

Заключение диссертационного совета МГУ.015.4
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от «21» марта 2024 г. №6

О присуждении Демину Михаилу Валерьевичу, гражданство РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Изучение мутационного статуса гена фосфотрансферазы цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6, выделенных от реципиентов гемопоэтических стволовых клеток» по специальности 1.5.10. Вирусология принята к защите диссертационным советом 15.02.2024, протокол № 3.

Соискатель Демин Михаил Валерьевич 1995 года рождения, в 2019 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». В период подготовки диссертации Демин Михаил Валерьевич обучался в очной аспирантуре факультета биологии на кафедре вирусологии по специальности 1.5.10 – вирусология с 01.10.2019 г. по 30.09.2023 г.

Соискатель работает биологом в лаборатории вирусологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре вирусологии биологического факультета МГУ.

Научный руководитель – кандидат биологических наук, Тихомиров Дмитрий Сергеевич, заведующий лабораторией вирусологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Кюрегян Карен Каренович, доктор биологических наук, профессор РАН, ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов;

Балашов Дмитрий Николаевич, доктор медицинских наук, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 2, врач-гематолог);

Гараев Тимур Мансурович, кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики;

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет семь опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 7 работ, из них 7 статей, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности (ям).

1. **Демин М.В.**, Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Дроков М.Ю., Судариков А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П. Мутации в гене *ul97* цитомегаловируса (*herpesvirales: herpesviridae: cytomegalovirus: human betaherpesvirus 5*), ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток // Вопросы вирусологии. 2022. Vol. 67, № 1. P. 37–47. SJR = 0.213. Доля участия = 90%. 1 п.л.

2. **Демин М.В.**, Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Филатов Ф.П. Устойчивость к противовирусным препаратам у вирусов человека из подсемейства *betaherpesvirinae* // Вопросы вирусологии. 2022. Vol. 67, № 5. P. 385–394. SJR = 0.213. Доля участия = 90%. 0.9 п.л.

3. **Демин М.В.**, Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Судариков А.Б., Туполева Т.А., Паровичникова Е.Н., Филатов Ф.П. Цитомегаловирус после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: реактивация или реинфекция новым штаммом? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Vol. 23, № 2. P. 138–145. SJR = 0.116. Доля участия = 90%. 0.8 п.л.

4. Дмитрова А.А., Дроков М.Ю., Вагида М.С., Кирюхин Д.О., Васильева В.А., Попова Н.Н., Михальцова Е.Д., Довыденко М.В., Королева О.М., Дубняк Д.С., Конова З.В., Ахмедов М.И., Никифорова Н.М., Масликова У.В., Старикова О.С., Омарова Ф.А., Кольгаева Э.И., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., **Демин М.В.** Л.А.Кузьмина, Г.А.Ефимов, Е.Н.Паровичникова, В.Г.Савченко. Влияние

серологического статуса донора и реципиента на восстановление противовирусного иммунитета у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Клеточная Терапия и Трансплантация. 2021. Vol 10, № 3. P. 69–71. SJR = 0.129. Доля участия = 10%. 0.3 п.л.

5. Тихомиров Д.С., **Демин М.В.**, Дроков М.Ю., Бидерман Б.В., Судариков А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П., Паровичникова Е.Н. Определение мутаций в гене ul97 цитомегаловируса, ассоциированных с устойчивостью к действию противовирусных препаратов, у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток // Гематология и трансфузиология. 2020. Vol. 65. № 1. P. 226–227. SJR = 0.127. Доля участия = 50%. 0.2 п.л.

6. **Демин М.В.**, Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Судариков А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П. Мутации в гене ul97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Vol. 21, № 4. P. 352–357. SJR = 0.116. Доля участия = 90%. 0.5 п.л.

7. **Demin M.V.**, Tikhomirov D.S., Biderman B.V., Glinshchikova O.A., Tupoleva T.A., Sudarikov A., Filatov F.F., Gaponova T.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Differences of human cytomegalovirus strains in recipients of allogeneic hematopoietic stem cells before and after transplantation // Blood. 2017. Vol. 130, № 1. P. 5510. SJR = 4.927. Доля участия = 90%. 0.1 п.л.

На диссертацию и автореферат поступило три дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли науки и наличием публикаций в соответствующей сфере исследования. К.К. Кюрегян является заведующим в лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов, Д.Н. Балашов - заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, Т.М. Гараев - ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований получены актуальные результаты. Методом секвенирования по Сэнгеру с целью поиска мутаций, ассоциированных с устойчивостью к действию противовирусных препаратов, были исследованы образцы ДНК цитомегаловируса и

вируса герпеса человека 6-го типа, выделенной из клинического материала реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток с длительной вирусемией и высокой вирусной нагрузкой. Одновременно с этим для всех пациентов была изучена частота встречаемости мутаций C592G и C603W в ДНК цитомегаловируса с помощью разработанной в рамках исследования тест-системы. Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что наличие мутаций устойчивости коррелирует с ростом вирусной нагрузки, снижением эффективности терапии ганцикловиром и может представлять угрозу для пациента. Анализ полученных данных показал, что реципиенты алло-ГСК, у которых в организме обнаруживается вирус, несущий мутацию в гене *UL97* с более высоким фактором резистентности (C603W), подвергаются большему риску развития резистентной цитомегаловирусной инфекции. Также в ходе исследования проведена масштабная работа по поиску мутаций в гене вирусной фосфотрансферазы вируса герпеса человека 6-го типа, выделенного от пациентов с заболеваниями системы крови. Полученные результаты продемонстрировали, что мутации устойчивости у этого вируса не так распространены, как в случае ЦМВ. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.10 – Вирусология (по биологическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- 1) У реципиентов алло-ГСК герпесвирусная инфекция может быть вызвана устойчивыми к действию противовирусных препаратов штаммами бетагерпесвирусов.
- 2) При появлении в геноме бетагерпесвируса мутации устойчивости к действию ганцикловира возрастает вирусная нагрузка, ухудшается ответ на терапию.
- 3) Величина фактора резистентности мутации может оказывать влияние на уровень вирусной нагрузки у реципиентов алло-ГСК на фоне противовирусной терапии.
- 4) Метод АС-ПЦР может быть использован для разработки тест-системы, позволяющей определять наличие конкретных мутаций резистентности быстро и массово.

На заседании 21.03.2024 диссертационный совет принял решение присудить Демину Михаилу Валерьевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.10 - Вирусология, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 12, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета

(Карпова О.В.)

Ученый секретарь
диссертационного совета

(Комарова Т.В.)

21.03.2024