

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Демина Михаила Валерьевича
«Изучение мутационного статуса гена фосфотрансферазы цитомегаловируса и
вируса герпеса человека 6, выделенных от реципиентов гемопоэтических стволовых
клеток», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.10. – Вирусология

Инфекции, в том числе вызванные вирусами, являются одним из ведущих осложнений и причиной смерти после проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Частота вирусных и иных инфекций высока ввиду предшествующей аллоТГСК индукционной полихимиотерапии и последующей иммуносупрессивной терапии, вследствие чего пациенты находятся первое время в тяжелом агранулоцитозе, а функция иммунной системы оказывается подавленной в течение продолжительного времени после аллоТГСК. Проблема устойчивости вирусов к противовирусным препаратам крайне актуальна в настоящее время, поскольку циркуляция устойчивых вирусных штаммов в популяции усиливается вследствие отбора как результата порой неадекватной противовирусной терапии. Таким образом, проведенное Михаилом Валерьевичем исследование, нацеленное на установление спектра и частоты мутаций в генах, кодирующих вирусную фосфотрансферазу, у представителей семейства *Betaherpesvirinae*, которые были выделены от пациентов-реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК), представляется актуальным.

В представленном автореферате приводятся результаты исследования мутаций в гене UL97 цитомегаловируса, которые обуславливают устойчивость к действию противовирусных лекарств. В автореферате также представлена динамика наблюдения мутаций в этом гене в течение продолжительного времени до и после аллоТГСК для трех пациентов. Авторам удалось обнаружить ранее описанные мутации, характеризующиеся различными значениями фактора резистентности, а также выявить ранее не описанную мутацию A628E неясного значения, что представляет научный интерес. Кроме того, описаны результаты разработки прототипа тест-системы для обнаружения мутаций в гене UL97 вируса ЦМВ. Проанализирована динамика обнаружения вирусов ЦМВ и ВГЧ-6 с помощью метода ПЦР за период с 2015 по 2019 год.

В автореферате Демина М.В. приведена вся необходимая информация: описана новизна и научно-практическая значимость, обоснована актуальность исследования, описан личный вклад автора, обоснованы цели и задачи, приведены сведения об апробации работы. В автореферате описаны результаты исследования, которые, несомненно, обладают

практической значимостью и представляют значительный интерес для научного сообщества. Автореферат написан грамотно и хорошо иллюстрирован. По материалам диссертации опубликованы 7 статей в рецензируемых научных журналах.

Есть несколько незначительных замечаний к содержанию автореферата. Авторы пишут, что в работе была «оценена динамика возникновения мутации [ЦМВ у реципиентов алло-ГСК]». Стоит заметить, что у «возникновения» нет динамики, оно для внешнего наблюдателя мгновенно. Однако динамика есть у распространения мутации в генофонде вируса, в организме хозяина или в хозяйской популяции.

В рамках работы авторы сравнивали вирусную нагрузку у пациентов, у которых были выявлены мутации ЦМВ, ассоциированные с устойчивостью к противовирусным препаратам, и без таких мутаций. Совокупные данные приведены на одном графике без уточнения конкретных мутаций и сроков анализа. Мне представляется, что вирусная нагрузка – динамический показатель, который может зависеть как от приобретенных мутаций, так и от времени проведения анализа. Уверен, что автор учитывал это при анализе результатов в работе.

Есть небольшая неточность на стр. 19. Автор указывает, что были использованы образцы ДНК в количестве 578 штук от 209 пациентов для анализа распространенности мутаций С592G и С603W с помощью аллель-специфичной ПЦР, а ниже указывается, что «суммарно у 2.8% (16 из 578) пациентов...была обнаружена ДНК вируса с мутацией С603W, а в образцах 0.3% (2 из 578) пациентов – С592G». Очевидно, что здесь автор имел ввиду не количество пациентов, а количество образцов ДНК. Более правильно здесь было бы привести статистику именно по пациентам.

Эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от работы и на высокую значимость полученных результатов.

Представленная работа полностью удовлетворяет требованиям, установленным в Положении о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 - Вирусология.

Заведующий лабораторией эпигенетической регуляции кроветворения
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Министерства
здравоохранения Российской Федерации», [redacted]
доктор биологических наук, [redacted] А.Е. Бигильдеев