

УДК 615.03:615.065:616.912

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность нового российского противооспенного препарата НИОХ-14: открытое рандомизированное клиническое исследование I фазы

Л.Н. Шишкина[✉], М.П. Богрянцева, Н.И. Бормотов, С.В. Усова, М.О. Скарнович, О.Ю. Мазурков, Е.С. Башкина, Н.С. Куцерубова, С.Г. Удальева, А.А. Сергеев, А.П. Агафонов

Федеральное бюджетное учреждение науки

«Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор"»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

АБК, корп. 12а, р.п. Кольцово, Новосибирская обл., 630559, Российская Федерация

✉ Шишкина Лариса Николаевна shish@vector.nsc.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. В связи с прекращением с 1980 г. вакцинации против оспы после успешного проведения глобальной программы Всемирной организации здравоохранения по ее ликвидации в настоящее время более половины населения Земли лишено иммунитета в отношении патогенных для человека ортопоксвирусов. Вспышки оспы обезьян в нескольких странах с 2022 г. свидетельствуют об актуальности разработки новых химических препаратов, обладающих антиортопоксвирусной активностью.

ЦЕЛЬ. Оценить безопасность и переносимость российского противооспенного препарата НИОХ-14 при пероральном применении в клиническом исследовании I фазы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследование проведено на 90 здоровых добровольцах на базе ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 163 Федерального медико-биологического агентства» по протоколу «Открытое простое рандомизированное исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики препарата НИОХ-14 на добровольцах в возрасте 18–50 лет в параллельных группах» № НИОСН-01/20. В работе использовали стандартный комплекс клинических и лабораторно-инструментальных методов. В исследовании принимали участие 6 групп по 15 добровольцев: 1, 2 и 3 группы получали однократно перорально 200, 600 и 1200 мг НИОХ-14 соответственно; 4, 5 и 6 группы получали ежедневно перорально по 200, 600 и 1200 мг НИОХ-14 соответственно в течение 6 сут.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При однократном и многократном применении препарата в дозах 200, 600 и 1200 мг не выявлено изменений в крови добровольцев при анализе следующих показателей в динамике: эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, лейкоцитарная формула, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, щелочная фосфатаза, общий белок, общий билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, протромбиновый индекс и тимоловая проба. Не установлено изменений показателей общего анализа мочи в течение всего периода наблюдения. Не выявлено случаев возникновения нежелательных явлений при однократном применении НИОХ-14 в исследуемых дозах и при многократном применении в дозах 200 и 600 мг. При многократном приеме препарата НИОХ-14 в дозе 1200 мг у одного добровольца на 2-е и 5-е сутки выявлена кратковременная болезненность в эпигастральной области.

ВЫВОДЫ. При анализе данных физикального обследования, клинического и биохимического анализов крови и мочи здоровых добровольцев патологических изменений не выявлено. Препарат НИОХ-14 в форме твердых желатиновых капсул, содержащих 200 мг НИОХ-14, обладает высоким профилем безопасности и переносимости.

РЕГИСТРАЦИЯ. Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT05976100.

© Л.Н. Шишкина, М.П. Богрянцева, Н.И. Бормотов, С.В. Усова, М.О. Скарнович, О.Ю. Мазурков, Е.С. Башкина, Н.С. Куцерубова, С.Г. Удальева, А.А. Сергеев, А.П. Агафонов, 2025

Ключевые слова: противооспенный препарат; НИОХ-14; ортопоксвирусы; оспа обезьян; натуральная оспа; безопасность; переносимость; клиническое исследование

Для цитирования: Шишкина Л.Н., Богрянцева М.П., Бормотов Н.И., Усова С.В., Скарнович М.О., Мазурков О.Ю., Башкина Е.С., Куцерубова Н.С., Удальева С.Г., Сергеев А.А., Агафонов А.П. Безопасность нового российского противооспенного препарата НИОХ-14: открытое рандомизированное клиническое исследование I фазы. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):20–30. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467>

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания № ГЗ-42/24 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Safety of the New Russian Anti-smallpox Medicinal Product NIOCH-14: Open, Randomised Phase I Clinical Trial Results

Larisa N. Shishkina✉, Marina P. Bogryantseva, Nikolai I. Bormotov, Svetlana V. Usova, Maksim O. Skarnovich, Oleg Yu. Mazurkov, Elena S. Bashkina, Natalia S. Kutserubova, Svetlana G. Udalyeva, Artemiy A. Sergeev, Alexander P. Agafonov

State Research Center of Virology and Biotechnology 'Vector'
12A, ABK, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation

✉ Larisa N. Shishkina shish@vector.nsc.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vaccination against smallpox was discontinued in 1980 following the success of the World Health Organisation's Smallpox Eradication Programme. Consequently, more than half of the current world population lacks immunity to orthopoxviruses pathogenic to humans. Since 2022, several countries have been reporting outbreaks of mpox (previously known as monkeypox), which necessitates developing new small molecules active against orthopoxviruses.

AIM. The aim was to evaluate the safety and tolerability of NIOCH-14, a Russian anti-smallpox medicinal product, after oral administration in a phase I clinical trial.

MATERIALS AND METHODS. The clinical trial was conducted in 90 healthy volunteers at the Federal State Budgetary Institution of Healthcare 'Medical and Sanitary Unit No. 163 of the Federal Medical and Biological Agency' in accordance with Protocol No. NIOCH-01/20 'An open, simple, randomised study of the safety, tolerability, pharmacokinetics of NIOCH-14 in volunteers aged 18–50 years in parallel groups'. Investigators used a standard set of clinical, laboratory, and instrument-based testing methods. The clinical trial included six experimental groups of 15 subjects each. Groups 1, 2, and 3 received NIOCH-14 as a single oral dose of 200, 600, and 1200 mg, respectively. Groups 4, 5, and 6 received NIOCH-14 at daily oral doses of 200, 600, and 1200 mg/day, respectively, for 6 days.

RESULTS. After single and repeated administration of NIOCH-14 at doses of 200, 600, and 1200 mg to volunteers, the study did not demonstrate any changes in the blood test results (erythrocyte, leucocyte, platelet, and differential leucocyte counts; haemoglobin levels; erythrocyte sedimentation rate values; alanine transaminase, aspartate transaminase, and alkaline phosphatase activity levels; total protein, total bilirubin, glucose, creatinine, urea, and C-reactive protein levels; prothrombin time ratios; thymol turbidity). Similarly, the urinalysis results remained unaltered throughout the entire observation period. No adverse events were observed in volunteers receiving NIOCH-14 at all single doses or repeated doses of 200 and 600 mg. One volunteer receiving the investigational medicinal product at a repeated dose of 1200 mg/day experienced transient epigastric pain on days 2 and 5.

CONCLUSIONS. The physical examination, haematology, blood chemistry, and urinalysis results did not reveal any pathological changes in healthy volunteers. The investigational medicinal product, formulated as hard gelatin capsules containing 200 mg of NIOCH-14 and excipients, demonstrated a favourable safety and tolerability profile.

REGISTRATION. This clinical trial is registered at ClinicalTrials.gov (NCT05976100).

Keywords: anti-smallpox medicinal product; NIOCH-14; orthopoxviruses; mpox; monkeypox; smallpox; safety; tolerability; clinical trial

For citation: Shishkina L.N., Bogryantseva M.P., Bormotov N.I., Usova S.V., Skarnovich M.O., Mazurkov O.Yu., Bashkina E.S., Kutserubova N.S., Udalyeva S.G., Sergeev A.A., Agafonov A.P. Safety of the new Russian anti-smallpox medicinal product NIOCH-14: Open, randomised phase I clinical trial results. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):20–30. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467>

Funding. This study was conducted by the State Research Center of Virology and Biotechnology 'Vector' as part of the applied research funded under State Assignment No. SA-42/24.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Человеческая популяция подвержена инфицированию группой природных ортопоксвирусов, таких как вирус натуральной оспы, вирус оспы обезьян и вирус оспы коров. При этом натуральная оспа — одно из наиболее опасных, высококонтагиозных инфекционных заболеваний человека, а вирус натуральной оспы признан одной из наиболее значительных угроз в отношении его возможного использования как агента для биотерроризма [1, 2].

На протяжении истории человечества натуральная оспа занимала одно из первых мест среди всех инфекционных заболеваний. В настоящее время, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мы наблюдаем развивающуюся мировую вспышку оспы обезьян, охватившую целый ряд государств, в том числе многие экономически развитые страны западной Европы [3–5]. Сформировавшийся в популяции к настоящему времени коллективный иммунитет не обеспечивает достаточную защиту от ортопоксвирусов [1, 2], поскольку вакцинация от оспы была прекращена во всем мире в связи с осуществлением программы ее глобальной ликвидации под эгидой ВОЗ. Поэтому разработка новых эффективных и безопасных противооспенных препаратов является актуальной и своевременной задачей в комплексной борьбе с распространением заболеваний, вызванных патогенными для человека ортопоксвирусами.

В России был разработан и запатентован противооспенный препарат НИОХ-14, который является аналогом ST-246, — тековиримат (tecovirimat) [6–8]. Кроме указанного лекарственного средства в настоящее время для лечения натуральной оспы и оспы обезьян в случае их возникновения ВОЗ рекомендует использовать второе лекарственное средство — бринцидифовир (brincidofovir). Оба средства разработаны в США [9, 10].

Действующим веществом препарата НИОХ-14 является новое химическое соединение (7-[N-(4-трифторметил бензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло-[3.2.2.0^{2,4}]нон-8-ен-6-карбоновая кислота) [6], синтезированное в ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук, обладающее активностью в отношении ортопоксвирусов *in vitro* и *in vivo* [6, 7]. В доклинических исследованиях было установлено, что НИОХ-14 является пролекарством и в организме лабораторных животных в результате циклизации превращается в активный метаболит ST-246 [8, 11, 12]. Было показано, что химическое соединение НИОХ-14 является биодоступным при пероральном применении у лабораторных мышей и проявляет высокую эффективность *in vivo* в отношении вируса натуральной оспы, сравнимую с эффективностью ST-246 [6–8, 11, 12]. Очевидно, что НИОХ-14, являясь пролекарством ST-246 и превращаясь в свой активный метаболит ST-246, имеет такой же механизм действия, а именно ингибирует вирусный белок р37 и препятствует освобождению внеклеточных форм вируса, которые обеспечивают диссеминацию вируса в организме и развитие заболевания [8, 11, 12].

В доклинических исследованиях было установлено, что период, в течение которого введение НИОХ-14 обеспечивало наиболее эффективную 100% защиту животных от гибели, составлял 4 сут после заражения мышей летальной дозой вируса экстремелии [7]. Также на этапе доклинических исследований было проведено исследование острой и хронической токсичности, местнораздражающего действия, иммунотоксических и аллергизирующих свойств, мутагенного действия, влияния на репродуктивную (генеративную) функцию животных [12]. Полученные результаты показали, что химическая субстанция НИОХ-14 является эффективной, безопас-

ной и биодоступной при пероральном введении лабораторным животным [7, 8, 11, 12].

В 2019 г. была разработана готовая лекарственная форма противооспенного препарата на основе химического соединения НИОХ-14 и успешно завершены его доклинические исследования [13].

Цель работы — оценить безопасность и переносимость российского противооспенного препарата НИОХ-14 при пероральном применении в I фазе клинического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах по протоколу «Открытое простое рандомизированное исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики препарата НИОХ-14 на добровольцах в возрасте 18–50 лет в параллельных группах» № NIOCH-01/20, версия 2 от 10.06.2020.

Участники. В результате проведения клинического и лабораторно-инструментального обследования для участия в клиническом исследовании были отобраны 90 добровольцев (43 мужского и 47 женского пола), не болевших оспой. Добровольцев, досрочно выбывших из исследования, не было.

Критерии включения: 1) наличие подписанного и датированного информированного согласия добровольца на участие в клиническом исследовании до проведения любой из процедур; 2) верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; 3) возраст от 18 до 50 лет включительно; 4) индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м³; 5) способность посетить все запланированные визиты и все запланированные процедуры и исследования; 6) согласие добровольцев на использование эффективных методов контрацепции в течение всего исследования, включая период наблюдения за возможными нежелательными явлениями.

Критерии исключения: 1) решение исследователя об исключении добровольца в интересах самого добровольца, ошибочное включение; 2) любое нежелательное явление (НЯ), требующее назначения лекарственных препаратов, не разрешенных протоколом настоящего исследования (обострение хронических заболеваний печени, почек, поджелудочной железы, сердца;

возникновение во время испытания инфекционных (грипп и другие острые респираторно-вирусные инфекции, ангина, гепатит и др.), онкологических заболеваний; 3) отказ добровольца от продолжения участия в исследовании / его недисциплинированность / желание досрочно завершить исследование / неявка на запланированный визит без предупреждения врача-исследователя; потеря связи с добровольцем; 4) выявление наркотических веществ или алкоголя по результатам анализов; 5) беременность, период грудного вскармливания.

Критерии не включения: 1) гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата; 2) отягощенный аллергологический анамнез; 3) лекарственная непереносимость; 4) военнослужащие; 5) лица, находящиеся под стражей в местах лишения свободы; 6) острые инфекционные заболевания менее, чем за 4 нед. до начала исследования; 7) иммуносупрессивные состояния, иммуносупрессивная терапия; 8) регулярный прием лекарственных препаратов менее чем за 2 нед. до начала исследования, а также препаратов, оказывающих выраженное влияние на гемодинамику, функцию печени и др., менее чем за 30 сут до начала исследования; 9) донорство (450 мл крови или плазмы и более) менее чем за 2 мес. до начала исследования; 10) участие в других клинических испытаниях менее чем за 3 мес. до начала исследования; 11) прием более чем 10 единиц алкоголя в неделю¹ или сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами в анамнезе; 12) курение ≥10 сигарет в день; 13) женщины в предменопаузальный период (последняя менструация ≤1 года до подписания информированного согласия), которые не являются хирургически стерильными; 14) наличие нервных и психических заболеваний и травм.

Исследование (I фаза клинического исследования препарата НИОХ-14) проведено в 2020–2021 гг. на клинической базе федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть № 163 Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России).

Исследование получило одобрение в Совете по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания № 237 от 21.07.2020). Исследование проводили в соответствии с Руководством

¹ 1 ед. алкоголя эквивалентна ½ л пива, 200 мл вина или 50 мл крепкого алкоголя.

по проведению клинических исследований лекарственных средств² и требованиями Надлежащей клинической практики (GCP)³.

Исследуемый препарат. В работе использовали готовую лекарственную форму отечественного противоопухолевого препарата НИОХ-14, серия 010919, производитель акционерное общество «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» (АО «СЦФБ», г. Новосибирск). Готовая лекарственная форма препарата НИОХ-14 представляет собой твердые желатиновые капсулы, содержащие 200 мг химической субстанции НИОХ-14 (7-[N-(4-трифторметил бензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло-[3.2.2.02,4]нон-8-ен-6-карбоновая кислота) и вспомогательные вещества [13]. На серию 010919 препарата НИОХ-14 производителем был представлен паспорт с указанием характеристик препарата, удовлетворяющих утвержденной нормативной документации⁴.

План исследования. Скрининг включал исследование следующих параметров: 1) витальные показатели (температура тела, систолическое и диастолическое давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений); 2) показатели мочи (показатели удельного веса, реакции pH, белка, глюкозы, эпителиальных клеток, лейкоцитов, эритроцитов); 3) гематологические показатели (показатели эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, скорости оседания эритроцитов); 4) биохимические показатели крови (показатели общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, общего билирубина, аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, С-реактивного белка, протромбинового индекса, тимоловой пробы). Также при скрининге и на визитах проводился анализ мочи на содержание наркотических веществ и выдыхаемого воздуха на алкоголь. Женщины каждый раз сдавали тест на беременность.

На первом визите (визит 1) добровольцев помещали в стационар исследовательского центра ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России на 24 ч. При удовлетворительном самочувствии добровольцы на 2 сут были выписаны, затем в течение 7 сут они ежедневно приходили в исследовательский центр для осмотра и обнаружения НЯ, после

чего всем добровольцам были выданы дневники самонаблюдения для самостоятельного заполнения, где они фиксировали все неблагоприятные события со здоровьем.

Добровольцы во всех группах принимали препарат перорально через 30 мин после еды (пища богатая жирами, молочные продукты).

Активный период наблюдения одного пациента составил 90 сут. Промежуток между первичным визитом (скринингом) и визитом 1 составлял не более 7 сут. Всего после скрининга было осуществлено 11 визитов: визит 1 – 1 сут, визит 2 – 2 сут, визит 3 – 3 сут, визит 4 – 4 сут, визит 5 – 5 сут, визит 6 – 6 сут, визит 7 – 7 сут, визит 8 – 10 сут, визит 9 – 20 сут, визит 10 – 30 сут, визит 11 – 90 сут. Осмотр врачом-исследователем, физикальное обследование и оценка витальных показателей (температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений) проводили во время каждого из 11 визитов. Перед приемом препарата и на 3, 7, 10, 20, 30 и 90 сут после приема препарата были проведены исследования общего анализа и биохимических показателей крови и мочи у добровольцев во всех группах. Схема приема препарата НИОХ-14 в группах исследования представлена в *таблице 1*.

Рандомизация. Распределение по группам осуществляли с помощью метода случайных чисел. Все включенные добровольцы (43 мужчины и 47 женщин) методом рандомизации были разделены на 6 групп в соотношении 1:1:1:1:1:1. Добровольцы включались в исследование после прохождения скрининга. Проведенное сравнение групп на этапе скрининга по демографическим показателям с помощью теста Манна–Уитни показало, что по возрастному составу, полу, росту и весу добровольцев достоверных отличий между группами не было. Сравнение групп по таким параметрам, как температура тела, систолическое и диастолическое артериальное давление, частота пульса и дыхания, не выявило достоверных отличий между группами.

Оценка безопасности проведена по следующим показателям.

Витальные показатели: температура, артериальное давление, частота сердечных сокращений (пульс), частота дыхательных движений.

Клинический (общий) анализ крови: количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина,

² Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

³ ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP).

⁴ Нормативная документация НИОХ-14 (7-[N-(4-трифторметил бензоил)-гидразинокарбонил]-трицикло-[3.2.2.02,4]нон-8-ен-6-карбоновая кислота), произв. АО «СЦФБ», рег. уд. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 2022.

Таблица 1. Схема введения препарата НИОХ-14 в группах исследования

Table 1. Scheme of NIOCH-14 administration in the study groups

Номер группы Group No.	Количество добровольцев в группах исследования, чел. <i>Number of volunteers per trial group, pers</i>		Доза и способ введения препарата <i>Dose and administration route</i>
	Начало <i>Start</i>	Завершение <i>End</i>	
1	15	15	200 мг однократно перорально <i>200 mg orally as a single dose</i>
2	15	15	600 мг однократно перорально <i>600 mg orally as a single dose</i>
3	15	15	1200 мг однократно перорально <i>1200 mg orally as a single dose</i>
4	15	15	200 мг/сут перорально в течение 6 сут <i>200 mg orally once a day for 6 days</i>
5	15	15	600 мг/сут перорально в течение 6 сут <i>600 mg orally once a day for 6 days</i>
6	15	15	1200 мг/сут (по 600 мг 2 раза/сут) перорально в течение 6 сут <i>1200 mg (600 mg twice a day) orally for 6 days</i>

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

тромбоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов.

Биохимический анализ крови по следующим показателям: общий белок, мочеви́на, креатинин, глюкоза, аспараги́новая трансамина́за (АСТ), алани́новая трансамина́за (АЛТ), щелочная фосфата́за, общий билирубин, тимоловая проба, протромбиновый индекс, С-реактивный белок.

Общий анализ мочи: удельный вес, значения рН, белок, глюкоза, кетоновые тела, лейкоциты, эритроциты, эпителиальные клетки, соли, бактерии.

Инструментальные исследования: электрокардиографическое, ультразвуковое — органов брюшной полости.

Клинические проявления НЯ: недомогание, головная боль, повышение температуры, слабость, потливость, нарушение сна и аппетита, тошнота, рвота, боли в животе и др.

Статистическая обработка данных. Размер выборки определен на основании действующих руководств по проведению клинических исследований лекарственных средств⁵. Планируемое число испытуемых — 90. Было сформировано 6 групп по 15 человек, что является достаточным для получения достоверных данных при статистической обработке. Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, выполняли с использованием специализированной

программы для вычислений и статистического анализа R (R v.3.3.2, 2016)⁶, сравнение полученных результатов исследования проводили с помощью теста Манна–Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Безопасность препарата НИОХ-14 при однократном применении

В течение всего периода наблюдения (90 сут) не было зарегистрировано случаев возникновения НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы ни у одного добровольца после однократного применения препарата НИОХ-14 в дозах 200, 600 и 1200 мг. Независимо от применяемой дозы препарат хорошо переносился, ни у одного добровольца не выявлено развития аллергических реакций.

За весь период наблюдения (11 визитов) при активном клиническом осмотре не было выявлено каких-либо изменений таких показателей, как температура тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений ни у одного добровольца, получавшего перорально препарат НИОХ-14 в исследуемых дозах. Индивидуальные значения витальных показателей добровольцев, принимавших препарат НИОХ-14 однократно в дозах 200, 600 и 1200 мг, находились в пределах физиологической нормы и значений, полученных

⁵ Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁶ R Core Team, 2016. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>

на этапе скрининга в течение всего периода наблюдения. Статистический анализ, проведенный с помощью теста Манна–Уитни, показал отсутствие достоверных различий исследуемых показателей между группами.

Оценка показателей крови. Средние значения исследуемых показателей не выходили за пределы физиологической нормы и величин, полученных на этапе скрининга (табл. 2, опубликована на сайте журнала⁷).

Результаты биохимического анализа крови позволяют оценить работу внутренних органов (печень, почки, поджелудочная железа, желчный пузырь и др.) и получить информацию о метаболизме (обмен липидов, белков, углеводов)⁸. Средние значения исследуемых показателей во всех группах не выходили за пределы физиологической нормы (табл. 3, опубликована на сайте журнала⁹). Средние значения показателей по группам рассчитывались для всех 15 добровольцев, среди которых были мужчины и женщины. При этом у 4-х добровольцев, активно занимающихся спортом, принимавших препарат НИОХ-14 однократно в дозе 200 мг, во время некоторых визитов выявлены повышенные величины активности ферментов АЛТ и АСТ (приблизительно в 1,5–2,5 раза). Повышение этих ферментов до 3 раз по сравнению с нормой считается небольшим, может быть обусловлено индивидуальными особенностями организма и не является основанием для отмены препарата при проведении клинических исследований¹⁰. Не установлено отличий от величин, полученных на этапе скрининга, и зависимости изменения исследуемых показателей от применяемой дозы.

Оценка показателей общего анализа мочи. При проведении анализа результатов исследования мочи у добровольцев не выявлено достоверных изменений удельного веса, значений pH и содержания белка, имевшие место колебания носили временный характер и не выходили за пределы диапазонов, полученных на этапе скрининга, и физиологической нормы. Ни у одного добровольца не обнаружено в моче содержания глюкозы и кетоновых тел. При микроскопии осадка выявлены единичные эритроциты у 8 добровольцев, лейкоциты – у 7 доброволь-

цев. Наличие единичных лейкоцитов и эритроцитов не является патологическим.

Безопасность препарата НИОХ-14 при многократном применении

Применение препарата НИОХ-14 в течение 6 сут в дозах по 200 и 600 мг не вызывало у добровольцев развития НЯ. Ни один доброволец не предъявлял жалобы на недомогание, головную боль, повышение температуры, слабость, потливость, нарушение сна и аппетита, тошноту, рвоту, боли в животе, развитие аллергических реакций (зуд, крапивница).

При многократном применении НИОХ-14 в дозе 1200 мг у одного добровольца (женщина, 50 лет) отмечали появление болезненности в правом подреберье и в эпигастрии на 2 и 5 сут приема препарата. Боль носила кратковременный характер и проходила после однократного приема нimesулида в дозе 100 мг.

На протяжении всего периода наблюдения (90 сут, 11 визитов) при клиническом осмотре не выявлено каких-либо изменений температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений ни у одного добровольца, получавшего многократно перорально препарат НИОХ-14 во всех исследуемых дозах.

Анализ индивидуальных значений витальных показателей также свидетельствует о том, что в течение всего периода наблюдения они находились в пределах физиологической нормы и уровней величин, полученных на этапе скрининга. Статистический анализ, проведенный с помощью теста Манна–Уитни, показал отсутствие достоверных различий исследуемых показателей между группами добровольцев, которые многократно принимали препарат НИОХ-14 в дозах 200, 600 и 1200 мг.

Оценка показателей крови. При исследовании общего анализа крови добровольцев, многократно (в течение 6 сут) получавших препарат НИОХ-14 в суточных дозах 200, 600 и 1200 мг, установлено, что средние значения всех исследуемых показателей не выходили за пределы величин, наблюдаемых на этапе скрининга, и находились в пределах физиологической нормы (табл. 4, опубликована на сайте журнала¹¹).

⁷ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

⁸ Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

⁹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

¹⁰ Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹¹ <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

Средние значения биохимических показателей крови добровольцев во всех группах при данной схеме применения препарата НИОХ-14 в указанных дозах находились на уровне величин, выявленных на этапе скрининга, и не выходили за пределы физиологической нормы (табл. 5, опубликована на сайте журнала¹²).

Оценка показателей общего анализа мочи.

При исследовании показателей мочи у добровольцев, получавших препарат НИОХ-14 многократно, не выявлено достоверных отличий от величин, полученных при скрининге, удельного веса, pH и содержания белка, имевшие место колебания носили временный характер и находились в пределах физиологической нормы. Ни у одного добровольца не обнаружено в моче содержания глюкозы и кетоновых тел. При микроскопии осадка выявлены единичные эритроциты у 10 и лейкоциты у 9 добровольцев. Наличие единичных лейкоцитов и эритроцитов не является патологическим.

В целом при проведении I фазы клинического исследования препарата НИОХ-14 было установлено, что его применение независимо от дозы и кратности вызывает незначительные, статистически незначимые изменения в периферической крови добровольцев, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия препарата на функции кроветворения. Имеющие место изменения гематологических показателей находились в пределах регламентируемых значений¹³.

Результаты сравнительного исследования, проведенного с помощью теста Манна–Уитни, биохимических показателей крови добровольцев, получавших исследуемый препарат в разных дозах (200, 600, 1200 мг) по разным схемам (однократно и многократно в течение 6 сут) свидетельствуют об отсутствии статистически значимых изменений исследуемых показателей между группами. Было установлено, что для большинства добровольцев значения биохимических показателей находились в пределах физиологической нормы, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия препарата НИОХ-14 на функциональное состояние различных органов (печень, почки, сердце, поджелудочная железа) и систем. Однако имели

место изменения значений некоторых биохимических показателей во всех группах наблюдения.

Не установлено статистически значимых изменений показателей общего анализа мочи, что свидетельствует об отсутствии повреждающего действия исследуемого препарата на функцию почек.

Таким образом, препарат НИОХ-14, предназначенный для лечения натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций, имеет благоприятный профиль безопасности, хорошо переносится добровольцами, не вызывает развития аллергических реакций.

По данным Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) у препарата тековиримат, пролекарством которого является НИОХ-14, были выявлены следующие НЯ: головная боль (12%), тошнота (5%), боль в животе (2%) и рвота (2%)¹⁴. Однако в проведенном исследовании таких НЯ не выявили, за исключением боли в эпигастрии, которую можно расценивать как боль в животе.

Вместе с тем J. Chinsangaram и соавт. в 2012 г. были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового клинического исследования фазы II, проведенного для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата ST-246 [14]. Добровольцы принимали препарат ST-246 перорально 1 раз/сут в дозе 400 мг ($n=45$) или 600 мг ($n=46$), а также плацебо ($n=16$) в течение 14 сут. В целом о связанных с препаратом НЯ сообщили 20 человек (18,7%): 1 (6,3%) человек в группе плацебо (5 НЯ), 11 (24,4%) человек в группе ST-246 400 мг (21 НЯ) и 8 человек (17,4%) в группе ST-246 600 мг (41 НЯ). Среди НЯ, о которых сообщали добровольцы суммарно во всех группах, были расстройства центральной нервной системы (17,8%), желудочно-кишечные расстройства (10,3%), заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани (10,3%), головная боль (17,4%), тошнота (6,7%) и др. Головная боль была наиболее часто отмечаемым НЯ: 1 (6,3%) случай в группе плацебо, 2 (4,4%) и 5 (10,9%) случаев в группах ST-246 400 и 600 мг соответственно. Клинически значимых отличий от нормы результатов

¹² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

¹³ ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Good Clinical Practice (GCP).

Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К; 2012.

¹⁴ TPOXX (tecovirimat) capsules for oral use. Initial U.S. Approval; 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/208627s006lbl.pdf

Medscape. Drugs & Diseases. Tecovirimat (Rx). TPOXX (tecovirimat) dosing, indications, interactions. <https://reference.medscape.com/drug/tpoxx-tecovirimat-1000237>

лабораторных анализов, основных показателей жизнедеятельности, физических осмотров, электрокардиографии отмечено не было.

Клиническое исследование нового препарата НИОХ-14 против натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций осуществлено впервые, а поскольку подобные препараты в России отсутствуют, то данное исследование имеет большое значение для обеспечения эпидемиологического благополучия населения страны.

В связи с тем что 23.07.2022 ВОЗ объявила оспу обезьян чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, государственная регистрация нового противооспенного лекарственного препарата НИОХ-14 была проведена по ускоренной программе и осуществлена в рамках Постановления Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441¹⁵. Получено регистрационное удостоверение ЛП-008597 от 04.04.2022.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При однократном и многократном применении (6 сут) препарата НИОХ-14 в дозах 200 и 600 мг ни у одного добровольца не было выявлено развития НЯ со стороны различных органов и систем. За весь период наблюдения (в течение 90 сут) было выявлено одно НЯ (боли в эпигастральной области) у добровольца, при-

нимавшего препарат НИОХ-14 в течение 6 сут в дозе 1200 мг. Субъективных данных о переносимости препарата в дозах 200, 600 и 1200 мг, аллергических или каких-либо других НЯ зафиксировано не было.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что введение препарата НИОХ-14 независимо от дозы и схемы не вызывает у добровольцев статистически значимых изменений гематологических (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитарная формула) и биохимических показателей крови (активность ферментов аланиновой трансаминазы, аспарагиновой трансаминазы, содержание общего белка, билирубина, мочевины, триглицеридов, креатинина, глюкозы, С-реактивного белка, показателя тимоловой пробы) в течение всего периода наблюдения. Имеющие место колебания исследуемых показателей носили физиологический характер. Результаты исследования общего анализа мочи не показали патологических изменений исследуемых показателей в динамике в обеих группах.

По итогам проведения I фазы клинического исследования сделано заключение, что противооспенный препарат НИОХ-14, который планируется применять для лечения натуральной оспы и других ортопоксвирусных инфекций, характеризуется высоким профилем безопасности.

Литература / References

1. Ефременко ДВ. Биологическая безопасность массовых мероприятий: особенности лабораторной диагностики. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018;(1):45–52. Efremenko DV. Biological safety of public events: Features of laboratory diagnostics. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;(1):45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-1-45-52>
2. Аюбова ЛР, Найдина КА, Стасенков АВ, Сапронов ГИ. Биотерроризм как угроза человечеству: прошлое и настоящее. *Молодежный инновационный вестник*. 2019;8(2):326–7. Ayubova LR, Naidina KA, Stasenkov AV, Sapronov GI. Bioterrorism as a threat to humanity: Past and present. *Youth Innovation Bulletin*. 2019;8(2):326–7 (In Russ.). EDN: GUGKIM
3. Álvarez Argüelles ME, Martínez ZP, Alba SR, González Alba JM, Fernandez-Verdugo AM, González IC, et al. Detecting, quantifying, and isolating monkeypox virus in suspected cases, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(7):1465–9. <https://doi.org/10.3201/eid2907.221229>
4. Brosius I, Van Dijk C, Coppens J, Vandenhoove L, Bangwen E, Vanroye F, et al. Presymptomatic viral shedding in high-risk mpox contacts: A prospective cohort study. *J Med Virol*. 2023;95(5):e28769. <https://doi.org/10.1002/jmv.28769>
5. Yuan S, Jiang SC, Zhang ZW, Fu YF, Yang XY, Li ZL, Hu J. How and when does monkeypox (mpox) transmit: Implications for prevention and treatments. *Front Pharmacol*. 2023;5(13):1109928. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1109928>
6. Шишкина ЛН, Сергеев АН, Агафонов АП, Сергеев АА, Кабанов АС, Бульчев ЛЕ и др. Лечебно-профилактическое средство против вируса натуральной оспы и способы его получения и применения. Патент Российской Федерации № 2543338; 2015. Shishkina LN, Sergeev AN, Agafonov AP, Sergeev AA, Kabanov AS, Bulychiev LE, et al. Medicated product for smallpox virus and method for producing and using it. Patent of the Russian Federation No. 2543338; 2015 (In Russ.). EDN: RWFJGP
7. Mazurkov OYu, Kabanov AS, Shishkina LN, Sergeev AA, Skarnovich MO, Bormotov NI, et al. The new effective chemically synthesized anti-smallpox compound NIOCH-14. *J Gen Virol*. 2016;97(5):1229–39. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000422>
8. Мазурков ОЮ, Шишкина ЛН, Бормотов НИ, Скарнович МО, Серова ОА, Мазуркова НА и др. Оценка абсолютной биодоступности химической субстанции противооспенного препарата НИОХ-14 в экспериментах на мышах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;170(8):173–7.

¹⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов».

- Mazurkov OYu, Shishkina LN, Bormotov NI, Skarnovich MO, Mazurkova NA, Chernonosov AA, et al. Estimation of absolute bioavailability of the chemical substance of the anti-smallpox preparation NIOCH-14 in experiments with mice. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;170(8):173–7 (In Russ.). EDN: [RDRLOM](https://doi.org/10.3390/v15010205)
9. Shukla AK, Misra S. Tecovirimat: A comprehensive review of novel drug for monkeypox disease. *Int J Curr Pharm Research*. 2023;15(5):45–9. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2023v15i5.3066>
10. Imran M, Alshammari MK, Arora MK, Dubey AK, Das SS, Kamal M, et al. Oral brincidofovir therapy for monkeypox outbreak: A focused review on the therapeutic potential, clinical studies, patent literature, and prospects. *Biomedicines*. 2023;11(2):278. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020278>
11. Мазурков ОЮ, Шишкина ЛН, Бормотов НИ, Скарнович МО, Серова ОА, Мазуркова НА, и др. Фармакокинетические показатели субстанции НИОХ-14 — нового противооспенного фармакологического вещества. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(5):22–6. Mazurkov OYu, Shishkina LN, Bormotov NI, Skarnovich MO, Serova OA, Mazurkova NA, et al. Pharmacokinetic indicators of NIOCH-14 compound — new anti-smallpox substance. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(5):22–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-5-22-26>
12. Shishkina LN, Mazurkov OYu, Bormotov NI, Skarnovich MO, Serova OA, Mazurkova NA, et al. Safety and pharmacokinetics of the substance of the anti-smallpox drug NIOCH-14 after oral administration to laboratory animals. *Viruses*. 2023;15(1):205. <https://doi.org/10.3390/v15010205>
13. Шишкина ЛН, Шеремет ОП, Мадонов ПГ, Корчажникова НП, Бормотов НИ, Скарнович МО, и др. Пероральная лекарственная форма препарата в капсулах для лечения и профилактики заболеваний, вызываемых ортопоксвирусами. Патент Российской Федерации № 2716709; 2020. Shishkina LN, Sheremet OP, Madonov PG, Korchazhnikova NP, Bormotov NI, Skarnovich MO, et al. Oral dosage form of the preparation in capsules for treating and preventing orthopoxvirus-related diseases. Patent of the Russian Federation No. 2716709; 2020 (In Russ.). EDN: [PKMXHN](https://doi.org/10.1128/AAC.00904-12)
14. Chinsangaram J, Honeychurch KM, Tyavanagimatt SR, Leeds JM, Bolken TC, Jones KF, et al. Safety and pharmacokinetics of the anti-orthopoxvirus compound ST-246 following a single daily oral dose for 14 days in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4900–5. <https://doi.org/10.1128/AAC.00904-12>

Дополнительная информация. Таблицы 2–5 размещены на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Л.Н. Шишкина — концепция, дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; М.П. Богрянцева и С.В. Усова — дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; Н.И. Бормотов и Е.С. Башкина — сбор и анализ данных; М.О. Скарнович и О.Ю. Мазурков — описание результатов исследований; Н.С. Куцерубова и С.Г. Удальева — подготовка и проведение исследования в соответствии с требованиями GCP; А.А. Сергеев — анализ и интерпретация результатов, написание текста рукописи; А.П. Агафонов — концепция, руководство проектом.

Соответствие принципам этики. Данное клиническое исследование было одобрено Советом по этике Минздрава России (протокол заседания № 237 от 21.07.2020); исследование проведено в соответствии с ГОСТ Р 552379-2005 «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией (1964 г., в редакции 2013 г.) и «Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79. Протокол клинического исследования НИОХ-01/20 «Исследование безопасности, переносимости, фармакокинетики препарата НИОХ-14 у добровольцев в возрасте 18–50 лет» зарегистрирован в международном реестре клинических исследований

Additional information. Tables 2–5 are posted on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-467-tabl>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Larisa N. Shishkina conceptualised and designed the study, analysed and interpreted data, and drafted the manuscript. Marina P. Bogryantseva and Svetlana V. Usova designed the study and collected, analysed, and interpreted data. Nikolai I. Bormotov and Elena S. Bashkina collected and analysed data. Maksim O. Skarnovich and Oleg Yu. Mazurkov described the study results. Natalia S. Kutserubova and Svetlana G. Udalyeva prepared and conducted the study in accordance with GCP requirements. Artemiy A. Sergeev analysed and interpreted the results, drafted the manuscript. Alexander P. Agafonov conceptualised the study and supervised the project.

Ethics approval. This clinical trial was approved by the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (Meeting Minutes No. 237 of 21 July 2020) and was carried out in accordance with Russian Federal Law No. 61-FZ 'On the Circulation of Medicines' of 12 April 2010, GOST R 552379-2005 'Good Clinical Practice', GOST ISO 14155-2014 'Good Clinical Practice', the Declaration of Helsinki (1964, as amended in 2013), and the Eurasian Economic Union Rules of Good Clinical Practice, approved by Decision No. 79 of the Council of the Eurasian Economic Commission of 3 November 2016. Clinical trial protocol No. NIOCH-01/20 'An open, simple, randomised study of the safety, tolerability, pharmacokinetics of NIOCH-14 in volunteers aged 18–50 years in parallel groups' is registered in the international clinical trial registry of the US National Institutes of Health

Национального института здоровья США и размещен на общедоступном сайте ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT05976100.

Информированное согласие на публикацию. Получено информированное согласие пациентов на обработку персональных данных, включая сбор, накопление, хранение, обновление, изменение, использование, передачу по сетям связи, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Благодарности. Авторы выражают благодарность и признательность В.И. Кузубову — руководителю ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России, а также Н.Н. Рындюк и З.И. Гинько — врачам-исследователям ФГБУЗ МСЧ-163 ФМБА России (Новосибирская область, р.п. Кольцово), на клинической базе которой проводились данные клинические исследования; руководителю отдела аналитики компании NOVEL, канд. биол. наук Д.В. Антонецу за статистический анализ данных.

and posted on the ClinicalTrials.gov public website, identifier: NCT05976100.

Consent for publication. The patients gave informed consent for the processing of their personal data, including collection, accumulation, storage, updating, modification, use, transmission over communication networks, and anonymised publication of their personal medical information.

Acknowledgments. The authors express their gratitude and appreciation to Vladimir I. Kuzubov, Head of the Federal State Budgetary Healthcare Institution 'Medical-Sanitary Unit No. 163 of the Federal Medical and Biological Agency' of Russia (Novosibirsk Region, Koltsovo), where the clinical trial was conducted, as well as to Natalia N. Ryndyuk and Zoya I. Ginko, research physicians at the trial site. The authors thank Denis V. Antonets, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Analytics Department of the NOVEL company, for statistical analysis of the data.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Шишкина Лариса Николаевна, д-р биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-0217>

Богрянцева Марина Поликарповна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0467-5024>

Бормотов Николай Иванович

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2213-9234>

Усова Светлана Владимировна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2778>

Скарнович Максим Олегович

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-5754>

Мазурков Олег Юрьевич, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8164-4091>

Башкина Елена Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4134-2303>

Куцерубова Наталья Сергеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5089-2225>

Удальева Светлана Германовна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6075-0332>

Сергеев Артемий Александрович, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-1571>

Агафонов Александр Петрович, д-р биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-0434>

Larisa N. Shishkina, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-0217>

Marina P. Bogryantseva, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0467-5024>

Nikolai I. Bormotov

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2213-9234>

Svetlana V. Usova, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2778>

Maksim O. Skarnovich

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7096-5754>

Oleg Yu. Mazurkov, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8164-4091>

Elena S. Bashkina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4134-2303>

Natalia S. Kutserubova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5089-2225>

Svetlana G. Udalyeva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6075-0332>

Artemiy A. Sergeev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3591-1571>

Alexander P. Agafonov, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-0434>

Поступила 10.10.2024

После доработки 21.11.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Online first 11.02.2025

Received 10 October 2024

Revised 21 November 2024

Accepted 6 December 2024

Online first 11 February 2025