

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора ФГБНУ
«Федеральный исследовательский
центр фундаментальной и
трансляционной медицины»
академик РАН, д.м.н., профессор



М.И. Воевода

2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Мазуркова Олега Юрьевича на тему
**«Противовирусная активность, безвредность и биодоступность субстанции
кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14»**, представленной на
соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности:
03.02.02 – вирусология

Актуальность темы выполненной работы. Диссертационная работа Мазурков О.Ю. посвящена актуальной проблеме вирусологии и здравоохранения - изучению противовирусного действия химического соединения (субстанции) НИОХ-14, его влияния на показатели жизнедеятельности организма, а также его концентрации и распределения в тканях организма при пероральном введении лабораторным животным, что является необходимым этапом при разработке эффективного, безвредного и биодоступного противооспенного средства.

В результате проведения и успешного завершения программы глобальной ликвидации оспы под эгидой Всемирной организации здравоохранения удалось не только поставить под жесткий контроль, но и полностью элиминировать это инфекционное заболевание на Земле. Вместе с тем прекращение с 1980 г. всеобщей вакцинации против натуральной оспы привело к тому, что к настоящему времени более половины населения Земли не имеет иммунитета против ортопоксвирусных инфекций. Более того, человеческая популяция подвергается потенциальной опасности применения природных или рекомбинантных штаммов вирусов натуральной оспы (ВНО) и оспы обезьян (ВОО) в качестве биологического оружия. Противовирусные препараты, эффективные в отношении ВНО и других

патогенных для человека ортопоксвирусов, прежде всего ВОО, могли бы существенно снизить последствия возможного возникновения вспышек оспы.

К настоящему времени, во всем мире для лечения ортопоксвирусных инфекций у людей имеется единственный официально зарегистрированный в США препарат - Тековиримат (Tecovirimat, ТРОХХ), для создания которого использовали химическое соединение 4-трифторметил-N-(3,3а,4,4а,5,5а,6,6а-октагидро-1,3-диоксо-4,6-етеноциклопроп[*f*]изоиндол-2(1H)-ил)-бензамид (ST-246). В 2009 году в результате совместных исследований ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора и НИОХ СО РАН было получено новое химическое соединение 7-[N`-(4-трифторметилбензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло[3.2.2.0^{2,4}]нон-8-ен-6-карбоновая кислота (НИОХ-14), являющееся структурным аналогом ST-246, но обладающее патентной чистотой. Это соединение обладало сравнимой с ST-246 активностью в отношении ортопоксвирусов и было рекомендовано в качестве субстанции для разработки отечественного противооспенного препарата.

Актуальность работы Мазуркова О.Ю. обусловлена необходимостью более глубокого изучения свойств субстанции НИОХ-14 в рамках доклинических исследований, в том числе её специфической активности, безвредности и биодоступности, что и было проведено в данной диссертации.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа Мазуркова О.Ю. изложена на 152 страницах машинописного текста. Работа написана в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных исследований, обсуждения результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка цитированной литературы. Диссертация содержит 32 таблицы и 35 рисунков. Список литературы включает 143 источника, в том числе 127 статей в зарубежных журналах и 16 отечественных источников.

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, охарактеризована научная новизна, ее теоретическая и практическая значимость. Цель работы сформулирована четко и корректно. Задачи, поставленные для достижения цели, определены точно и раскрывают ее содержание.

В первой главе автором проведен глубокий анализ отечественных и зарубежных источников литературы и достаточно исчерпывающе представлены сведения о разрабатываемых противооспенных препаратах и их эффектах в экспериментах *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. Обзор написан грамотным, понятным, легко воспринимаемым языком, содержит сведения, лежащие в основе современных представлений об антивирусной активности наиболее перспективных

противооспенных препаратов. В нем также уделено особое внимание специфической активности, безвредности и биодоступности двух современных противовирусных химических соединений: CMX001 (Brincidofovir) и ST-246 (Tescovirimat). Кроме того, сделано заключение о необходимости разработки новых противооспенных препаратов на основе химически синтезированных соединений, в частности на основе нового химического соединения НИОХ-14. Таким образом, обзор литературы полно охватывает современные научные представления, необходимые для понимания и обоснования работы.

В главе «Материалы и методы» обоснованы методические подходы, использованные в диссертационной работе, подробно охарактеризован экспериментальный материал, описаны применяемые автором методики. Для изучения биодоступности химического соединения НИОХ-14 (субстанция) в экспериментах на мышах была обоснована и предложена методология использования фармакокинетических параметров его активного метаболита ST-246 и вторичного метаболита К. В данном разделе описано, что ST-246 может выступать в качестве активного продукта метаболизма НИОХ-14 и характеризовать его биодоступность в организме.

В главе «Результаты собственных исследований» соискателем представлены фактические данные, полученные в ходе проведения диссертационного исследования. О.Ю. Мазурковым осуществлена комплексная оценка противооспенной активности, безвредности и биодоступности химической субстанции НИОХ-14 в экспериментах на лабораторных животных. Полученные результаты автор описывает последовательно в четырех разделах, достаточно подробно и понятно, делая логические переходы от одного раздела к другому. Несомненным достоинством описания основных научных результатов являются информативные и грамотно построенные таблицы и рисунки.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» автор подробно и глубоко анализирует полученные результаты с привлечением данных современной литературы. Основной акцент сделан на том, что противовирусная активность, безвредность и биодоступность химической субстанции кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14 сопоставима с соответствующими характеристиками аналогичного соединения ST-246, на основе которого в США разработан и зарегистрирован препарат против ортопоксвирусных инфекций. Этот раздел работы свидетельствует о способности автора анализировать полученные результаты с привлечением большого массива литературных данных.

На основе детального анализа полученных результатов и литературных данных автор приходит к заключению и выводам, вытекающим из проведенных исследований и свидетельствующих о перспективности дальнейшего изучения химического соединения НИОХ-14 с целью создания на его основе лекарственной формы отечественного противоопухолевого химиопрепарата. Представленные выводы полностью отражают суть проведенного исследования.

Выносимые на защиту научные положения и выводы диссертации обоснованы и подтверждены полученными экспериментальными данными.

Диссертация и автореферат Мазуркова О.Ю. оформлены в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и выводов. Использование О.Ю. Мазурковым современных вирусологических, культуральных, гистологических и других методов исследования, современных компьютерных программ для статистического анализа данных, представление объемного фактического материала свидетельствует об объективности и адекватности полученных результатов, обоснованности выводов. Основные положения доложены и обсуждены на 12 всероссийских и международных конференциях и конгрессах. Результаты исследования представлены в 7 научных статьях (из них 5 – в отечественных журналах, рекомендованных ВАК, и 2 – в зарубежных журналах), а также в 13 тезисах в сборниках материалов конференций.

Полученные результаты прошли многоуровневую проверку экспертов при выполнении федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009 - 2014 годы)».

Содержание диссертации соответствует специальности, по которой она представлена к защите.

Новизна исследования и наиболее существенные научные результаты. Научная новизна настоящей работы не вызывает сомнения. В диссертационной работе Мазуркова О.Ю. получены новые фундаментальные знания. 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. В экспериментах на мышах впервые показано, что химическая субстанция НИОХ-14 при её внутрижелудочном введении относится к классу малоопасных веществ. В данной работе 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. Впервые показано, что химическое соединение (субстанция) НИОХ-14 является пролекарством и в организме животных превращается в свой активный метаболит - ST-246. Впервые определены показатели тканевой доступности и абсолютной биодоступности химической субстанции НИОХ-14. Установлено, что фармакокинетические параметры её активного метаболита ST-246 позволяют характеризовать субстанцию НИОХ-14 как биодоступную при пероральном применении.

Теоретическая и практическая значимость данной диссертационной работы 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.

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. Основные результаты диссертации использованы в «Отчете о доклиническом изучении безвредности, специфической активности и фармакокинетики препарата НИОХ-14 (субстанция)» ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Связь выполненной работы с планами соответствующих отраслей наук. Работа была выполнена при финансовой поддержке федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009 - 2014 годы)».

Принципиальных замечаний по существу результатов и положений, изложенных в диссертации, не имеется.

Заключение

По объему полученных данных, их новизне, актуальности, теоретической и практической значимости диссертационное исследование Мазуркова Олега Юрьевича «Противовирусная активность, безвредность и биодоступность субстанции кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14» является законченной научно-квалификационной работой.

Диссертационная работа Мазуркова Олега Юрьевича полностью соответствует пунктам 9-11, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых

степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 03.02.02 – вирусология.

Отзыв обсуждён и одобрен на семинаре отдела экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (протокол № 1 от 1 декабря 2020 г.).

Отзыв составили:

Заведующий отделом экспериментального
моделирования и патогенеза инфекционных
заболеваний ФГБНУ «Федеральный исследовательский
центр фундаментальной и трансляционной медицины»
доктор биологических наук,
профессор



Шестопалов Александр Михайлович

Старший научный сотрудник отдела экспериментального
моделирования и патогенеза инфекционных
заболеваний, заведующий лаборатории экологии вирусов
ФГБНУ «Федеральный исследовательский
центр фундаментальной и трансляционной медицины»
кандидат биологических наук



Шаршов Кирилл Александрович

Подписи Шестопалова А.М. и Шаршова К.А. заверяю

*Начальник
отдела кадров
Мельникова О.М.*



(подпись)

(ПЕЧАТЬ)

Дата