

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию Мазуркова Олега Юрьевича  
«Противовирусная активность, безвредность и биодоступность  
субстанции кандидатного противооспенного препарата НИОХ-14»,  
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология**

Достиженные на сегодняшний день успехи в борьбе с натуральной оспой не сделали эту проблему менее значимой. Прекращение вакцинации ведет к практическому исчезновению популяционного противооспенного иммунитета. Наличие природных резервуаров близкородственных ортопоксвирусов (вирусы оспы обезьян, коров и др.), случаи вызванных ими заболеваний у человека свидетельствуют о потенциальной угрозе возврата ортопоксвирусов в человеческую популяцию. Поэтому необходимость обеспечения защиты человечества от ортопоксвирусов была и остается актуальной. Целью выполненного исследования явилось определение основных характеристик антиортопоксвирусной активности, безвредности и биодоступности в организме лабораторных животных химически синтезированного соединения НИОХ-14.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- изучение специфической активности *in vitro* и *in vivo* в отношении вируса экстромелии;
- определение сроков эффективного введения вещества;
- определение параметров токсичности и биодоступности соединения НИОХ-14 для лабораторных животных.

Представленная к защите диссертация изложена на 153 страницах и состоит из разделов «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение результатов», «Заключение и выводы», «Список литературы».

В литературном обзоре представлены характеристики таксономии и механизмов репродукции ортопоксвирусов, приведены данные о современном состоянии химиотерапии ортопоксвирусных инфекций, немногочисленных зарегистрированных препаратах. Особое внимание при этом уделено их показателям безвредности и биодоступности. Из представленного «Обзора литературы» следует, что в РФ в настоящее время отсутствуют лекарственные препараты для профилактики и лечения натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций, в связи с чем создание отечественных эффективных противооспенных средств является крайне актуальным.

Раздел «Материалы и методы» содержит подробную характеристику химического соединения НИОХ-14 и используемого в качестве вещества сравнения с установленной антипоксвирусной активностью соединения ST-246. Приведены данные о культуре клеток, используемых вирусах и лабораторных животных. Описаны методы оценки противовирусной активности *in vitro* и *in vivo*, уровня репродукции вируса эктромелии в органах инфицированных мышей, методики изучения безвредности и биодоступности субстанции, а также патоморфологического исследования. Статистическая обработка результатов выполнена с использованием современного и адекватного пакета статистических программ.

При тестировании противовирусной активности исследуемого соединения и препарата сравнения в отношении вирусов осповакцины и эктромелии *in vitro* установлены минимальные ингибирующие концентрации веществ и индексы селективности, которые не имели статистически достоверных различий. Оценка противовирусной активности НИОХ-14 и препарата сравнения ST-246 при пероральном введении в различных концентрациях мышам, инфицированным вирусом эктромелии, показала, что субстанция НИОХ-14 не уступает препарату сравнения и по критериям выживаемости животных, средней продолжительности жизни и 50%-ным эффективным дозам соединения обладают сходной и достаточно высокой

активностью. Это подтверждается снижением титров вируса эктромелии в сыворотке крови, легких, головном мозге и других органах лабораторных животных. При изучении эффективности различных схем введения НИОХ-14 было выявлено, что введение субстанции за 1 сутки и 1 час до и на протяжении 9 суток после заражения вирусом эктромелии обеспечивало 100% -ную выживаемость. Практически аналогичный результат наблюдали при введении субстанции на 3 и 4 сутки после заражения, со снижением показателя выживаемости до 60% при начале лечения на 6 сутки. Таким образом, период от 4 до 6 суток назван оптимальным для эффективного терапевтического действия НИОХ-14.

Большой раздел (в сравнении с вирусологическими исследованиями) диссертации посвящен изучению безвредности и биодоступности субстанции НИОХ-14 в организме лабораторных животных (мыши и крысы). Показано отсутствие острого и хронического токсического воздействия при внутрижелудочном введении, однако у крыс после многократного введения НИОХ-14 в дозе 150 мг/кг описаны патоморфологические изменения структур желудка, печени и почек. Основные гематологические показатели при этом не претерпевали существенных изменений. По заключению диссертанта субстанция НИОХ-14 может быть отнесена к классу малоопасных соединений.

Изучение биодоступности НИОХ-14 в виде его активного метаболита в организме мышей проведено с использованием различных схем введения с последующим определением концентрации его в крови и расчетом тканевой доступности вещества для легких, печени, селезенки, головного мозга и почек лабораторных животных. Установлено, что абсолютная биодоступность НИОХ-14 достигала 39,2% при пероральном введении, не отличалась от данного показателя для препарата сравнения, а тканевая биодоступность варьировала от 100% (легкие) до 20,3% (селезенка).

Выполненная работа позволила получить ряд приоритетных данных, характеризующих противовирусную активность, безопасность и

биодоступность субстанции НИОХ-14, в чем ее несомненная научная новизна. Выводы соответствуют поставленным задачам. По материалам диссертации опубликовано 7 научных статей, из них 5 – в отечественных журналах из списка ВАК и 2 – в зарубежных изданиях. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Вопросы и замечания:

1. Чем можно объяснить, что в работе, представленной к защите по специальности «03.02.02-вирусология», объем описания собственно вирусологических исследований составляет всего семь страниц?
2. В чем значение приведенных на стр. 78-79 данных патоморфологического исследования легких, если воспалительно-деструктивные изменения в них в опытной и контрольной группах были аналогичными?
3. Сомнительным является использованный на стр. 59 и 69 неологизм «эвтаназировали».

Заключение: диссертационная работа Мазуркова Олега Юрьевича на тему: «Противовирусная активность, безвредность и биодоступность субстанции кандидатного противоопухолевого препарата НИОХ-14», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования содержится решение актуальной научной задачи – изучения антипоксвирусной активности, безвредности и биодоступности в организме лабораторных животных химически синтезированного соединения НИОХ-14, что имеет существенное значение для вирусологии.

Работа Мазуркова Олега Юрьевича по актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 года № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает



присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности  
03.02.02 – вирусология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой микробиологии,  
вирусологии и иммунологии НГМУ, заслуженный  
работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук (03.02.02-  
вирусология), профессор

Евстропов Александр Николаевич

18.11.2020.

Подпись профессора Евстропова А.Н. заверяю

Начальник отдела кадров

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Новосибирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52  
телефон +7 (383) 222-13-80, [microbio@ngs.ru](mailto:microbio@ngs.ru), сайт <http://www.ngmu.ru>