

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт
биологической промышленности»**
141142, Московская обл., Щелковский р-н, пос. Биокомбината
Тел/ Факс 8 (49656)7-32-63 e-mail: vnitibp@mail.ru
ИНН 5050007071 КПП 505001001 ОГРН 1035010214436

«__13__» __ноября__ 2020 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Мазуркова Олега Юрьевича «Противовирусная активность, безвредность и биодоступность субстанции кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 - вирусология

Отсутствие в настоящее время у большинства людей нашей планеты иммунитета против оспы и других ортопоксвирусных инфекций, обусловленное отменой с 1980 г всеобщей вакцинации от оспы, сохраняет опасность возникновения вспышек этих заболеваний. Есть основания опасаться повторного внедрения вируса натуральной оспы в человеческую популяцию или его преднамеренного применения против человека. Существуют другие ортопоксвирусы – вирусы оспы обезьян и оспы коров, которые, несмотря на меньшую по сравнению с вирусом натуральной оспы патогенность для человека, способны вызывать серьезные заболевания и даже смерть. Все это обуславливает необходимость разработки эффективных противооспенных препаратов.

Диссертация Олега Юрьевича Мазуркова посвящена изучению противовирусной активности, безвредности, биодоступности субстанции отечественного кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14.

В проведённом исследовании автором получены результаты, совокупность которых определяет научную новизну и высокую практическую значимость работы.

В диссертационной работе в экспериментах на аутбредных мышах ICR, интраназально зараженных 100 %-й летальной дозой вируса экстремелии, впервые

определены 50 %-е эффективные дозы химической субстанции НИОХ-14 и препарата сравнения ST-246 при их пероральном введении, а также определено «терапевтическое окно» для субстанции НИОХ-14. Показано, что химическая субстанция НИОХ-14 при её внутрижелудочном введении мышам относится к классу малоопасных веществ. Впервые показано отсутствие выраженного влияния однократного и многократного внутрижелудочного введения субстанции НИОХ-14 в дозе, в 3 раза превышающей терапевтическую, на гематологические показатели и микроскопическую картину внутренних органов лабораторных животных. Установлено, что в растворителях, обычно используемых в масс-спектрометрии, а также в сыворотке крови, гомогенатах органов и в организме животных НИОХ-14 превращается в свой активный метаболит - ST-246 и вторичный метаболит К (4-трифторметил-бензойная кислота). То есть, НИОХ-14 является пролекарством и в организме превращается в свой активный метаболит - ST-246. В экспериментах на мышах впервые определены и проанализированы основные фармакокинетические показатели метаболитов НИОХ-14 (субстанция): максимальная концентрация C_{max} (нг/мл); время достижения максимальной концентрации T_{max} (ч); время полувыведения $T_{1/2}$ (ч) и другие. Впервые определена тканевая доступность (f_T) субстанции НИОХ-14 при пероральном введении в дозе 50 мкг/г массы мыши, рассчитанная на основе показателей активного метаболита ST-246, для органов мышей, а именно: для легких $f_T = 100 \%$, для селезенки $f_T = 20 \%$, для почек $f_T = 63 \%$, для печени $f_T = 70 \%$, для мозга $f_T = 27 \%$. Впервые определена абсолютная биодоступность (F_{abs}) субстанции НИОХ-14 при пероральном введении мышам в дозах 10 и 50 мкг/г массы, рассчитанная на основе показателей активного метаболита ST-246, которая составила 39,2 и 22,8 % соответственно и не отличалась от F_{abs} препарата сравнения ST-246 при том же режиме его применения. Теоретическая значимость диссертационной работы Мазуркова Олега Юрьевича заключается в том, что в процессе её выполнения, для достижения цели и задач была разработана и использована методология определения биодоступности химической субстанции НИОХ-14 на основе показателей концентрации её активного метаболита – ST-246 в организме млекопитающих. Данная методология базируется на полученной

информации о превращении НИОХ-14 (субстанция) в свой активный метаболит ST-246 в растворителях, обычно используемых в масс-спектрометрии, а также в сыворотке крови, гомогенатах органов и в организме животных. Практическая значимость диссертационной работы заключается в том, что в экспериментах на лабораторных животных изучена антиортопоксвирусная активность, безвредность и биодоступность химического соединения НИОХ-14, являющегося субстанцией для отечественного противооспенного препарата. Данное изучение проведено в рамках доклинического исследования химической субстанции НИОХ-14, основные результаты которого использованы в «Отчете о доклиническом изучении безвредности, специфической активности и фармакокинетики препарата НИОХ-14 (субстанция)» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Кроме того, разработанный способ определения параметров биодоступности субстанции НИОХ-14 на основе оценки показателей концентрации её активного метаболита ST-246 в дальнейшем будет использован для изучения фармакокинетики готовой лекарственной формы препарата НИОХ-14 в клинических испытаниях.

Поставленные диссертантом в процессе работы задачи выполнены методически правильно, с использованием обоснованных и современных научных методик.

Диссертантом проведены актуальные исследования, получены результаты, о научной и практической значимости которых свидетельствуют публикации в зарубежных и реферируемых отечественных журналах, в материалах научно-практических конференций, нормативная документация.

В целом, автореферат Мазуркова О.Ю. построен по стандартной схеме, написан научным языком, результаты не вызывают сомнений, выводы работы соответствуют приведённым данным и в достаточной степени обоснованы.

Актуальность рассматриваемой темы, методический подход, объём проведённых исследований, научная новизна и практическая значимость полученных результатов позволяет заключить, что диссертационная работа Олега Юрьевича Мазуркова на тему «Противовирусная активность, безвредность и биодоступность субстанции кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02

- вирусология, является законченной научно-исследовательской работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утверждённым Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, несомненно, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Доктор биологических наук, профессор,
заместитель директора
по бионанотехнологиям
(ФГБНУ ВНИТИБП)



Матвеева Ирина Николаевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт
биологической промышленности» (ФГБНУ ВНИТИБП)
141142, Московская обл., Щелковский р-н,
пос. Биокомбината, дом 17
Тел./ Факс 8 (49656)7-32-63
Электронный адрес: vnitibp@mail.ru

Подпись Матвеевой Ирины Николаевны заверяю: *

Ученый секретарь,
кандидат сельскохозяйственных наук



Е.В. Маркова