

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, доцента, МАЛЫШЕВА Владимира Васильевича на автореферат диссертационной работы Марченко Владимира Александровича на тему: «Функциональная активность кровеносных сосудов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)рdm09, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 – вирусология

### **Актуальность исследования**

Сезонный грипп, вызывает заболевание у 1 млрд людей, ориентировочно, из них у 3-5 млн больных отмечается тяжелое течение инфекции. Количество летальных исходов от сезонного гриппа регистрируют у 290-650 тыс. заболевших (ВОЗ, 2019). Несмотря на тот факт, что интенсивным изучением возбудителя гриппа занимаются во многих лабораториях мира, патогенез данной инфекции остается предметом повышенного интереса большого числа исследователей. Связано это с тем, что проявления гриппозной инфекции достаточно разнообразны и включают клинические синдромы, касающиеся, не только органов дыхания, но и системы гемостаза, а также сердечно-сосудистой системы. Взаимосвязь гриппозной инфекции и сердечно-сосудистых заболеваний клиницисты отмечали еще с конца 50-х годов XX века и зарубежные и отечественные ученые. Грипп может приводить к различным аритмиям, острой ишемии миокарда, инфаркту, сердечной недостаточности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Указанное особенно важно, так как с окончанием эпидемии наблюдается избыточная (дополнительная) смертность от гриппа в группах риска: при наличии заболеваний сердца – 104 на 100 тыс. переболевших, а у больных с хронической патологией сердца и легких – 870 на 100 тыс. переболевших (ВОЗ, 2008).

Считается, что одной из ведущих причин развития сердечно-сосудистых заболеваний является дисфункция клеток эндотелия. Вирус гриппа вызывает дисфункцию клеток эндотелия и активно вмешивается в систему гемостаза хозяина.

Установлено, что система гемостаза и эндотелий кровеносных сосудов являются мишенями для гриппозной инфекции, что открывает новые аспекты патогенеза этой инфекции и, соответственно, новые подходы к их терапии. Участие системы гемостаза и эндотелия при гриппе подтверждается клинической картиной в виде носовых кровотечений, геморрагий на коже и слизистых, микрогематурии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), диссеминированного внутрисосудистого синдрома (ДВС-синдрома), геморрагического отека легких и головного мозга.

Вирус гриппа поражает кровеносные сосуды и вызывает дисфункцию эндотелия, что является одной из основных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако механизм развития дисфункции эндотелия при гриппе до конца не выяснен, что не дает возможность прогнозирования развития осложнений при гриппе, особенно у больных гриппом, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, повреждение эндотелия и изменения в системе гемостаза при инфекционных заболеваниях, включая вирусные, являются причиной развития аутоиммунных состояний (Arango M. et al., 2013).

**Цель исследования** состояла в изучение функциональной активности кровеносных сосудов при гриппозной инфекции у крыс, в том числе, при острой кардиомиопатии. Из решаемых задач – сравнение в динамике экспрессии эндотелиальных факторов (eNOS и PAI-1) в клетках EA.hy926, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 (in vitro); - отработка методики получения адаптированного вируса гриппа A(H1N1)pdm09 на половозрелых крысах стока Wistar; оценка морфологического состояние эндотелия кровеносных сосудов легких и брыжейки крыс, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 (in vivo); - изучить вазомоторную активность кровеносных сосудов крыс в том числе, при острой кардиомиопатии, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 и др.

#### **Научная новизна**

Диссертантом получены приоритетные данные о функциональной активности кровеносных сосудов легких и брыжейки крыс стока Wistar с острой

кардиомиопатией и без нее, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09. Впервые установлено, что вирус гриппа A(H1N1)pdm09 вызывает изменения уровня экспрессии эндотелиальных факторов в культуре клеток эндотелия EA.hy926 и в эндотелии кровеносных сосудов легких и брыжейки крыс с острой кардиомиопатией и без нее. Впервые установлено, что при гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, наблюдается системное воздействие на кровеносные сосуды, о чем можно судить по изменению вазомоторной активности кровеносных сосудов не только легких, но и брыжейки крыс. Впервые установлено, что вирус гриппа A(H1N1)pdm09 при инфицировании животных с острой кардиомиопатией значительно усиливает дисфункцию эндотелия, что отражается в существенных изменениях вазомоторной активности артерий брыжейки и уровня экспрессии эндотелиальных факторов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Работа Марченко В.А. представляет собой фундаментальное научное исследование, в результате которого получены приоритетные данные об изменении функциональной активности кровеносных сосудов легких и брыжейки крыс с острой кардиомиопатией и без нее, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09. Так, показано, что при инфицировании крыс вирусом гриппа уже через 24 часа выявлены изменения в вазомоторной активности кровеносных сосудов легких и брыжейки, зарегистрированы гистологические изменения сосудов легких и обнаружены изменения в экспрессии ряда эндотелиальных факторов в эндотелии и плазме крови. Данные изменения сохраняются и через 96 часов после инфицирования вирусом гриппа. Эти данные указывают на развитие дисфункции эндотелия при гриппе, что может являться причиной развития сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, полученные данные позволяют дать рекомендацию о необходимости проведения скрининга ангиопротекторов для включения их в схему лечения гриппа (наряду с этиотропными препаратами), с целью коррекции

эндотелиальной дисфункции. Особенно это важно для лиц с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

**Основные положения, выносимые на защиту:** -Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 вызывает повреждение кровеносных сосудов легких и брыжейки крыс стока Wistar, приводящее к изменению уровня экспрессии эндотелиальных факторов и вазомоторной активности уже через 24 ч после инфицирования. - Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 усиливает повреждение кровеносных сосудов при инфицировании крыс с патологией сердечно-сосудистой системы (острой кардиомиопатией).

**Связь темы диссертации с плановой тематикой научно-исследовательской работы учреждения.** Диссертационная работа выполнялась в рамках Государственного задания № 121051900147-5 «Роль вирусов гриппа в развитии дисфункции эндотелия кровеносных сосудов».

### **Публикации**

Так, по теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из них 3 научные статьи (2 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации, 1 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования), а также 7 тезисов докладов российских конференций и конгрессов, в том числе с международным участием.

### **Заключение**

Диссертационное исследование «Функциональная активность кровеносных сосудов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 – вирусология является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, результаты которой имеют теоретическое и практическое значение. По своей актуальности, научной

и практической значимости результатов, объему проведенных исследований диссертационная работа Марченко Владимира Александровича отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №650 от 29.05.2017 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021, с изменениями, внесенными Постановлением Правительства РФ №751 от 26.05.2020 г.), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Марченко Владимир Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

Заслуженный работник высшей школы

Российской Федерации

профессор кафедры микробиологии,

доктор медицинских наук

(3.2.2.- эпидемиология), доцент

Малышев

Владимир Васильевич

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия  
имени С.М.Кирова

Министерства обороны Российской Федерации

Почтовый адрес: 194044, г. Санкт-Петербург,

ул. Академика Лебедева, 6; тел.+7(812) 291-56-47;

e-mail: [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru))

«27» сентября 2022 г.

Подпись профессора кафедры микробиологии  
Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова  
доктора медицинских наук, доцента  
Малышева Владимира Васильевича

«Заверяю»

«28» сентября 2022 г.

