

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
доктор медицинских наук,
член-корреспондент РАН
Свитич О.А.
«10» февраля 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Юрлова Кирилла Ивановича

«Роль герпесвирусов в течении и исходе хронических гепатитов, простатитов
и COVID-19»,

представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности: 1.5.10. Вирусология.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Диссертационная работа посвящена изучению роли герпесвирусов человека (ГВЧ) в хронических воспалительных заболеваниях (ХВЗ) человека инфекционной и неинфекционной этиологии, а также оценке противовирусной активности в отношении ГВЧ ряда соединений. Актуальность темы не вызывает сомнения и обосновывается следующими обстоятельствами. Во-первых, чрезвычайно широким распространением герпесвирусов, которыми инфицированы до 90% населения в разных регионах мира. Во-вторых, способностью ГВЧ вызывать тяжелые заболевания человека, в том числе нарушения развития новорожденных детей, инвалидность и смерть. В-третьих, серьезными недостатками имеющихся терапевтических препаратов и отсутствием вакцин против всех ГВЧ за исключением вируса варицелла зостер (ВВЗ). В-четвертых, невозможностью полной эрадикации

ГВЧ в человеческой популяции в связи с отсутствием в настоящее время способов борьбы с латентными формами герпесвирусных инфекций (ГВИ) и методов предотвращения их реактивации.

Следует отметить, что данных о влиянии ГВЧ на течение и исходы ХВЗ, поражающих различные органы, недостаточно. В диссертационной работе проведен анализ ассоциации ГВИ с особенностями течения и исходами трех социально значимых заболеваний разной природы: хронических вирусных гепатитов, хронических простатитов и COVID-19.

Вирусные гепатиты, вызываемые вирусами гепатитов А, В, С, D и Е, являются причиной смерти более 1 млн человек ежегодно. Особую опасность представляют хронические гепатиты В и С, так как они приводят к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Следует отметить, что нередко этиологическую природу гепатитов не удается выяснить. В то же время участие ГВЧ как возбудителей оппортунистических инфекций при хронических заболеваниях печени практически не изучена.

Хронические простатиты (ХП) в 10% случаев имеют бактериальную природу, тогда как в 90% случаев причина ХП остается неустановленной. В таких случаях простатиты относят к абактериальным. Мнения исследователей относительно роли ГВЧ при абактериальных ХП - расходятся, неоднозначна также оценка их влияния на мужское бесплодие. Одна из задач диссертационной работы состояла в анализе ГВЧ в урогенитальных образцах от больных абактериальным ХП и в выяснении действия специфических противовирусных препаратов на течение воспалительного процесса при обнаружении ГВИ. Актуальность и важность этого направления исследования определяется возможностью установления этиологии ХП и на этой основе разработки эффективных методов лечения.

Поскольку почти 100% населения являются носителями того или иного ГВЧ, важным также представляется изучение возможного влияния реактивации ГВИ на течение и исход COVID-19.

Следует отметить, что в работе Юрлова К.И. наряду с вопросами о

возможной роли ГВЧ в течении и исходе социально значимых заболеваний, обращено внимание на проблему поиска новых соединений против герпесвирусных инфекций. Учитывая, что имеющиеся препараты немногочисленны, токсичны, обладают сходным механизмом действия и способны провоцировать появление резистентных штаммов ВГЧ, изучение противовирусной активности новых соединений, механизма их действия и токсичности является важной задачей. Исходя из вышесказанного, тема диссертационной работы Юрлова К.И. представляется весьма актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

В настоящее время во всем мире наблюдается увеличение распространённости хронических воспалительных заболеваний, одними из которых являются гепатиты разной этиологии и хронические воспалительные заболевания урогенитального тракта мужчин. Значимость COVID-19, особенно для пожилых пациентов и пациентов коинфицированных другими патогенами, также сохраняется. Влияние ГВЧ на течение и исходы этих заболеваний изучено недостаточно и определение роли ГВИ в их патогенезе может показать перспективность комплексной терапии. Изучаемые в диссертационной работе процессы и явления определяют ее связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Научная новизна исследования, полученных результатов

В диссертационной работе Юрлова К.И. можно выделить основные положения, определяющие новизну, теоретическую и практическую значимость данного исследования:

- Показано более частое выявление ГВЧ при ухудшении клинического состояния пациентов с хроническими вирусными гепатитами, в том числе с циррозом печени, по сравнению с пациентами с менее выраженными поражением печени и степенью активности репликации вирусов гепатитов В и С.
- Показана высокая частота распространения ГВЧ у пациентов с

абактериальным хроническим простатитом, в том числе при ассоциации с бесплодием. Впервые было установлено, что противовирусная терапия значительно снижает концентрацию или вызывает элиминацию ДНК ГВЧ из УГТ, снижает выраженность симптомов ХП и восстанавливает фертильность у значительной части больных ХП.

- Впервые обнаружены ГВЧ в аутопсийных материалах из 5 органов (печень, легкие, лимфоузлы, селезенка и головной мозг) у пациентов с летальным исходом COVID-19. Выявленная высокая концентрация ДНК ГВЧ в аутопсийных материалах указывает на возможную роль реактивации ГВЧ в исходе COVID-19.

- Впервые изучен механизм противовирусного действия дисперсного фуллерена dC_{60} в модельной клеточной системе ЦМВИ *in vitro*.

- Впервые установлены противовирусные свойства гетеродимерных конъюгатов, состоящих из производных азидотимидина (AZT) и 1-[ω -(фенокси)алкил]урацила, в отношении ЦМВ *in vitro*.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют ее содержанию.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в обнаружении высокой частоты встречаемости ГВЧ у пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями разной этиологии, что указывает на возможную реактивацию ГВЧ, ассоциацию с более тяжелым течением болезней и с риском развития летальных исходов.

Результаты работы демонстрируют необходимость включения количественного определения ДНК ГВЧ в алгоритм обследования пациентов с гепатитами разной этиологии, пациентов с хроническими простатитами и пациентов с тяжелым течением COVID-19 и, в случае обнаружения ДНК ГВЧ в высоких концентрациях, назначения противовирусной терапии.

Показана перспективность дисперсного фуллерена dC_{60} и гетеродимеров в качестве кандидатов для разработки на их основе новых

препаратов для терапии ЦМВИ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Юрлова К.И. «Роль герпесвирусов в течении и исходе хронических гепатитов, простатитов и COVID-19» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных задач и достижение поставленных целей по изучению роли ГВИ при хронических вирусных гепатитах, воспалительных заболеваниях урогенитального тракта мужчин и при COVID-19, а также по изучению противовирусных свойств дисперсного фуллерена dC₆₀ и гетеродимеров в отношении цитомегаловирусной инфекции.

Личный вклад автора

Диссертационная работа и автореферат являются самостоятельным научным трудом автора. Основной объем исследований был выполнен автором лично. Автором лично выполнены исследования с использованием методов вирусологии, молекулярной биологии, иммунохимии; самостоятельно проведен анализ полученных результатов, включая статистическую обработку данных и их интерпретацию; лично или при непосредственном участии автора подготовлены публикации по материалам исследования. Диссертация и автореферат написаны автором лично. Суммарное личное участие автора в работе составляет не менее семидесяти пяти процентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

диссертационной работы

Полученные результаты и выводы диссертационной работы Юрлова К.И. имеют важное значение для понимания особенностей ГВИ при воспалительных заболеваниях различной природы и могут быть использованы в системе здравоохранения. Доказана диагностическая ценность количественного определения ДНК ГВЧ в клинических материалах пациентов с тяжелыми заболеваниями печени, урогенитального тракта и органов респираторной системы. По результатам проведенного исследования автором

сделаны рекомендации о включении в алгоритмы обследования пациентов с воспалительными заболеваниями различной природы количественного определения ДНК ГВЧ и, в случае обнаружения вирусной ДНК в высоких концентрациях, использования специфической противогерпесвирусной терапии.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные положения диссертации соответствуют п. 6, п. 10 и п. 11 паспорта научной специальности 1.5.10. - «Вирусология».

Достоверность и апробация полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Юрлова К.И. является законченной научно-исследовательской работой. Достоверность полученных автором результатов и выводов обусловлена использованием достаточного объема исследований, применением адекватных методологических подходов и использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследований обоснованы, работа хорошо иллюстрирована наглядными рисунками и таблицами, которые отражают суть работы, что позволяет автору сделать обоснованные выводы. Работа является целостной и завершенной, следует отметить комплексный подход автора к изучаемой проблеме.

По результатам диссертационной работы опубликовано 14 научных трудов, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК, 3 статьи в зарубежных изданиях и 4 тезисов в сборниках материалов российских и международных конференций.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертация изложена на 154 страницах, включает: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, применяемых в исследовании, главу результатов собственных исследований, главу обсуждения результатов, а также заключение, выводы, список сокращений, список литературы и приложение. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 11

таблицами. Список литературы состоит из 178 источников, из них 17 отечественных и 161 зарубежных.

В обзоре литературы рассматриваются вопросы, связанные с поставленными задачами исследования, подробно описаны общие сведения о герпесвирусах человека, их структура, особенности репродукции, а также связанные с ними заболевания и применяемые схемы противовирусной терапии. Описаны особенности изученных социально значимых заболеваний: хронических вирусных гепатитов, хронического простатита/синдрома хронической тазовой боли и COVID-19. Обзор иллюстрирован рисунками, схемами и таблицами, что значительно облегчает восприятие материала.

В главе «Материалы и методы» описаны применяемые методики и материалы, используемые для этих целей. В работе используется целый спектр методов вирусологии, молекулярной биологии и иммунологии. Все результаты подвергнуты статистической обработке.

Первый раздел главы «Результаты собственных исследований» посвящён изучению влияния герпесвирусов человека на течение и прогноз гепатитов разной этиологии. Автором продемонстрирована более высокая частота выявления ДНК герпесвирусов человека у пациентов с более тяжелым течением вирусных гепатитов и исходом в цирроз.

Второй раздел посвящён изучению роли герпесвирусов в абактериальном хроническом простатите / синдроме хронической тазовой боли. В работе продемонстрирована широкая распространенность герпесвирусов человека у пациентов с хроническим простатитом / синдромом хронической тазовой боли. Автором показано, что герпесвирусные инфекции ассоциируются с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта и снижают фертильность мужчин. На основании полученных результатов автором предложено включить определение ДНК и других маркеров герпесвирусных инфекций в урогенитальных пробах пациентов с хроническим простатитом, а в случае их обнаружения, использования специфической противовирусной терапии.

Третий раздел посвящён важной проблеме последних лет – COVID-19. Результаты работы автора демонстрируют высокую частоту выявления ГВЧ в аутопсийных материалах от пациентов с летальным исходом COVID-19. Более 50% проб от пациентов с летальным исходом COVID-19 содержали высокие клинически значимые концентрации ДНК герпесвирусов человека, что свидетельствуют о реактивации герпесвирусов. В работе продемонстрирована ассоциация герпесвирусов человека с тяжелым течением COVID-19 по таким признакам как степень повреждения лёгких, плевральный выпот и подъем уровней трансаминаз.

Четвёртый раздел посвящён изучению противовирусных свойств соединений. Изучены цитотоксические и противовирусные свойства двух новых соединений. Показаны низкая токсичность и высокая противовирусная активность наночастиц дисперсного фуллерена dC60, изучен механизм его противовирусного действия. Автором продемонстрировано, что dC60 препятствует адсорбции ЦМВ на клеточную мембрану, подавляет экспрессию вирусных генов (*UL54* и *UL122*) и снижает или полностью блокирует синтез вирусных белков.

Цель и задачи, поставленные в диссертационной работе Юрлова К.И., хорошо сформулированы и соответствуют объёму проведенных исследований. Основные научные положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, аргументированы и соответствуют цели работы.

При выполнении работы были использованы современные методы исследования, полученные результаты достоверны. Работа завершается 5 выводами, соответствующими задачам исследования и отражающими суть проведенных исследований.

Аннотация диссертации оформлена в соответствии с необходимыми требованиями, отражает основное содержание работы и научных публикаций автора, раскрывает все основные положения, выносимые на защиту.

Достоинства и недостатки содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Юрлова К.И. выполнена на высоком научном и методическом уровне, оформлена грамотно, с четкими формулировками. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В то же время, при ознакомлении с диссертационной работой возникло несколько замечаний и вопросов.

1. На рисунках в разделе 3.1.2 следовало указать размеры выборок в анализируемых группах пациентов.

2. В работе приведены результаты выявления минус-цепи РНК вируса гепатита С в клинических образцах, однако методика ее выявления в разделе «Материалы и методы» не приведена.

3. Хотелось бы уточнить, в какой момент оценивались изменения в состоянии пациентов с хроническим гепатитом С (раздел 3.1.2), учитывая, что все они получали противовирусную терапию – во время терапии или после ее завершения? Как результаты динамического наблюдения соотносились с эффективностью противовирусной терапии?

4. У части пациентов с хроническим гепатитом С, описанных в разделе 3.1.5, не была выявлена РНК ВГС – на каком основании таких пациентов включили в группу пациентов с гепатитом С, если такой диагноз может быть поставлен только при наличии маркеров репликации ВГС (РНК или антигена)?

5. Автор констатирует, что коинфекция герпесвирусами у пациентов с хроническим гепатитом С статистически значимо увеличивает тяжесть течения хронического гепатита по гистологическим, биохимическим и вирусологическим показателям. Не правильнее ли данное наблюдение интерпретировать в противоположном смысле – ухудшение функционального состояния печени и подавление различных звеньев иммунитета при тяжелом течении хронического вирусного гепатита (что наблюдается обычно при длительном течении хронической ВГВ- и ВГС-инфекции и ее переходе в цирроз) провоцирует активацию репликации герпесвирусов, что приводит к выявлению ДНК этих вирусов?

Приведенные замечания и вопросы не снижают общую высокую ценность диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Юрлова Кирилла Ивановича на тему: «Роль герпесвирусов в течении и исходе хронических гепатитов, простатитов и COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.10. Вирусология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных для биологии и медицины задач: определение негативной роли герпесвирусных инфекций при хронических гепатитах, воспалительных заболеваниях урогенитального тракта мужчин и при COVID-19 и доказательство противовирусных свойств дисперсного фуллерена dC_{60} и гетеродимеров в отношении герпесвирусной инфекции, вызванной цитомегаловирусом в клетках человека.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также по объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 16.10.2024 г., №1382), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Юрлов Кирилл Иванович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.10. Вирусология.

Отзыв на диссертацию Юрлова Кирилла Ивановича подготовлен ведущим научным сотрудником лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» доктором биологических наук, профессором РАН Кюреганом Кареном Кареновичем, обсужден и утвержден на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,
протокол № 1 от 27 января 2025 года.

Отзыв составил:

Ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.
Мечникова»

доктор биологических наук, профессор РАН

 Кюрегян К.К.

«10» февраль 2025 года

Подпись д.б.н., профессора РАН Кюрегяна К.К. удостоверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова



 А.В. Васильева

«10» февраль 2025 года

Контактная информация

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
(ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова)

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а

Телефон: +7 (495) 917-49-00

E-mail: mech.inst@mail.ru

<https://instmech.ru/>

В диссертационный совет 21.1.018.02
при ФГБУ «Национальный
исследовательский центр эпидемиологии и
микробиологии имени почетного
академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ул. Гамалеи, д. 18, г. Москва, 123098)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертационной работе Юрлова Кирилла Ивановича на тему:
«Роль герпесвирусов в течении и исходе хронических гепатитов,
простатитов и COVID-19», представленной на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология».

Полное наименование организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
Сокращенное наименование организации	ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова
Местонахождение	105064, Москва, Малый Казенный переулок, д.5а
Адрес электронной почты Телефон	https://instmech.ru mech.inst@mail.ru 8(495) 917-49-00
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Свитич Оксана Анатольевна Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, звание	Свитич Оксана Анатольевна Доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН

Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника составившего отзыв ведущей организации	Кюрегян Карен Каренович доктор биологических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно- исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых изданиях за последние 5 лет	1) Рассказова Н.Д. Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-18, IL-33) на уровне слизистой оболочки входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-1 / Н.Д. Рассказова, Н.Д. Абрамова, Т.Д. Сощенко, Н.О. Калужная, Е.А. Меремьянина, М.Н. Шатохин, Т.А. Зайцева // Инфекция и иммунитет. - 2024. - Т. 14. - №3. - С. 423-428. 2) Каира А.Н. Особенности эпидемического процесса гепатитов А и Е в Российской Федерации / А.Н. Каира, О.А. Свитич // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2021. - Т. 20. - №. 5. - С. 69-78. 3) Зотова А.В. Механизмы влияния вируса ветряной оспы на иммунный ответ при инфицировании / А.В. Зотова, А.А. Мурзина, И.Б. Семенова, О.А. Свитич // Медицинский вестник МВД. - 2024. - Т. 133. - № 6(133). - С. 83-87. 4) Магомедова С.А. Опыт успешной противовирусной терапии хронического гепатита D. / С.А. Магомедова, Е.А. Арбулиева, Д.Т. Абдурахманов, Х.Д. Перадзе, О.В. Исаева, К.К. Кюрегян // Инфекционные болезни. - 2024. - Т. 22. - № 3. - С. 113–120. 5) Костинов М.П. Эффективность применения препарата азоксимерабромид (Полиоксидоний®, Polyoxidonium) в

	профилактике COVID-19 / М.П. Костинов // Отечественные иммуностропные средства в профилактике, терапии и и реабилитации пациентов с COVID-19. – Москва : Группа МДВ, 2024. – С. 20-29.
--	--

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Директор ФГБНУ НИИВС
им. И.И. Мечникова,
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.



О.А. Свитич О.А. Свитич

«11» февраля 2025г.