

О Т З Ы В

официального оппонента на диссертацию **Мазуркова Олега Юрьевича**
«Противовирусная активность, безвредность и биодоступность субстанции
кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14»,
представленную к защите в диссертационный совет Д 208.020.02
на базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 03.02.02 - вирусология

Актуальность темы диссертационной работы

В последние годы достигнут заметный прогресс в борьбе с вирусными инфекциями, появились новые эффективные препараты, направленные на подавление вируса гепатита С; расширяется спектр препаратов для антиретровирусной терапии. Вместе с тем, в настоящее время в России не существует официально разрешенных к применению химиопрепаратов для защиты людей от ортопоксвирусных инфекций. В современном мире ортопоксвирусы до сих пор являются потенциальной биологической угрозой человеческому сообществу. В связи с угрозами возникновения эпидемических вспышек оспы обезьян, эволюционного изменения существующих ортопоксвирусов, возможности сохранения ВНО в вечной мерзлоте, опасности биотеррористических актов и уменьшения прослойки вакцинированных людей вероятность возникновения крупномасштабных эпидемий возрастает. Задача создания новых эффективных противовирусных препаратов, направленных против ортопоксвирусных инфекций, остается на повестке дня. Это обосновывает актуальность разрабатываемой в рамках данной диссертации тематики.

Научная новизна исследования и полученных результатов

В представленной работе на современном методическом уровне изучена противовирусная активность, безвредность и биодоступность нового химического соединения НИОХ-14, являющегося аналогом ранее изученного противоортопоксвирусного препарата ST-246, и обладающего патентной частотой.

В данной работе в экспериментах на мышах впервые определены эффективные дозы НИОХ-14 при пероральном введении, а также определено «терапевтическое окно». Впервые показано, что химическая субстанция НИОХ-14 относится к классу малоопасных веществ. Впервые показано, что в растворителях и в организме животных НИОХ-14 превращается в свой активный метаболит ST-246. Впервые определена абсолютная биодоступность НИОХ-14 при пероральном введении мышам.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Фундаментальная значимость полученных О.Ю. Мазурковым результатов заключается в разработке и использовании определения биодоступности химической субстанции НИОХ-14 на основе показателей концентрации её активного метаболита – ST-246 в организме млекопитающих.

Практическая значимость результатов, представленных в данной диссертационной работе, не вызывает сомнений. В экспериментах на лабораторных животных изучена противоортопоксвирусная активность, безвредность и биодоступность химического соединения НИОХ-14, являющегося субстанцией для отечественного противооспенного препарата. Данное изучение противовирусной эффективности химического соединения НИОХ-14, его влияния на показатели жизнедеятельности организма, а также характеристик его концентрации и распределения в тканях организма при введении лабораторным животным, является необходимым этапом при разработке эффективного противооспенного отечественного средства.

Общая характеристика диссертационной работы

Текст диссертации О.Ю. Мазуркова изложен на 152 страницах, включая список использованной литературы.

Диссертация написана в традиционном стиле и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение», список использованной литературы, который содержит список из 143 публикаций отечественных (16 источников) и зарубежных авторов (127 источников). Список

использованной литературы оформлен согласно требованиям ГОСТ. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками и 32 таблицами.

Введение содержит все необходимые разделы: «Актуальность темы исследования», «Степень разработанности», «Цель исследования», «Задачи исследования», «Научная новизна работы», «Теоретическая и практическая значимость работы», «Методология и методы исследования», «Положения, выносимые на защиту», «Степень достоверности и апробация результатов», «Личный вклад автора в диссертационную работу» и «Структура и объем работы». Все разделы написаны корректно и соответствуют тому, что изложено в основных главах диссертации.

Глава «Обзор литературы» написана грамотно и соответствует тематике данной работы: она включает 16 разделов и посвящена обзору современных противоортопоксвирусных препаратов и механизму их действия. Большое внимание уделено обзору исследований, посвященных изучению противовирусной активности, биодоступности и безвредности разрабатываемых антиортопоксвирусных препаратов.

Также представлен обзор публикаций, описывающих ортопоксвирусы и их репликацию.

В заключение этого раздела имеется «Заключение по обзору литературы».

Раздел «Материалы и методы» полно представляет использованные методики и свидетельствует о большом объеме проделанной автором работы. Раздел «Результаты собственных исследований» имеет 24 подраздела, в которых представлены результаты доклинических исследований по изучению основных характеристик антиортопоксвирусной активности, безвредности и биодоступности в организме лабораторных животных химически синтезированного соединения НИОХ-14.

В главе «Обсуждение результатов» соискатель приводит достаточно подробный анализ полученных результатов исследования.

В главе «Заключение и выводы» суммированы все полученные автором результаты. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, они закономерно вытекают из полученных результатов, четко сформулированы и полностью обоснованы.

Автореферат адекватно отражает основные результаты диссертационной работы. По теме диссертации опубликованы 7 научных статей, из них 5 – в отечественных журналах из списка ВАК и 2 – в зарубежных изданиях; результаты неоднократно представлялись на научно-практических конференциях, результаты работы представлены в 13 тезисах материалов конференций, сборниках научных трудов и других изданиях.

В целом, диссертация написана ясно и логично, аккуратно оформлена, содержит все необходимые рисунки и таблицы, иллюстрирующие полученные результаты.

Замечания к диссертационной работе

Замечания к данной работе незначительны и имеют технический или дискуссионный характер.

1. Во введении автор пишет, что кроме ВНО существуют другие патогенные для человека ортопоксвирусы: ВОО и ВОК, которые могут вызывать серьезные заболевания и даже смерть людей [55, 116]. Однако в статье Favier и др. говорится о заражении ВОК 10-летнего мальчика и наличие у него кожных поражений. По-видимому, «смерть» относится только к ВОО. Кроме того, в обзоре литературы автор приводит полный список патогенных для человека ортопоксвирусов, включая ВОВ, Akhmeta и Abatino вирусы.
2. В обзоре литературы приведен рисунок 1.3, на котором представлены четыре химических соединения. Однако в тексте написано: химическая структура этих (трех - цидофовир, CMX001 и ST-246) соединений представлена на рисунке 1.3.
3. В тексте имеются небольшие нестыковки. Так в обзоре литературы написано: «существует неопределенность в процессе получения одобрения этих (цидофовир, CMX001 и ST-246) препаратов против натуральной оспы. При этом в другом месте обзора: «имеется единственный официально зарегистрированный в США препарат - ST-246», и «FDA одобрило использование Цидофовира в случае вспышки оспы».
4. Глава 1.6.3 «Биодоступность ST-246» основана на работе Quenelle и др. «Efficacy of Delayed Treatment with ST-246 Given Orally against Systemic Orthopoxvirus infections in Mice». Однако в тексте приведена ссылка на работу

Prichard M.N. and Kern E.R. «Orthopoxvirus targets for the development of new antiviral agents», что является опечаткой. Также фраза «Оспа унесла наибольшее число жизней в истории человечества, убив в общей сложности около полумиллиарда человек» требует ссылки на литературный источник.

5. В тексте приводятся два сокращения для вируса осповакцины BOV и VACV.

6. В качестве замечаний можно отметить наличие небольшого количества грамматических ошибок и опечаток. Автор называет вирус натуральной оспы «антропогенным», хотя более правильно сказать, что ВНО является возбудителем натуральной оспы (антропоноза). Справедливости ради стоит подчеркнуть, что таких ошибок в тексте не очень много, и приведенные замечания не умаляют высокую значимость полученных результатов.

Достоверность полученных результатов, степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы

Достоверность полученных результатов определяется большим объёмом экспериментальных данных по изучению антиортопоксвирусной активности, безвредности и биодоступности в организме лабораторных животных химически синтезированного соединения НИОХ-14. Работа выполнена на высоком методическом уровне с использованием современного сертифицированного оборудования и современных методов исследования.

Научные положения, выводы и заключение, сформулированные в диссертации, обоснованы объёмом проведённых исследований, методическими подходами, использованием современных методов исследования. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы логично вытекают из полученных результатов. Достоверность полученных результатов и обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мазуркова Олега Юрьевича «Противовирусная активность, безвредность и биодоступность субстанции кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология,

является завершённой квалификационной научно-исследовательской работой, в которой с помощью современных вирусологических методов решена важная научно-практическая задача по доклиническим исследованиям первого отечественного противоопухолевого лекарственного средства препарата НИОХ-14.

Актуальность поставленных и решенных в ходе диссертационной работы задач, большой объем и качество проведенных научных исследований, новизна и высокая научно-практическая значимость полученных результатов, обоснованность приводимых выводов позволяют заключить, что представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, перечисленным в п. 9 "Положения о присуждении ученых степеней" от 24.09.2013 №842 с изменениями от 21.04.2016 №335, а ее автор, Мазурков Олег Юрьевич, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.02.02 – вирусология.

В.н.с лаборатории молекулярной микробиологии
ФГБУН ИХБФМ СО РАН,

e-mail: babkin@niboch.nsc.ru

Тел. +7 (383)363-51-57

к.б.н. Игорь Викторович Бабкин

Подпись И. В. Бабкина заверяю

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН к.х.н.



И.В. Бабкин

П.Е. Пестряков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН),

Новосибирск, 630090, пр-т академика Лаврентьева, д.8.

Тел. +7(383)363-51-50; e-mail: niboch@niboch.nsc.ru; www.niboch.nsc.ru