

УТВЕРЖДАЮ

Начальник федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации»
доктор биологических наук, профессор

С.В. Борисевич

« 4 » февраля 2016 г.**ОТЗЫВ****ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

на диссертацию Сергеева Александра Александровича на тему "Степной сурок – модельный вид животных для оспы обезьян", по специальности 03.02.02 "Вирусология", представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Высокий уровень опасности инфекционных заболеваний, вызываемых патогенными для человека ортопоксвирусами (возбудителей натуральной оспы и оспы обезьян) на фоне снижения популяционного иммунитета у населения всего мира, увеличение масштабности и частоты эпидемических вспышек оспы обезьян, оспы коров, буйволов, верблюдов и вакциноподобных вирусов в Африке, Европе, Центральной Азии и Южной Америке за последние 15 лет, отсутствие эффективных средств лечения патогенных ортопоксвирусов, сохраняющаяся опасность завоза их на территорию РФ из эндемичных регионов, а также возможность использования этих возбудителей в актах биотерроризма, делают актуальным направление исследований представленной диссертационной работы, целью которой является изучение возможности использования степного сурка в качестве модельного вида животных для оспы обезьян.

Диссертация Александра Александровича Сергеева представлена на 132 страницах текста, отпечатанного с помощью компьютерного принтера, содержит 19 таблиц и 13 рисунков. Список использованной литературы включает библиографические данные о 130 работах отечественных и зарубежных авторов.

Во введении диссертации представлена актуальность темы исследований, определены цель и задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной цели. Сформулирована научная новизна,

теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, выносимые на защиту научные положения. В этом разделе работы представлены также сведения об апробации и степени достоверности результатов работы, а также личный вклад соискателя.

В обзоре литературы, состоящем из 4-х глав, рассмотрены существующие виды животных для оспы обезьян, используемые при оценке эффективности противовирусных препаратов. Отдельно приведен анализ патоморфологических изменений у инфицированных вирусом оспы обезьян подопытных животных и заболевших этой инфекцией людей.

В разделе «Результаты и обсуждение», состоящем из 5 подразделов, экспериментально оценена чувствительность мышей, сурков, кроликов и мини-свиней к вирусу оспы обезьян, изучено распространение этого возбудителя в организме сурков, включая патоморфологическое изучение его органов, проведена оценка эффективности противооспенных химиопрепаратов на сурках. Рассмотрены вопросы оценки возможности использования степного сурка в качестве модельного вида животных для оспы обезьян на основе полученных теоретических и экспериментальных данных.

Научная новизна и теоретическая значимость результатов диссертации сомнений не вызывают.

Автореферат оформлен в соответствии с п.25 «Положения...». Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации.

Практическая значимость диссертации состоит в:

- разработке новой патогенетической лабораторной модели, предназначенной для оценки эффективности медицинских средств защиты в отношении патогенных для человека ортопоксвирусных инфекций;
- доклинического изучения эффективности противооспенного химиопрепарата НИОХ-14 на сурках в отношении вируса оспы обезьян, что позволяет перейти к клиническому его изучению на добровольцах;
- разработке методики приготовления фрагментов органов и тканей от инфицированных животных для проведения патоморфологических исследований (МУ 1.3.3103-13), с применением которой обеспечивается гарантированная инаktivация возбудителей в биоматериалах.

Новизна проведенных исследований на сурках с использованием оспы обезьян подтверждена патентом Российской Федерации.

Наличие новой дополнительной патогенетической модели, предназначенной для оценки эффективности химиопрепаратов в отношении патогенных для человека ортопоксвирусов, в условиях высокой стоимости низших человекообразных обезьян, позволяет рассматривать ее как ценный методический аппарат при изучении противовирусной эффективности новых и вновь разрабатываемых химических соединений в специализированных учреждениях Роспотребнадзора и Минобороны России.

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

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

Положительно оценивая представленную диссертационную работу, следует, вместе с тем, отметить ряд недостатков.

1. Согласно Руководств по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005 и 2012 гг.) исследователи должны оценивать защитную эффективность новых соединений в отношении возбудителей инфекционных заболеваний в дозе 10-30ЛД₅₀. Автором на начальном этапе не определены ЛД₅₀ для сурков различной массы, предназначенные для последующей оценки защитной эффективности нового химического препарата - НИОХ-12. Поэтому автору следует пояснить, откуда взялась только одна конкретная инфицирующая доза - 3,7lgБОЕ.

2. Соискатель в подразделе 3.4 приводит данные об эффективности (ингибирующая концентрация препарата, его терапевтический (селективный) индекс) двух перспективных соединений НИОХ-12 и ST246 в сравнении с малоэффективным НИОХ-32 (по мнению автора). Однако в таблицах 3.8-3.12 отсутствуют контрольные показатели (какие же должны быть усредненные нормативные цифры для ингибирующих концентраций любых препаратов и терапевтических индексов?), в том числе контроль разводящей среды, которые реально свидетельствуют об их эффективности (неэффективности).

3. Для оценки чувствительности сурков к вирусу оспы обезьян соискателем было взято в опыт заведомо недостаточное количество животных (в одной группе - 2 животных, а в другой - только одно), на фоне отсутствия двух обязательных для любого эксперимента контролей: контроля

стада и контроля разводящей жидкости (табл.3.2). Их практически нет. Аналогичная картина и по забору органов для патоморфологического изучения. Отбиралось только одно животное на каждую временную точку (п.разд.2.8). Полагаем, что автор должен дать расширенное пояснение по этому вопросу.

4. Совершенно очевидно, что автор ошибочно трактует существующую лечебно-профилактическую схему как экстренно-профилактическую (стр. 39, 94). Реально же существует только 3 официальные схемы: профилактическая, лечебная и между ними лечебно-профилактическая.

5. Согласно действующей таксономии вирусов к роду ортопоксвирусов относится вирус вакцины, а не вирус осповакцины. Безусловно, исследователи уже на протяжении более 35 лет ошибочно применяют старую терминологию, однако в мире натуральная оспа не регистрируется, а следовательно приставка оспо- должна отпасть.

6. В подразделе 3.5.2 соискатель делает выводы о величине ИД₅₀ ВОО для человека, не приводя фактических данных, на которых построен расчет. Не обосновано связывает величины ИД₅₀ и контагиозность.

7. В подразделе 2.12 и далее по тексту диссертации соискатель неоднократно пишет о «... свежеприготовленной серии химических соединений...». Напрашивается вопрос о сроках и температурах сохранения как самих субстанций ИОХ-14, ST-246, так и их будущих готовых форм.

8. В тексте диссертации есть неудачные выражения и элементы жаргона. Так, «... органами максимального накопления патогена у сурков, интраназально инфицированных вирусом, являются **легкие с трахеей**, нос ...» (стр.7), «... накопление патогена в наиболее высоких концентрациях (меньше или равно 5,7 lg БОЕ/мл) зарегистрировано в **носу** (носовая перегородка со слизистой)...» (стр.76, 112); выделение вируса из макроорганизма в основном происходило из **сыпозных** элементов...» (стр.98, 99) (правильно же из элементов сыпи); «...наступает продромальная стадия заболевания (до появления **основной** оспенной сыпи) ...» (стр.99) (а разве есть не основная оспенная сыпь?).

9. Рукопись диссертации содержит ряд орфографических, стилистических и синтаксических ошибок.

Однако отмеченные недостатки не влияют на общую положительную оценку представленной фундаментальной работы.

ВЫВОД: Диссертация Сергеева Александра Александровича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для медицинской вирусологии, соответствует пунктам 9-11, 13 и 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а соискатель достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 03.02.02 «Вирусология».

Отзыв составили:

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России



Логинова Светлана Яковлевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела опасных вирусных инфекций ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России



Кротков Виктор Тимофеевич

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании НТС ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, протокол от 04 февраля 2016 г. № 1 (831).

Ученый секретарь научно-технического совета

ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник



Краснянский Владимир Павлович

« 4 » февраля 2016 г.