

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Юрлова Кирилла Ивановича на тему «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.

Актуальность проблемы

Диссертационная работа Юрлова К.И. «Роль герпесвирусов в течении и исходе хронических гепатитов, простатитов и COVID-19» посвящена актуальной проблеме здравоохранения – влиянию герпесвирусной инфекции на течение и исходы воспалительных заболеваний, в том числе широко распространенных социально значимых инфекций, таких как вирусные гепатиты, и разработке новых противовирусных препаратов. Девятью представителями семейства *Orthoherpesviridae* в зависимости от региона и социально-экономического статуса страны инфицировано до 100% населения. Реактивация герпесвирусов является серьезной проблемой здравоохранения. Известно, что вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус способны вызывать гепатит, но мало изучено влияние этих вирусов на течение и исходы хронических вирусных гепатитов В и С. Остается белым пятном оценка влияния герпесвирусов на репродуктивную функцию мужчин. Скудные данные и о последствиях реактивации герпесвирусов у пациентов с COVID-19. Арсенал существующих препаратов против герпесвирусов ограничен, кроме того они обладают широким спектром побочных эффектов. Разработка новых терапевтических средств двойного действия при сочетанных вирусных инфекциях может привести к снижению токсичности. В свете вышеизложенного, тема работы Юрлова Кирилла Ивановича представляется актуальной и имеющей важное фундаментальное и прикладное значение.

Научная новизна исследования

Автором показано, что наличие гепресвирусной инфекции приводит к более тяжелому течению и частому развитию цирроза печени у больных с гепатитами.

ДНК герпесвирусов в большом проценте случаев обнаружена в урогенитальном тракте пациентов с абактериальным хроническим простатитом (ХП/СХТБ ША), в том числе ассоциированным с бесплодием. Впервые установлено, что противовирусные препараты валацикловир и интерферон альфа-2b значительно снижают концентрацию или вызывают элиминацию ДНК герпесвирусов человека из урогенитального тракта и восстанавливают фертильность у значительной части больных абактериальным хроническим простатитом.

Диссертантом впервые обнаружена высокая концентрация ДНК вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6, вируса простого герпеса и вируса Варицелла-Зостер в аутопсийных материалах печени, легких, лимфоузлах, селезенке и головном мозге у пациентов с летальным исходом COVID-19, что указывает на возможную роль реактивации этих вирусов в исходе COVID-19.

Впервые показаны противовирусные свойства дисперсного фуллерена dC₆₀ и изучены механизмы его противовирусного действия в модельной клеточной системе цитомегаловирусной инфекции *in vitro*. Впервые установлена противовирусная активность гетеродимеров в отношении цитомегаловируса *in vitro*.

Обоснованность используемых методов

В работе использованы современные экспериментальные вирусологические, молекулярно-биологические, методы иммунологии и иммуноцитохимии, которые соответствуют поставленным задачам и позволили выполнить их в полной мере. Используются адекватные для

получения достоверных результатов выборки и методы прикладной статистики.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Результаты исследования внедрены в диагностический и терапевтический алгоритм ведения пациентов с хронической герпесвирусной инфекцией в Медицинском научном центре общества с ограниченной ответственностью "Скрин Доктор" (ООО МНЦ «Скрин Доктор»).

Оптимизирован и внедрен в лабораторную практику Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" министерства здравоохранения Российской Федерации метод определения цитотоксичности производных фуллерена C₆₀. Значения трех параметров цитотоксичности внесены в базу данных РФ (свидетельство о государственной регистрации базы данных № RU2019620936, 2019).

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы используются в учебном курсе аспирантов, обучающихся по специальности «1.5.10. Вирусология» в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи" министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертантом установлено то, что обнаруженная высокая частота встречаемости и высокое содержание ДНК герпесвирусов у пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями разной этиологии, указывает на возможную реактивацию герпесвирусов, ассоциацию с более тяжелым течением болезни и с риском развития летальных исходов. Показана

необходимость количественного определения ДНК герпесвирусов у пациентов с гепатитами разной этиологии, хроническими простатитами, с тяжелым течением COVID-19 и, в случае обнаружения ДНК в высоких концентрациях, использования противовирусной терапии.

Определена перспективность дисперсного фуллерена dC_{60} , а также гетеродимеров для разработки на их основе новых препаратов для терапии цитомегаловирусной инфекции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа, выполненная Юрловым К.И., соответствует пунктам 6, 10 и 11 паспорта научной специальности 1.5.10. Вирусология.

Полнота изложения диссертации в научной печати

Результаты исследований опубликованы в 14 печатных работах, из них – 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Структура диссертации

Диссертация Юрлова К.И. построена по традиционному плану, изложена на 154 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, списка сокращений, библиографического указателя, включающего 17 отечественных и 161 зарубежный источник, и содержит 1 приложение. Иллюстративный материал представлен в виде 34 рисунков, 14 таблиц.

Во введении исчерпывающе охарактеризована проблема, ясно показана актуальность, сформулированы цель и задачи работы, обоснована научная новизна и практическая значимость исследования, обозначены 5 основных положений, выносимых на защиту.

Первая глава полностью отражает современное состояние изучаемой темы. Обзор читается с интересом, написан хорошим языком, свидетельствует об эрудиции автора в изучаемой проблеме. К положительной стороне обзора можно отнести хорошо и полно изложенные данные о герпесвирусах человека, их структуре, жизненном цикле, литической и латентной герпесвирусных инфекциях. Автор, также, уделяет значительное внимание различным представителям семейства *Orthoherpesviridae*, заболеваниям, которые они вызывают. Одна из подглав посвящена описанию хронических и острых воспалительных заболеваний человека, проблемам их диагностики, профилактики и лечения. Представлен детальный анализ опубликованных результатов исследований, посвященных противовирусным соединениям, в том числе кандидатным соединениям для борьбы с герпесвирусными инфекциями. Отмечено, что имеющиеся на данный момент препараты против герпесвирусов, имеют существенные недостатки, такие как токсичность, появление резистентных к ним штаммов вируса. Особую проблему представляет отсутствие препаратов разрешённых для терапии беременных и детей, поэтому поиск новых противовирусных соединений с низкой токсичностью и высокой эффективностью является актуальной задачей.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлен объем проведенного исследования, которое состоит из четырех частей, охарактеризованы обследованные группы лиц, сбор и хранение образцов. Подробно описаны реагенты, серологические, молекулярные, культуральные методики, работа с клеточной линией фибробластов лёгкого эмбриона человека и штаммом цитомегаловируса AD169, методы статистического анализа, которые были использованы в работе.

В третьей главе диссертационной работы Кирилла Ивановича приведены результаты собственных исследований. Частота выявления герпесвирусов в периферической крови у пациентов с поражениями печени различной этиологии составила 12%, что статистически значимо не отличалось от таковой при вирусных гепатитах В и С (15,9% и 12,7%, соответственно). Показано, что герпесвирусы негативно влияют на течение вирусных гепатитов, ухудшая ответ на терапию, увеличивая тяжесть клинического течения заболевания и способствуя развитию цирроза печени. Герпесвирусы реже были выявлены в сыворотке крови (10,9%) и чаще - в биоптатах печени (38,7%).

Отдельная подглава посвящена негативной роли герпесвирусов в хронических воспалительных заболеваниях урогенитального тракта у мужчин. У 36% пациентов в клинических материалах были обнаружены ДНК трех герпесвирусов, причём чаще в соскобе из уретры, а в 29% - в высоких концентрациях (>1000 копий на 10^5 клеток). Особый интерес представляет клинический случай пациента с синдромом хронической тазовой боли, у которого лабораторное обследование показало отсутствие возбудителей бактериальных инфекций в урогенитальном тракте, но был обнаружен высокий уровень ДНК ВГЧ-6 ($>3,5$ млн копий на 10^5 клеток). Проведенная специфическая противогерпесвирусная терапия привела к улучшению клинических и лабораторных показателей, что подтверждает этиологическую роль ВГЧ-6. Полученные данные показывают негативную роль герпесвирусов в течении абактериального хронического простатита и необходимость включения в диагностические алгоритмы обследования мужчин с данной патологией анализа урогенитальных проб на наличие ДНК герпесвирусов и, в случае их выявления, проведение специфической противовирусной терапии, которая нормализует уровни цитокинов (снижает исходно высокий уровень ИЛ-6 и повышает уровень ИФН- γ). Кроме того, специфическая

противовирусная терапия приводила к восстановлению фертильности у 6 из 8 обследованных мужчин с бесплодием.

В разделе «Сравнительный анализ ДНК герпесвирусов человека в аутопсийных образцах от умерших пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19, с разной степенью повреждения органов» показано, что присутствие герпесвирусов ассоциировано с тяжелыми повреждениями легких и печени.

Далее представлены цитотоксические и противовирусные свойства соединений. Показано, что дисперсный фуллерен dC_{60} обладает низкой токсичностью и может влиять на разные стадии цитомегаловирусной инфекции: на адсорбцию вируса на клеточной мембране; экспрессию сверххранных вирусных генов (*UL122*) и на репликацию вирусной ДНК, ингибируя экспрессию гена ДНК-полимеразы *UL54*. Полученные данные свидетельствуют, что dC_{60} дозозависимо подавляет экспрессию белков 3-х стадий жизненного цикла ЦМВ: сверххранного, раннего и позднего. Установлена способность гетеродимеров, содержащих производные азидотимицина и 1-[w-(фенокси)алкил]урацила, подавлять цитомегаловирус в клетках человека.

Следует отметить, что Кирилл Иванович овладел широким спектром использованных им лабораторных методик, и, хотя диссертационная работа представлена на соискание ученой степени кандидата биологических наук, большой объем результатов собственных исследований посвящен анализу совместно с врачами-специалистами клинических проявлений заболеваний и эффективности терапии.

Раздел «Обсуждение результатов исследований» читается с интересом. Здесь диссертант подтверждает теоретическую и практическую значимость полученных результатов. Автор суммирует полученные данные и указывает на необходимость включения в обследование пациентов анализа на наличие

маркёров герпесвирусов, а при положительных результатах – на целесообразность применения специфической противогерпесвирусной терапии.

Сформулированные по итогам работы 5 выводов достоверны и обоснованно следуют из полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, являются весомыми, подтверждены полученными результатами. Работа выполнена грамотно и имеет несомненный научный интерес.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по методологическим подходам, научной новизне, практической ценности, обоснованности выводов нет.

Среди незначительных замечаний можно отметить, что в тексте диссертации упоминаются типы вирусов герпеса человека, хотя согласно сообщению Международного комитета по таксономии вирусов в 2020 году все герпесвирусы были удалены из типовых видов. Данные Роспотребнадзора по эпидемиологии вирусных гепатитов датированы 2018 годом, хотя в свободном доступе Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». Встречаются опечатки, терминологические неточности. Отмеченные замечания ни в коей мере не снижают научной и практической значимости работы Юрлова К.И.

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» (биологические науки), является законченной научно-квалификационной работой, которая по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости,

обоснованности и достоверности выводов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 16 октября 2024 года, с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 1 января 2025 года), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а её автор, Юрлов Кирилл Иванович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология».

Официальный оппонент,
Заведующий отделом вирусологии,
отделением инфекционной безопасности трансфузий
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
д.м.н., врач-вирусолог высшей категории

 Туполева Т.А.

Подпись Т.А. Туполевой заверяю
Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
К.М.Н.

 Джулакян У.Л.

«14» 02 2025 г.

Почтовый адрес, телефон
Новый Зыковский проезд, д.4, Москва, 125167
тел +7 (495) 612-21-23
факс +7 (495) 612-42-52
E-mail: director@blood.ru

