

УТВЕРЖДАЮ:



И.о. генерального директора

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»

канд. мед. наук, доцент

В.Н. Михеев

«10» декабря 2015 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального бюджетного учреждения науки
«Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»

Диссертация «Сурок – модельное животное для оспы обезьян» выполнена в отделе
коллекции микроорганизмов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

В период подготовки диссертации соискатель **Сергеев Александр Александрович**
работал в Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр
вирусологии и биотехнологии «Вектор» в отделе коллекции микроорганизмов.

В 2010 г. окончил Новосибирский государственный медицинский университет по
специальности «лечебное дело».

Справка об окончании аспирантуры по специальности 03.02.02. – «вирусология» и
о сдаче кандидатских экзаменов № 05.05/3185 выдана 02.12.2015 г. Федеральным
государственным учреждением науки «Государственный научный центр вирусологии и
биотехнологии «Вектор».

Научные руководители:

Шишкина Лариса Николаевна – доктор биологических наук, заведующая
отделом профилактики и лечения особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»;

Сергеев Артемий Александрович - кандидат медицинских наук, заведующий
лабораторией коллекции вируса натуральной оспы и ортопоксвирусов ФБУН ГНЦ ВБ
«Вектор».

По итогам обсуждения принято следующее заключение: диссертация, выполненная Сергеевым Ал.А. «Сурок – модельное животное для оспы обезьян», является самостоятельной законченной научной работой, посвященной важной проблеме поиска новой лабораторной животной модели оспы обезьян. По своей актуальности, новизне полученных результатов и ценности для науки и практики диссертация Сергеева Ал.А. соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Личный вклад соискателя в получении представленных результатов заключается в непосредственном его участии во всех экспериментальных исследованиях и обработке результатов. Все работы были сделаны под руководством Л.Н. Шишкиной и Ар.А. Сергеева. Эксперименты с живым вирусом оспы обезьян были проведены совместно с Л.Е. Булычевым, Ар.А. Сергеевым, А.С. Кабановым, К.А. Титовой, Д.О. Галаховой, А.С. Овчинниковой, С.А. Бодневым, О.В. Пьянковым, Тумановым Ю.В. Кроме того, часть исследований была выполнена с участием А.Н. Сергеева, Л.Н. Шишкиной, О.С. Таранова, В.В. Омигова.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Результаты получены с использованием современных вирусологических методов исследования и сертифицированного оборудования. Качество проведенных экспериментов при титровании вирусов подтверждалось четырехкратными повторами. При теоретическом анализе достоверность полученных результатов проверялась с использованием нескольких методов. Все результаты работы подвергались статистической обработке стандартными методами с оценкой достоверности отличий при 5 %-м уровне значимости вероятности ошибки ($p \leq 0,05$) для 95 %-го доверительного уровня (I_{95}). Выводы основаны на достаточном экспериментальном материале и являются логическим завершением диссертационной работы.

Научная новизна работы. Определена чувствительность сурков к вирусу оспы обезьян (ВОО) при интраназальном введении вируса оспы обезьян. Определена клиническая картина заболевания у сурков при интраназальном и подкожном способах заражения вирусом оспы обезьян. У сурков, интраназально инфицированных вирусом оспы обезьян, определены органы первичного размножения вируса: легкие с трахеей, а также основной механизм распространения патогена в организме этих животных, в том числе от первичных органов-мишеней: лимфогенный с его размножением в органах лимфатической системы. Показано, что у этих животных органами максимального накопления патогена являются легкие с трахеей, нос и кожа, выраженное размножение вируса отмечено у инфицированных животных в бифуркационных лимфоузлах и

двенадцатиперстной кишке. У павших сурков после подкожного инфицирования вирусом накопление патогена в наиболее высоких концентрациях зарегистрировано в носу, трахее, легких, почках, паховых и подмышечных лимфоузлах, яичках или яичниках и в кусочках кожи с оспинами; средние значения этого показателя отмечены в головном мозге, поджелудочной железе, поднижнечелюстных и брыжеечных лимфоузлах, а самые низкие величины концентраций ВОО - в сердце, печени и селезенке. У сурков, интраназально инфицированных ВОО, зарегистрирован факт присутствия и размножения вируса в традиционных для ортопоксвирусов первичных клетках-мишенях для этого патогена (в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и эпителиоцитах в органах респираторного тракта), а также в некоторых других типах клеток (эндотелиоцитах, плазмоцитах, фибробластах, ретикулярных и гладкомышечных клетках). При изучении лечебно-профилактической активности разрабатываемых противооспенных препаратов (на примере двух химически синтезированных соединений ST-246 и НИОХ-14) на сурках с применением ВОО подтверждено наличие ранее отмеченного многими исследователями и нами (эксперименты с использованием различных видов ортопоксвирусов, культур клеток и соответствующих известных модельных видов животных) противовирусного эффекта, что свидетельствует о возможности использования для этой цели такого модельного вида животных.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем. Результаты представленной диссертации полностью отражены в опубликованных материалах статей:

1. Использование мыши в качестве модельного животного для оценки эффективности лечебно-профилактического действия препаратов против оспы обезьян/ А.А. Сергеев, А.С.Кабанов, Л.Е. Булычев [и др.]// Пробл. особо опасных инф. – 2013. - №2. – С. 60-65.

2. Течение заболевания у сурков при интраназальном заражении вирусом оспы обезьян/ А.А. Сергеев, А.С. Кабанов, Л.Е. Булычев [и др.]// Вопр. вирусол. – 2015. - №6. – С. 37-41.

3. Чувствительность различных видов животных к вирусу оспы обезьян/ А.А. Сергеев, Л.Е. Булычев, О.В. Пьянков [и др.]// Пробл. особо опасных инф. – 2012. - №1(111). – С. 88-92.

4. The possibility of using the ICR mouse as an animal model to assess anti-monkeypox drug efficacy/ A.A. Sergeev, A.S. Kabanov, L.E. Bulychev [et al.]// Transbound. Emerg. Dis. – 2015. - doi: 10.1111/tbed.12323.

5. Using the ground squirrel (*Marmota bobak*) as an animal model to assess monkeypox drug efficacy/ A.A. Sergeev, A.S. Kabanov, L.E. Bulychev [et al.]// Transbound. Emerg. Dis. - 2015. - doi: 10.1111/tbed.12364.

Кроме того, результаты работы были представлены на следующих конференциях:

1. Изучение противовирусной активности химически синтезированных соединений в отношении ортопоксвирусов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*/ А.С. Кабанов, Л.Н. Шишкина, А.А. Сергеев [и др.] // Материалы научно-практической конференции “Диагностика и профилактика инфекционных болезней”, Новосибирск, 26 – 28 сент. 2013. - Новосибирск, изд-во «Ареал», 2013. – С.184-186.

2. Изучение чувствительности животных и первичных культур клеток-мишеней к особо опасным ортопоксвирусам/ А.А. Сергеев, А.С. Кабанов, Л.Е. Булычев [и др.] // Диагностика и профилактика инфекционных болезней: Материалы научно-практической конференции “Диагностика и профилактика инфекционных болезней”, Новосибирск, 26 – 28 сент. 2013. – Новосибирск, изд-во «Ареал», 2013. – С. 23-25.

3. Сурук как модельное животное для оспы обезьян с целью оценки эффективности противооспенных препаратов/ А.А. Сергеев, К.А.Титова, А.С. Кабанов [и др.] // 1-я международная конференция молодых ученых: Сборник тезисов Новосиб. Гос. Ун-та, Новосибирск, 5 - 10 сент. 2014. – Новосибирск, изд-во РИЦ НГУ, 2014. – С. 73-77.

4. Мыши ICR в качестве модельного животного для оценки эффективности препаратов против оспы обезьян/ А.А. Сергеев, А.С. Замедянская, Д.О. Галахова [и др.] // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», Сочи, 2 - 5 ноября 2015. – Москва, изд-во ООО «Пре100принт», 2015 - С. 134 – 135.

5. Discovery of new antivirals for smallpox treatment and prevention / Development of therapeutic anti-smallpox antibodies / Assessment of the neutralizing activity of vaccine blood sera using live variola virus/ L.E. Bulychev, O.V. Pyankov, Al.A. Sergeev [et al.] // WHO Advisory Committee on Variola Virus Research Report of the Fourteenth Meeting, Geneva, 16–17 Oct. 2012, - Geneva, WHO, 2012. – P. 29.

6. Efficacy study of chemically synthesized compounds against orthopoxviruses/ Ar.A. Sergeev, L.E. Bulychev, O.V. Pyankov [et al.] // WHO Advisory Committee on Variola Virus Research Report of the Thirteenth Meeting, Geneva, 31 Oct. – 1 Nov. 2011, - Geneva, WHO, 2011. – P. 28.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности, по которой она рекомендуется к защите: Диссертационная работа соответствует специальности 03.02.02 – вирусология, п. 6 «Проблемы патогенности вирусов, цитопатологии инфицированных вирусом клеток и тканей, изучение патогенеза вирусных инфекций, путей проникновения вируса в организм и распространения вирусов в организме», п. 10 «Разработка мер предупреждения, диагностики и лечения вирусных заболеваний, совершенствование лабораторных диагностических систем, терапии, химиотерапии и иммунопрофилактики вирусных инфекций, проблемы санитарной вирусологии».

Диссертация Сергеева Александра Александровича на тему «Сурок – модельное животное для оспы обезьян» по специальности 03.02.02 – вирусология полностью соответствует критериям Положения о порядке присуждения ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и рекомендуется к защите в диссертационном совете Д 208.020.01 при ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

Заключение принято на заседании объединённого научного семинара Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»

Присутствовало на заседании 32 человек, из них по специальности рассматриваемой диссертации докторов наук – 5. Результаты открытого голосования: за – 32; против – нет; воздержавшихся – нет, протокол № 55 от 14 октября 2015 г.

/  /

Локтев Валерий Борисович
д-р биол. наук, профессор
председатель научного семинара

/  /

Кононова Юлия Владимировна
канд. биол. наук
секретарь научного семинара