

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора

**Рубальского Олега Васильевича**

на диссертацию Лоломадзе Елены Анатольевны на тему: «Вертикальная передача и динамика вирусной нагрузки Torque teno virus в постнатальном периоде», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Лоломадзе Е. А. посвящена одной из актуальных проблем клинической лабораторной диагностики – вертикальной передаче и динамике вирусной нагрузки Torque teno virus (TTV) в постнатальном периоде, причем внимание уделено существующим возможным путям передачи этого вируса в первый год жизни, его роли для организма человека, а также значению диагностики вирусных инфекций в перинатальном периоде.

Как известно, некоторые вирусы могут персистировать или становиться латентными в организме хозяина, существование вирусов как стабильных членов вирусного микробиома (вирома) человека, может играть важную роль в здоровье хозяина. Исследования микробиоты человека показывают, что человеческий организм находится в симбиозе с большим количеством микроорганизмов, а вирусный микробиом человека гораздо менее изучен по сравнению с бактериальным сообществом микробиома. При этом известно, что не так давно открытый Torque teno virus является наряду с бактериофагами наиболее распространенным компонентом вирома и при этом не вызывает заболеваний человека. К тому же интерес к данному вирусу обусловлен тем, что TTV, как известно, проявляет свойства маркера иммунной функции и связан с состоянием подавления иммунитета в ранние сроки после трансплантации солидных органов. В этой связи встает вопрос о сроках и путях проникновения TTV в организм человека, возможности вертикальной передачи от матери к ребенку и динамике вирусной нагрузки у детей в постнатальном периоде.

Исходя из вышеизложенного, диссертационная работа Лоломадзе Е. А. является актуальной и представляет значительный научно-практический интерес.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, достаточно высокая. На это указывает анализ большого числа литературных источников (210 позиций), в основном зарубежных, различных лет по изучаемой тематике, в том числе посвященных значению диагностики вирусных инфекций в перинатальном периоде, а также распространенности Torque teno virus, его комменсальной природе и возможной связи с иммуносупрессией.

Дизайн и методология представленного исследования, научные положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования. На основании результатов проведенного клинического исследования диссертантом сформулированы обоснованные и достоверные научные выводы.

Разработанные тест-системы для дифференциальной количественной диагностики вирусов TTV, Torque teno mini virus (TTMV) и Torque teno midi virus (TTMDV) семейства *Anelloviridae* внедрены в серийное производство ООО «ДНК-технология ТС» (Россия) и могут быть использованы для определения клинической значимости трех основных вирусных групп семейства вирусов *Anelloviridae* в любых когортах пациентов.

Научные положения и результаты диссертационной работы используются в лекционном элективном курсе «Молекулярная биология» кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России с 2020 по настоящее время и позволяют знакомить студентов с современными представлениями о диагностике, оценке динамики вирусной нагрузки и распространенности Torque teno virus.

## **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Достоверность научных положений выводов и рекомендаций обусловлены достаточным (репрезентативным) объемом выборок обследованных пациентов и качеством исследований, проведенных с использованием арсенала современных молекулярно-генетических методов; достоверность результатов подтверждена методами статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам.

Научная новизна исследования определяется тем, что в работе:

- впервые продемонстрировано отсутствие трансплацентарной передачи TTV, вне зависимости от уровня вирусной нагрузки матери;
- впервые показано, что вирусная нагрузка TTV ребенка не зависит от вирусной нагрузки матери;
- новыми являются данные о том, что первые признаки пролиферации вируса можно обнаружить методом ПЦР через 1-2 недели от рождения;
- впервые продемонстрировано, что плато вирусной нагрузки TTV достигается через 3-6 месяцев с активной пролиферацией в течение первых 6-8 недель от рождения;
- установлено отсутствие статистически значимой разницы в вирусной нагрузке TTV для недоношенных и доношенных детей.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Представленные в работе данные расширяют научные представления о механизмах репликации TTV и путях передачи этого вируса в постнатальном периоде. Показано, что TTV широко распространен среди здоровых грудных детей первого года жизни, и присутствие вируса у детей не зависит от вирусной нагрузки матери.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной взаимосвязи инфекции TTV с иммунитетом ребенка в постнатальном периоде.

Разработанные тест-системы для дифференциальной количественной диагностики вирусов TTV, TTMV и TTMDV могут быть использованы для выявления клинической значимости трех основных вирусных групп семейства вирусов *Anelloviridae* в любых когортах пациентов.

Научные положения и результаты диссертационной работы, используемые в лекционном элективном курсе «Молекулярная биология» кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, позволяют знакомить студентов с современными представлениями о диагностике, оценке динамики вирусной нагрузки и распространенности Torque teno virus.

В связи с вышеизложенным очевидна теоретическая важность и практическая значимость диссертационной работы.

## **Оценка содержания диссертации и ее завершенность**

Автором использована классическая схема написания работы. Диссертация представлена рукописью, изложенной на 139 листах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 210 источников, из них 1 – отечественный и 209 – зарубежных. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 20 рисунками, кроме этого, работа включает 4 приложения.

Введение диссертации посвящено актуальности проблемы, излагает цели и задачи исследования, отмечает научную новизну и практическую значимость диссертации.

В обзоре литературы подробно представлено современное состояние проблемы и отражены результаты исследований других авторов, что дополнительно подтверждает актуальность изучаемой темы и достаточно высокий уровень ее разработанности. Представленный обзор свидетельствует о широте эрудиции диссертанта, глубине знаний по обсуждаемой проблеме.

В главе «Материалы и методы исследования» представлены подробная методология и дизайн исследования. Исследование выполнено в рамках локального амбулаторно-поликлинического ведения пациентов, рожденных или наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России.

Автором подробно описаны методы статистической обработки данных, что позволило убедиться в их современности и корректности применения.

Основная часть работы посвящена представлению результатов исследования с подробным анализом полученных данных. Автором был проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов, на основании которого были сопоставлены вирусные нагрузки TTV у недоношенных и доношенных младенцев, выявлена корреляционная зависимость между вирусной нагрузкой TTV и весом ребенка при рождении, а также способом родоразрешения.

Обсуждая результаты исследования, Лоломадзе Е. А. систематизировала полученные данные, сопоставляя их с данными других исследователей. Выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы и логичны, вытекают из содержания работы.

Научные положения и результаты диссертационной работы используются в лекционном элективном курсе «Молекулярная биология» кафедры биохимии и молекулярной биологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с 2020 по настоящее время и позволяют знакомить студентов с современными представлениями о диагностике, оценке динамики вирусной нагрузки и распространенности *Torque teno virus*.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях, входящих в международную базу Scopus, тезисы в сборнике материалов научной конференции, а также 3 патента на изобретение.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. К недостаткам работы следует отнести некоторые технические и стилистические неточности, которые не имеют принципиального значения и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лоломадзе Е. А. на тему: «Вертикальная передача и динамика вирусной нагрузки *Torque teno virus* в постнатальном периоде», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, выполненная под руководством доктора биологических наук, профессора РАН Ребрикова Д. В., является законченной научно-квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу клинической лабораторной диагностики – разработку тест-систем для дифференциальной количественной диагностики вирусов семейства *Anelloviridae*, что в дальнейшем позволит использовать их для выявления клинической значимости трех основных вирусных групп семейства *Anelloviridae* в любых когортах пациентов и выявления среди этого семейства вирусов, обладающих более высоким потенциалом трансмиссии.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Лоломадзе Е. А. «Вертикальная передача и динамика вирусной нагрузки *Torque teno virus* в постнатальном периоде» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября

2013 года № 842 (в действующей редакции постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г.), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор Лоломадзе Е. А. заслуживает степени присуждения степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

**Официальный оппонент**

**Заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии**

**Федерального государственного бюджетного**

**образовательного учреждения высшего образования**

**«Астраханский государственный медицинский университет»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации,**

**доктор медицинских наук, профессор**

**(научные специальности:**

**03.00.07 – микробиология;**

**14.00.36 – аллергология и иммунология)**

**« 14 » марта 2023 г.**



**Рубальский Олег Васильевич**

**Место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

**Адрес: 414000, Российская Федерация, Астраханская область, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121**

**Тел.: +7 (8512) 52-41-43; e-mail: [post@astgmu.ru](mailto:post@astgmu.ru)**

**веб-сайт: <http://astgmu.ru/>**

**Подпись доктора медицинских наук, профессора Рубальского О. В. заверяю.**

**Ученый секретарь ученого совета**

**ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ**

**Минздрава России,**

**кандидат медицинских наук, доцент**



**Кульков Владимир Николаевич**