

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора, заведующего лабораторией биологии арбовирусов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) Каргановой Галины Григорьевны на диссертационную работу Юрлова Кирилла Ивановича «Роль герпесвирусов в течении и исходе хронических гепатитов, простатитов и COVID-19», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 Вирусология

Известно, что тяжесть многих вирусных инфекций может значительно различаться от бессимптомного течения, до инвалидизации и летальных исходов. В основе таких различий лежит много причин: генетическая предрасположенность человека, состояние иммунной системы человека на момент заражения, свойства вирусного агента, заражающая доза и др. Большое значение в этом ряду имеют смешанные инфекции. В связи с этим всегда привлекали большое внимание представители семейства *Orthoherpesviridae* из-за их широкого распространения в человеческой популяции, способности вызывать хроническую рецидивирующую инфекцию и оппортунистическую инфекцию при хронических воспалительных заболеваниях. Последние являются одной из самых серьезных проблем для здоровья человеческой популяции, поскольку могут значительно снижать уровень жизни человека, приводить к смерти и требуют длительного, иногда очень дорогостоящего, лечения. Вирусы герпеса часто сопровождают другие вирусные инфекции. Механизмы их взаимодействия с иммунной системой человека и другими вирусами при смешанной инфекции или их роль при хронических воспалительных процессах еще очень слабо изучены. Самым сложным вопросом в такого рода исследованиях, так и не решенном до сих, является выяснение причинно-следственных связей. Все это определяет актуальность диссертационной работы.

Диссертационная работа Юрлова К.И. посвящена выявлению связи между герпетической инфекцией и тяжестью заболевания при вирусных гепатитах, хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта мужчин и при COVID-19, а также изучению активности конъюгатов, состоящих из азидотимидина и производных 1-[ω -(фенокси)алкил]урацила, и производных фуллерена C₆₀ против цитомегаловируса и механизма действия препарата дисперсного фуллерена C₆₀ в экспериментах *in vitro*.

Диссертация построена по классической схеме и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы, список использованных сокращений и список использованной литературы, а также приложение, где приведены характеристики производных фуллерена C₆₀. Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, иллюстрирована 34 рисунками и 14 таблицами. Список литературы включает 178 источников.

В главе «Введение» автором сформулированы актуальность работы, цель и задачи проводимого исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, основные положения, выносимые на защиту, и остальные формальные характеристики работы.

Обзор литературы состоит из 4 разделов. В первом разделе автор дает общую характеристику герпесвирусов человека. Далее описываются заболевания, связанные с герпесвирусами. В следующем разделе приводится описание заболеваний, которые были изучены в работе. Последняя часть обзора литературы посвящена противовирусным соединениям, которые могут быть использованы против вирусов герпеса. Обзор написан хорошим языком. Автору удалось кратко, но очень доступно осветить проблемы, связанные с герпетической инфекцией и изучаемыми воспалительными заболеваниями человека.

В главе «Материалы и методы» приведены используемые в работе экспериментальные методы, вирусы и химические соединения. Список

методов показывает, что автором были использованы как вирусологические, так и молекулярно-биологические и иммунохимические методы. К этому разделу имеется несколько замечаний. Из описания следует, что титр вируса определяли иммунохимическим методом по количеству иммунных фокусов в культуре клеток, образуемых под агаром. В этом случае титр выражается не бляшко-образующими единицами, а фокус-образующими единицами. Не хватает также описания состава используемых буферов.

Глава «Результаты и обсуждение» включает 4 больших раздела, посвященных разным этапам работы. Все исследования были посвящены ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ. В начале описания результатов или в обсуждении хорошо бы смотрелось обоснование, почему именно эти герпесвирусы были выбраны в качестве объекта изучения.

В первом разделе автор приводит очень интересные данные о распространенности ЦМВ, ВГЧ-6, ВЭБ среди больных с гепатитами разной этиологии, проведен анализ клинического течения и эффективности лечения гепатитов с сопутствующей герпетической инфекцией. На достаточно большой выборке материалов от пациентов с острым и хроническим гепатитом С и архивных образцах проведена оценка выявления ДНК герпесвирусов в сыворотке крови и биоптатах печени. Показано, что в сыворотках крови чаще выявляется ВЭБ, а в биоптатах печени – ВГЧ-6. Представленные в этом разделе данные убедительно указывают на то, что при более тяжелом течении гепатита С наблюдается в группе пациентов с герпетической инфекцией по сравнению с группой больных без нее.

Второй раздел собственных исследований посвящен изучению герпесвирусов при хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта мужчин. Здесь представлены данные, указывающие на то, что герпесвирусы могут быть этиологическими факторами хронического абактериального простатита. Убедительным доказательством

этого является значительное улучшение состояния пациентов в результате антигерпесной терапии и даже повышение фертильности мужчин.

В следующем разделе представлены результаты исследования аутопсийного материала от умерших пациентов с диагнозом COVID-19.

Последний раздел посвящен изучению набора препаратов с оценкой их цитотоксичности и эффективности подавления репродукции цитомегаловируса в экспериментах *in vitro*. Показана низкая цитотоксичность и высокая противовирусная активность дисперсного фуллерена C₆₀ и представлены данные о том, на какие стадии жизненного цикла вируса влияет данный препарат. Полученные результаты убедительно указывают на перспективность этого препарата. Если бы в экспериментах для сравнения был бы использован какой-то из применяемых в практике производных ацикловира, это было бы еще более показательно.

Раздел «Результатов» завершается главой «Обсуждение результатов исследований», где обобщаются полученные результаты и приводится их сопоставление с данными литературы, посвященными этим проблемам. Здесь следует обратить внимание на то, что диссертационная работа затрагивает дискуссионный вопрос о причинно-следственных связях между герпетической инфекцией и тяжестью заболевания. На мой взгляд, представленные данные не позволяют утверждать, что именно герпетическая инфекция приводит к утяжелению течения вирусных гепатитов или связана с более тяжелым течением COVID-19. Нельзя исключить, что более тяжелое течение основного заболевания приводит к таким изменениям в организме, которые вызывают более активную репродукцию герпесвируса. В случае с простатитами в пользу утверждения, что более тяжелое течение может быть связано с обострением герпетической инфекции, говорит эффективность противовирусного лечения. В остальных случаях жестких доказательств ни за, ни против нет, как их нет и в мировой научной литературе. Представленная работа имеет большое теоретическое и практическое значение, поскольку делает дополнительный шаг в решении этого вопроса. Несмотря на это

замечание, можно утверждать, что автору удалось доказать, что тяжесть течения вирусных изучаемых вирусных заболеваний тесно ассоциирована с активацией герпесвирусной инфекции, и необходимость включения в алгоритмы обследования пациентов гепатитами разной этиологии, простатитами ХП/СХТБ ША и тяжелым течением COVID-19 количественного анализа ДНК герпесвирусов. Это является важным достижением автора, и, по моему мнению, могло бы быть вынесено в выводы.

Работа заканчивается выводами, которые вытекают из полученных результатов. На мой взгляд, выводы лучше бы смотрелись, если бы были более кратко и четко сформулированы.

Замечания не снижают теоретической и практической значимости полученных результатов.

Основные научные положения диссертации соответствуют пунктам 6, 10, 11 паспорта научной специальности 1.5.10. Вирусология.

По результатам диссертационной работы опубликовано 14 работ: 9 статей, в том числе 6 статей в журналах, 9 рекомендуемых ВАК, 5 статей в scopus, 3 статьи в зарубежных журналах, 4 тезисов докладов в сборниках материалов российских и международных конференций, а также оформлено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620936 «Цитотоксические свойства производных фуллерена C₆₀», дата государственной регистрации в Реестре баз данных 03 июня 2019 г.

Диссертация 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 законченной научно-квалификационной работой по актуальности, научной новизне, практической значимости результатов и объему проведенных исследований полностью соответствует требованиям, установленным в пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред.

Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 N 723, от 21.04.2016 N 335, от 02.08.2016 N 748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024, от 01.10.2018 N 1168, от 20.03.2021 N 426, от 11.09.2021 N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62 с изменениями от 01.01.2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Юрлов Кирилл Иванович заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 Вирусология.

Официальный оппонент:

Заведующий лабораторией биологии арбовирусов

ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

профессор, доктор биологических наук

e-mail: karganova_gg@chumakovs.ru

тел.: +7(495)841-9096 (доб. 32-60)

Карганова Галина Григорьевна

Подпись проф., д.б.н. Г.Г. Каргановой заверяю.

Ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»

(Институт полиомиелита)

кандидат биологических наук



Белякова А.В.

« 24 » февраля 2025 г.

Федеральное государственное автономное научное учреждение «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). Адрес: 108819, г. Москва, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. Тел. +7(495)531-01-71; e-mail: sue_polio@chumakovs.ru; www.chumakovs.ru.