

Ал.А.Сергеев, А.С.Кабанов, Л.Е.Булычев, О.В.Пьянков, Ар.А.Сергеев, С.А.Боднев,  
Д.О.Горбатовская, А.С.Замедянская, Л.Н.Шишкина, А.П.Агафонов, А.Н.Сергеев

## ДИССЕМИНАЦИЯ ВИРУСА ОСПЫ ОБЕЗЬЯН ПРИ ИНТРАНАЗАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ МЫШЕЙ

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», п. Кольцово,  
Российская Федерация

В экспериментах при интраназальном заражении 8–10-суточных аутбредных мышей ICR вирусом оспы обезьян (ВОО) в дозе 3,83 lg БОЕ/гол. (lg бляшкообразующих единиц на голову) определяли динамику накопления вируса в различных органах, клетках крови и сыворотке крови. Через 2 сут после заражения ВОО был обнаружен в клетках крови, носовой полости, легких, селезенке и двенадцатиперстной кишке, а через 5 сут – в головном мозге, трахее, печени, почках и в сыворотке крови. Установлено, что органами максимальной продукции ВОО являются легкие, носовая полость и головной мозг, соответственно титры вируса в 5 % гомогенатах этих органов были равны (5,7±0,1), (5,5±0,1) и (5,3±0,3) lg БОЕ/мл через 7 сут после заражения. В клетках крови вирус найден через 2, 5 и 7 сут после заражения, а в сыворотке крови – через 5 и 7 сут. Перенос ВОО кровью к вторичным органам-мишеням (печень, селезенка, двенадцатиперстная кишка, почки и др.), по-видимому, осуществляется активным способом за счет его размножения в форменных элементах крови. Полученные данные и разработанная на их основе схема диссеминации ВОО в организме могут быть использованы для поиска и создания терапевтических противооспенных препаратов с целенаправленной, адресной доставкой к органам-мишеням.

*Ключевые слова:* вирус оспы обезьян, аутбредные мыши, интраназальное инфицирование, динамика накопления, диссеминация.

Al.A.Sergeev, A.S.Kabanov, L.E.Bulychev, O.V.P'yankov, Ar.A.Sergeev, S.A.Bodnev, D.O.Gorbatovskaya,  
A.S.Zamedyanskaya, L.N.Shishkina, A.P.Agafonov, A.N.Sergeev

### Monkeypox Virus Dissemination in Case of Intranasal Infection of Mice

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Kol'tsovo, Russian Federation

By the experiments of *in vivo* intranasal infection of 8–10-days-old outbreak ICR mice with Monkeypox virus (MPV) in a dose equal 3.83 lg FFU/specimen, investigated was dynamics of the virus accumulation within various organs, blood cells, and blood serum. In 2 days after infection MPV was detected in blood cells, nasal cavity, lungs, spleen, and duodenum, and in 5 days after – in brain, trachea, liver, kidneys, and blood serum. It was established that 7 days after infection the highest level of MPV production was in the lungs, nasal cavity, and brain, where virus titers in 5 % homogenates were (5.7±0.1), (5.5±0.1), and (5.3±0.3) lg FFU/ml, respectively. In the blood cells virus was traced in 2, 5, and 7 days after challenge, while in blood serum – in 5 and 7 days. MPV blood transfer to the secondary target organs (liver, spleen, duodenum, kidneys, *et al.*) was operational, probably, due to the virus proliferation in blood corpuscles. The data obtained and the worked out scheme of MPV dissemination in an organism can be used for the selection and construction of therapeutic anti-pox virus preparations with precise targeted drug delivery.

*Key words:* monkeypox virus, outbreak mice, intranasal infection, dynamics of accumulation, dissemination.

Несмотря на то, что прошло более 30 лет с тех пор, как была успешно завершена программа глобальной ликвидации оспы на Земле, актуальность проблемы разработки лекарственных препаратов против ортопоксвирусных инфекций продолжает сохраняться и в настоящее время. Это обусловлено, как минимум, тремя обстоятельствами: существующей вероятностью повторного возникновения вспышек натуральной оспы (например, в результате актов биотерроризма [7], при археологических раскопках в мерзлотных грунтах, где данный патоген может сохраняться длительное время [6]; регулярным появлением вспышек других ортопоксвирусных инфекций среди людей и животных [10]; отсутствием у большей части людей специфического иммунитета против возбудителей рода *Orthopoxvirus* из-за прекратившейся вакцинации против оспы с 1980 г. При разработке препаратов против оспы обезьян некоторые зарубежные ученые используют различные виды

животных, моделирующих данную инфекцию (луговые собачки, африканские сони и др.) [11].

В научной литературе имеется информация об изучении накопления вируса оспы обезьян (ВОО) в организме различных видов животных, в том числе и мышей [5, 9, 12]. Было изучено распространение двух рекомбинантных штаммов ВОО в организме иммунодефицитных мышей BALB/c после внутрибрюшинного заражения вирусом в очень высокой дозе – 10<sup>5</sup> БОЕ/гол., вызывающей 100 % летальность [9]. При этом самые высокие титры ВОО были обнаружены в яичниках (> 5 lg БОЕ/мг), в легких титры ВОО были на 3 lg меньше, а в других органах дыхания ВОО вообще не появлялся. Кроме того, у иммунодефицитных мышей BALB/c при заражении этим вирусом неадекватно моделируется инфекционный процесс, поскольку заболевание, вызванное ВОО, может развиваться у людей с нормальной иммунной системой. Также в зарубежной литературе

имеется информация о накоплении разных штаммов ВОО в легких, печени и селезенке у мышей высокочувствительной линии CAST/EiJ, выведенной от диких инбредных мышей, после их гибели при разных способах их инфицирования [5].

Ранее нами была показана возможность применения аутбредных мышей (наиболее доступный вид животных) в качестве модели для оценки эффективности лечебно-профилактического действия препаратов против оспы обезьян [4]. В то же время вопрос о распространении ВОО в организме инфицированных мышей остается не изученным.

Целью данных исследований является изучение диссеминации ВОО у мышей для целенаправленного поиска и разработки лекарственных препаратов с адресной их доставкой к органам-мишеням.

### Материалы и методы

Все эксперименты были проведены в лаборатории с максимальным уровнем биологической защиты (BSL-4) с использованием изолирующих пневмокостюмов на базе ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

В работе использовали Централно-Африканский штамм ВОО V79-1-005, полученный из Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». При культивировании данного штамма в монослое клеток Vero была приготовлена вирусосодержащая суспензия, которая в дальнейшем использовалась для инфицирования мышей. Концентрацию вируса в культуральной жидкости определяли путем титрования методом бляшек в культуре клеток Vero, рассчитывали и выражали в десятичных логарифмах бляшкообразующих единиц в мл (lg БОЕ/мл) или в БОЕ/мл [8]. Концентрация вируса в использованных для инфицирования образцах составляла  $5,0 \cdot 10^6$  БОЕ/мл. Вирусосодержащий материал был расфасован в индивидуальные пробирки и хранился при температуре минус 70 °С.

В исследованиях использовали 20 интактных 8–10-суточных аутбредных мышей ICR обоего пола (массой 9–11 г), полученных из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Животных содержали на стандартном рационе с достаточным количеством воды согласно ветеринарному законодательству и в соответствии с требованиями по гуманному содержанию и использованию животных в экспериментальных исследованиях [2].

Ранее в проведенных нами экспериментах по поиску животного, моделирующего заболевание оспы обезьян у человека, на основании наличия вируса в легких у мышей была определена 50 % инфицирующая доза (ИД<sub>50</sub>) равная 2,35 lg БОЕ/гол. [3, 4]. При изучении динамики накопления ВОО в органах и тканях инфицированных мышей использовали дозу 3,83 lg БОЕ/гол. (30 ИД<sub>50</sub>), вводя интраназально 0,03 мл вирусосодержащей жидкости суммарно в обе ноздри, для достижения 100 % заражения (ИД<sub>100</sub>) и наиболее высоких титров ВОО в легких и других

органах мышей. Перед заражением мышей наркотизировали с помощью эфирного наркоза. За инфицированными животными наблюдали в течение 14 сут после заражения.

При изучении динамики накопления ВОО в органах и тканях (клетки крови, сыворотка крови, носовая перегородка со слизистой, головной мозг, трахея, бифуркационные лимфоузлы, легкие, печень, селезенка, поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка и почки) было взято по 4 животных на каждую временную точку: 2, 5, 7, 9, 14-е сутки после заражения. Мышей подвергали эвтаназии методом цервикальной дислокации, брали органы и готовили 5 % гомогенаты путем механической дезинтеграции в ступке с речным песком и раствором Хенкса. Перед титрованием гомогенаты органов и образцы крови инфицированных мышей хранили при температуре минус 70 °С.

Определение концентрации жизнеспособного вируса в гомогенатах органов и образцах крови животных проводили традиционным методом титрования и подсчета количества бляшек в монослое клеток Vero, инфицированных разными разведениями [8]. Минимальное количество вируса, которое могло быть выявлено в гомогенатах органов и образцах крови при использованном нами методе титрования, составляло 0,7 lg БОЕ/мл.

Статистическую обработку результатов осуществляли стандартными методами [1]. Нормальность распределения титров вируса в органах и тканях мышей проверяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова для вероятности ошибки  $p > 0,10$ . Титры ВОО представлены как среднее значение  $\pm 95$  % доверительный интервал ( $M \pm I_{95}$ ). Сравнение титров ВОО в исследованных образцах проводили с использованием t-статистики и непараметрического U-критерия Манна-Уитни с помощью пакета компьютерных программ «Statistica 6,0» (StatSoft Inc. 1984–2001).

### Результаты и обсуждение

Была изучена динамика накопления ВОО в органах мышей через 2, 5, 7, 9, 14 сут после заражения, результаты этих экспериментов представлены в таблице. Из данных таблицы видно, что уже через 2 сут возбудитель заболевания был обнаружен сразу в нескольких органах и тканях: клетках крови, носовой полости, легких, селезенке и двенадцатиперстной кишке. Затем через 5 сут после заражения патоген был зарегистрирован во многих других органах (головном мозге, трахее, печени и почках) и в сыворотке крови в низких концентрациях (1,4–3,3 lg БОЕ/мл).

Также следует обратить внимание на тот факт, что в клетках крови вирус начал регистрироваться через 2 сут после заражения, в отличие от сыворотки крови, где возбудитель заболевания был зафиксирован позднее (через 5 сут). Далее через 7 сут концентрация ВОО в клетках крови была существенно выше, чем в сыворотке крови, а через 9 и 14 сут ВОО

Динамика накопления штамма V79-1-005 вируса оспы обезьян (ВОО) в органах и тканях мышей, интраназально инфицированных дозой 30 ИД<sub>50</sub>

Органы и ткани мышей (n=4)	Концентрация ВОО в органах и тканях (lg БОЕ/мл, M±I <sub>95</sub> ) после заражения через				
	2 сут	5 сут	7 сут	9 сут	14 сут
Клетки крови	3,3±0,1 <sup>#</sup>	3,2±0,3 <sup>#</sup>	3,8±0,3 <sup>#</sup>	<0,7	<0,7
Сыворотка крови	<0,7 <sup>ε</sup>	2,9±0,1 <sup>&amp;</sup>	2,5±0,1 <sup>&amp;</sup>	<0,7	<0,7
Носовая полость	2,0±0,1 <sup>ε</sup>	5,2±0,3 <sup>*Δ</sup>	5,7±0,1 <sup>*Δ</sup>	5,7±0,1 <sup>*Δ</sup>	5,3±0,3 <sup>*Δ</sup>
Трахея	<0,7 <sup>ε</sup>	1,5±0,3	1,5±0,3	<0,7	<0,7
Легкие	3,0±0,1	5,5±0,3 <sup>*§</sup>	5,5±0,1 <sup>*§</sup>	3,7±0,1	2,8±0,1
Бифуркационные лимфоузлы	<0,7 <sup>ε</sup>	<0,7	<0,7	<0,7	<0,7
Головной мозг	0,9±0,8 <sup>ε</sup>	3,0±0,3	5,3±0,3 <sup>*@</sup>	2,9±0,3	3,9±0,3
Печень	0,7±0,1 <sup>ε</sup>	1,4±0,3	3,3±0,3	0,9±0,8	<0,7
Селезенка	2,0±0,1 <sup>ε</sup>	2,1±0,3	1,7±0,3	0,8±0,5	<0,7
Поджелудочная железа	0,7±0,1 <sup>ε</sup>	<0,7	2,0±0,1	<0,7	<0,7
Двенадцатиперстная кишка	2,0±0,1 <sup>ε</sup>	3,8±0,6	4,0±0,1	2,3±1,1	<0,7
Почки	0,8±0,6 <sup>ε</sup>	3,3±0,1	3,1±0,1	1,7±0,1	<0,7

Примечание: n – число животных; M – среднее; I<sub>95</sub> – 95 % доверительный интервал; <0,7 – в случаях, когда в гомогенатах органов инфицированных мышей вирус ВОО не выявлялся из-за существующего порога чувствительности метода титрования, использовали значение минимального количества вируса, выявляемого при использованном нами методе титрования (0,7 lg БОЕ/мл); \* – нет отличия между собой, отличие от других показателей в соответствующее время после заражения по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05; ε – отличие от соответствующих показателей в легких и клетках крови по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05; # – отличие от показателей через 9 и 14 сут после заражения по U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05; & – отличие от показателей через 2, 9 и 14 сут после заражения по U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05; @ – отличие от показателей через 2, 5, 9 и 14 сут после заражения по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05; § – отличие от показателей через 2, 9 и 14 сут после заражения по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05; Δ – отличие от показателя через 2 сут после заражения по t-критерию Стьюдента и U-критерию Манна-Уитни при p≤0,05.

не найден ни в клетках, ни в сыворотке крови.

Было отмечено, что органами максимального накопления ВОО являются носовая полость, легкие и головной мозг (таблица), причем это наблюдение в ряде случаев зафиксировано через 5, 7 и 9 сут после заражения. Тем не менее через 9 сут концентрация вируса в большинстве исследуемых органов (головной мозг, легкие, печень, селезенка, двенадцатиперстная кишка и почки) существенно снижалась. При этом в клетках и сыворотке крови, трахее и поджелудочной железе ВОО вообще не удалось обнаружить при использованном нами методе титрования (таблица). Позднее через 14 сут после заражения вирус удалось выделить только из трех органов: носовой полости, головного мозга и легких. Примечательно, что во все сроки исследования от 2 до 14 сут после заражения ВОО не зарегистрирован в бифуркационных лимфоузлах (таблица).

Исходя из полученных данных эксперимента, нами была разработана схема возможного распространения ВОО в органах, тканях и биологической жидкости мышей (рисунок). В связи с тем, что наши исследования по изучению динамики накопления ВОО у интраназально инфицированных мышей начались через 2 сут после заражения, нам не удалось зафиксировать, в каком органе происходит первичное размножение вируса. Исходя из того, что мы использовали респираторный способ заражения животных, можно предположить несколько путей проникновения ВОО в кровь мышей: через аэрогеоматический барьер (пассивное проникновение вируса, находящегося в альвеолах, в просвет капилляров легких или активное – путем размножения вируса в клетках альвеол и эндотелии капилляров легких); через лимфатическую систему респираторного трак-

та, которая имеет сообщение с кровеносным руслом (лимфатическая жидкость поступает в кровь в месте впадения *truncus lymphaticus* в *vena subclavia*); через фенестрированный эпителий обонятельной области носовой полости. Причем существование первых двух способов проникновения вируса в кровь мышей вполне возможно благодаря тому, что около 10 % вирусосодержащего материала, как правило, при интраназальном заражении попадает в легкие. При этом стоит отметить, что более поздняя регистрация вируса в трахее (через 5 сут после заражения), чем в легких (через 2 сут), свидетельствует о низкой вероятности существования нисходящего способа распространения ВОО из верхнего отдела дыхательного тракта мышей в нижний.

Также обращает на себя внимание и тот факт, что перенос ВОО кровью к вторичным органам-мишеням осуществляется активным способом за счет его размножения в форменных элементах крови, о чем свидетельствует наличие достоверно более высокой концентрации вируса в клетках крови, чем в носовой полости, головном мозге, печени, селезенке, поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке и почках, а также отсутствие вируса в сыворотке крови через 2 сут после заражения, а через 9 сут и позднее было отмечено снижение концентрации ВОО во многих органах и в крови животных, что, вероятно, обусловлено воздействием формирующегося у мышей специфического иммунного ответа.

В отличие от описанных выше научных исследований [5, 9, 12], в нашей работе были использованы мыши с нормальной иммунной системой (8–10-суточные аутобредные мыши ICR), инфицированные более низкой (реальной для человека) дозой ВОО равной 3,83 lg БОЕ/гол. Кроме того, мышью заража-

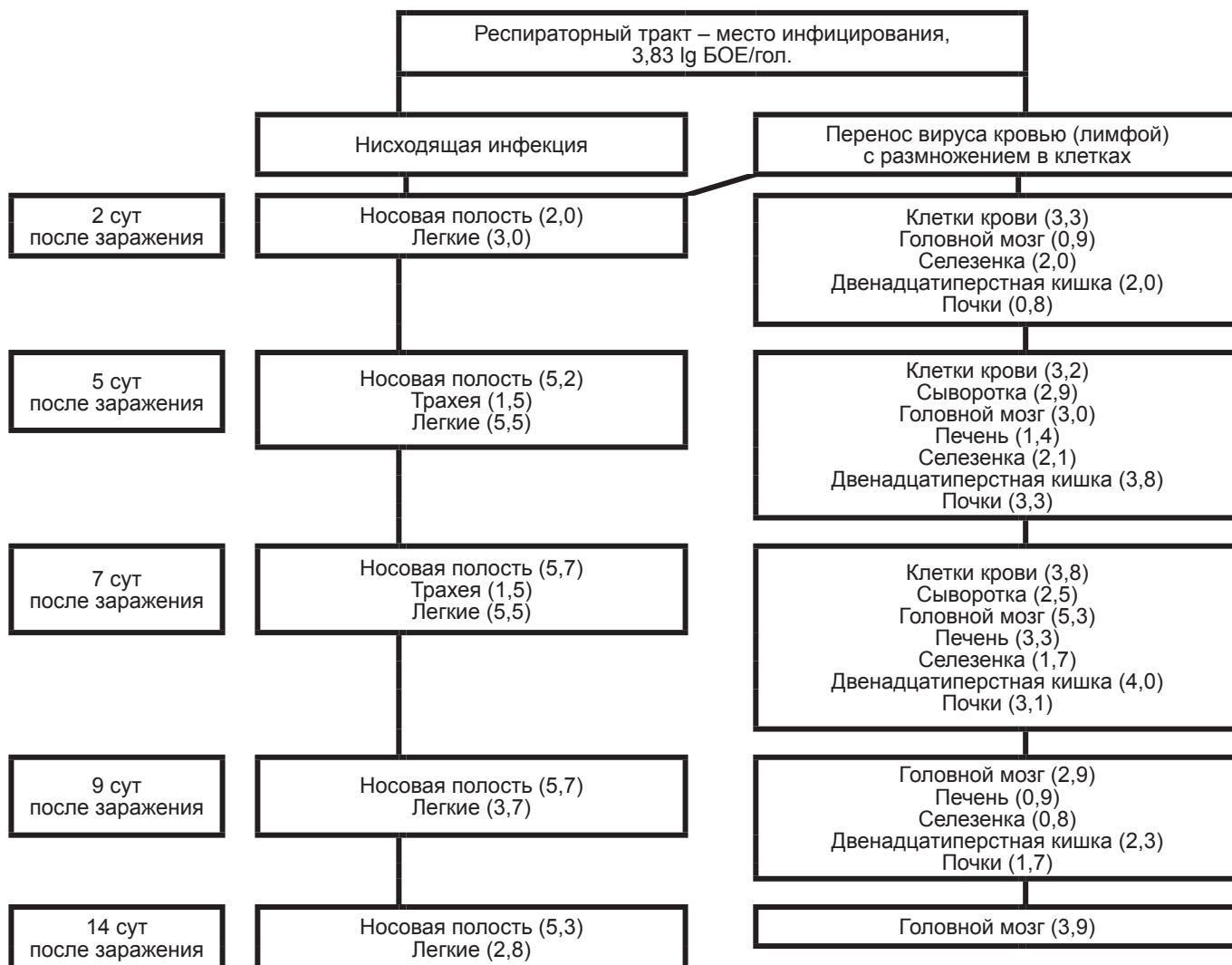


Схема распространения вируса оспы обезьян (ВОО) в организме мышей, интраназально зараженных ВОО в дозе 3,83 lg БОЕ/гол. (титр вируса в lg БОЕ/мл в разные сроки после заражения)

ли интраназально, что соответствует аэрогенному пути передачи этой инфекции в природе. Также отличительной особенностью нашей работы является изучение размножения ВОО в органах мышей у эвтаназированных, а не у погибших животных, в разные сроки после их интраназального инфицирования.

Таким образом, в ходе проведенных нами экспериментов по определению динамики накопления ВОО в различных органах, клетках и сыворотке крови аутбредных мышей ICR, зараженных интраназально в дозе 3,83 lg БОЕ/гол., было установлено, что органами максимальной продукции вируса являются носовая полость, легкие и головной мозг, что было зафиксировано через 5, 7 и 9 сут после заражения. Перенос ВОО кровью к вторичным органам-мишеням (селезенка, двенадцатиперстная кишка, почки и др.) осуществляется активным способом за счет его размножения в клетках крови.

В рамках полученных нами результатов представлена информация о распространении ВОО по органам и тканям интраназально зараженных мышей и разработана схем диссеминации ВОО в организме,

которая может внести определенный вклад в решение вопросов, касающихся целенаправленного поиска и разработки лекарственных противооспенных препаратов с их адресной доставкой к органам-мишеням.

Данная научная работа проведена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Государственного контракта № 14.518.11.7035.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Закс Л. Статистическое оценивание. М.: Статистика; 1976. 598 с.
2. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Washington, D.C.: National Academy Press; 1996. 138 p.
3. Сергеев Ал.А., Булычев Л.Е., Пьянков О.В., Сергеев Ар.А., Боднев С.А., Кабанов А.С., Туманов Ю.В., Юрганова И.А., Шишкина Л.Н., Сергеев А.Н. Чувствительность различных видов животных к вирусу оспы обезьян. *Пробл. особо опасных инф.* 2012; 1(111):88–92.
4. Сергеев Ал.А., Кабанов А.С., Булычев Л.Е., Пьянков О.В., Сергеев Ар.А., Таранов О.С., Боднев С.А., Туманов Ю.В., Шишкина Л.Н., Агафонов А.П., Сергеев А.Н. Использование мышей в качестве модельного животного для оценки эффектив-

ности лечебно-профилактического действия разрабатываемых препаратов против оспы обезьян. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2013; 2:60–5.

5. Americo J.L., Moss B., Earl P.L. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection for use as small animal models. *J. Virol.* 2010; 84(16):8172–80.

6. Biagini P., Thèves C., Balaesque P., Géraud A., Cannet C., Keyser C., Nikolaeva D., Gérard P., Duchesne S., Orlando L., Willerslev E., Alekseev A.N., de Micco P., Ludes B., Crubézy E. Variola virus in a 300-year-old Siberian mummy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:2057–9.

7. Cann J.A., Jahrling P.B., Hensley L.E., Wahl-Jensen V. Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques. *J. Comp. Path.* 2013; 148:6–21.

8. Leparco-Goffart I., Poirier B., Garin D., Tissier M.-H., Fuchs F., Crance J.-M. Standardization of a neutralizing anti-vaccinia antibodies titration method: an essential step for titration of vaccinia immunoglobulins and smallpox vaccines evaluation. *J. Clin. Virol.* 2005; 32:47–52.

9. Osorio J.E., Iams K.P., Meteyer C.U., Rocke T.E. Comparison of monkeypox viruses pathogenesis in mice by *in vivo* imaging. *PLoS ONE.* 2009; 4(8):e6592.

10. Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B., Regnery R.L., Sotir M.J., Wegner M.V., Kazmierczak J.J., Stratman E.J., Yu Li, Fairley J.A., Swain G.R., Olson V.A., Sargent E.K., Kehl S.C., Frace M.A., Kline R., Foldy S.L., Davis J.P., Damon I.K. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350:342–50.

11. Schultz D.A., Sagartz J.E., Huso D.L., Mark R., Buller L. Experimental infection of an African dormouse (*Graphiurus kelleni*) with monkeypox virus. *J. Virol.* 2009; 83(1):86–92.

12. Zaucha G., Jahrling P., Geisbert T., Swearingen J., Hensley L. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab. Invest.* 2001; 81:1581–600.

#### References

1. Zaks L. [Statistical Estimation]. M.: Statistika; 1976. 598 p.
2. [Guidelines on laboratory animal care and use]. Washington, D.C.: National Academy Press; 1996. 138 p.
3. Sergeev A.I.A., Bulychev L.E., P'yankov O.V., Sergeev Ar.A., Bodnev S.A., Kabanov A.S., Tumanov Yu.V., Yurganova I.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Sergeev A.N. [Sensitivity of different animal species to monkeypox virus]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2012; 1(111):88–92.
4. Sergeev A.I.A., Kabanov A.S., Bulychev L.E., P'yankov O.V.,

Sergeev Ar.A., Taranov O.S., Bodnev S.A., Tumanov Yu.V., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Sergeev A.N. [Mice as animal model for evaluation of therapeutic efficacy of preparations against Monkeypox]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2013; 2:60–5.

5. Americo J.L., Moss B., Earl P.L. Identification of wild-derived inbred mouse strains highly susceptible to monkeypox virus infection for use as small animal models. *J. Virol.* 2010; 84(16):8172–80.

6. Biagini P., Thèves C., Balaesque P., Géraud A., Cannet C., Keyser C., Nikolaeva D., Gérard P., Duchesne S., Orlando L., Willerslev E., Alekseev A.N., de Micco P., Ludes B., Crubézy E. Variola virus in a 300-year-old Siberian mummy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367:2057–9.

7. Cann J.A., Jahrling P.B., Hensley L.E., Wahl-Jensen V. Comparative pathology of smallpox and monkeypox in man and macaques. *J. Comp. Path.* 2013; 148:6–21.

8. Leparco-Goffart I., Poirier B., Garin D., Tissier M.-H., Fuchs F., Crance J.-M. Standardization of a neutralizing anti-vaccinia antibodies titration method: an essential step for titration of vaccinia immunoglobulins and smallpox vaccines evaluation. *J. Clin. Virol.* 2005; 32:47–52.

9. Osorio J.E., Iams K.P., Meteyer C.U., Rocke T.E. Comparison of monkeypox viruses pathogenesis in mice by *in vivo* imaging. *PLoS ONE.* 2009; 4(8):e6592.

10. Reed K.D., Melski J.W., Graham M.B., Regnery R.L., Sotir M.J., Wegner M.V., Kazmierczak J.J., Stratman E.J., Yu Li, Fairley J.A., Swain G.R., Olson V.A., Sargent E.K., Kehl S.C., Frace M.A., Kline R., Foldy S.L., Davis J.P., Damon I.K. The detection of monkeypox in humans in the Western Hemisphere. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350:342–50.

11. Schultz D.A., Sagartz J.E., Huso D.L., Mark R., Buller L. Experimental infection of an African dormouse (*Graphiurus kelleni*) with monkeypox virus. *J. Virol.* 2009; 83(1):86–92.

12. Zaucha G., Jahrling P., Geisbert T., Swearingen J., Hensley L. The pathology of experimental aerosolized monkeypox virus infection in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Lab. Invest.* 2001; 81:1581–600.

#### Authors:

Sergeev A.I.A., Kabanov A.S., Bulychev L.E., P'yankov O.V., Sergeev Ar.A., Bodnev S.A., Gorbatovskaia D.O., Zamedyanskaya A.S., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Sergeev A.N. State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector". Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru

#### Об авторах:

Сергеев А.И.А., Кабанов А.С., Булычев Л.Е., Пьянков О.В., Сергеев Ар.А., Боднев С.А., Горбатовская Д.О., Замедянская А.С., Шишкина Л.Н., Агафонов А.П., Сергеев А.Н. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Новосибирская обл., п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru

Поступила 08.11.14