

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Щемелева Александра Николаевича на тему «Характеристика лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территориях с различающейся генетической структурой вирусной популяции», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10 вирусология, 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика

Медико-социальная значимость вируса иммунодефицита (ВИЧ) определяется его широким распространением как на территории Российской Федерации, достигшей почти 1,5 млн. человек, так и стран ВЕЦА. С 1 января 2018 года осуществляются мероприятия по выполнению принятой Объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) стратегии 90-90-90. Согласно этой программы, к 2020 году 90% ВИЧ-положительных граждан должны знать о своем статусе, 90% из них — получать лечение, а 90% из проходящих терапию иметь подавленную вирусную нагрузку (вирус не выявляется). Одной из главных причин неэффективности АРТ является развитие лекарственной устойчивости, которая формируется в результате изменчивости генома вируса под действием лекарственных препаратов. Еще одна проблема касается способности устойчивых вариантов ВИЧ передаваться при заражении любым способом, в том числе и вертикальным путем от матери к ребенку. Например, в большинстве стран Западной Европы доля пациентов, зараженных устойчивыми вирусами, составляет около 9%. В связи с чем необходимо проведение молекулярно-генетического мониторинга, результаты которого позволят установить особенности распространения эпидемии ВИЧ в стране, минимизировать распространение лекарственного устойчивых вариантов вируса, выработать новые стратегии профилактики ВИЧ-инфекции. Принимая во внимание неполноту сведений о распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ как на территории Северо-Западного федерального округа России, так и Гвинейской Республики, представленное диссертационное исследование Щемелева А.Н. является крайне актуальным и важным.

В автореферате четко и лаконично сформулирована актуальность работы. Поставленная цель по сравнительному анализу распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территориях с отличающимися субтипами вируса и разной эпидемиологической историей, несомненно является крайне актуальной в наше время.

В диссертационной работе были получены не только принципиально новые для Российской Федерации и Гвинейской Республики данные по частоте встречаемости исследуемых, клинически-значимых мутаций, но и, особенно, сведения о разработке собственной отечественной базы данных, способствующей совершенствованию подходов к организации работы по диагностике лекарственной устойчивости ВИЧ.

Щемелевым А.Н. проведено важное исследование генетических вариантов и ЛУ ВИЧ-1, циркулирующих на территории Северо-Западного федерального округа и Гвинеи; выявлены условия возникновения мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1, проведена оценка характера резистентности ВИЧ-1 в целом и по классам лекарственных препаратов. Важно, что основными мутациями у обследованных пациентов являются мутация K103N к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, и M184V, обеспечивающей устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, включенных в первую линию лечения. Это, вероятно, потребует в дальнейшем принципиальные изменения в списке лекарственных средств, относящихся к этим классам препаратов. Также автор показал различия в структуре первичной лекарственной устойчивости на территориях с доминированием разных субтипов вируса.

В целом можно сказать, что диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку. Результаты диссертационной работы опубликованы в 42 работах, в том числе в 9 статьях в российских и зарубежных журналах высокого уровня, входящих в международные базы данных Scopus и Web of Science, а также доложены на ведущих всероссийских и международных конференциях.

Автореферат написан хорошим, грамотным языком и имеет четкую и логическую структуру. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием самых современных подходов.

К сожалению, в автореферате кандидатской диссертации Щемелева А.Н. наблюдается множество сокращений, что затрудняет прочтение работы. Часть информации отсутствует: необходимо дать расшифровку названий лекарственных препаратов, указанных в разделе Результаты. Указанные замечания не влияют существенно на общую положительную оценку работы.

К диссертанту работы есть несколько вопросов:

- в обзоре литературы диссертант приводит следующую информацию: «Для осуществления и унификации надзора за ЛУ ВИЧ разработан список «надзорных мутаций», наиболее часто ассоциирующихся с ЛУ вируса (Bennet D.E. et al, 2009)». Вопрос: есть ли более новые, современные рекомендации? Уже 15 лет прошло.

- диссертант указывает, что «за период 2014 – 2019 гг. произошло более чем двукратное увеличение встречаемости первичной устойчивости ВИЧ к АРП до значений, необходимых для исследования на наличие фармакорезистентности вируса перед началом

лечения. Вследствие этого за 2017 и 2018 годы произошло трехкратное увеличение доли случаев неэффективности первой линии АРТ среди всех случаев неэффективности». Вопрос: Почему эта информация стала доступна только сейчас? Публикаций и докладов автора достаточно, но не понятно, были ли какие-то практические рекомендации с учетом данных диссертанта, которые уже могли использоваться в решении проблемы лекарственной устойчивости к ВИЧ? Это чрезвычайно важно!

- почему в работу брались только ИФА положительные образцы из Гвинеи? Какая статистика ложноположительных и ложноотрицательных проб?

- почему изучался только гены кодирующие протеазу и участок обратной транскриптазы на наличие мутаций? Неужели другие регионы генома вируса не могут быть связаны с лекарственной устойчивостью? Полногеномные исследования должны были ответить на эти вопросы.

**Заключение.** Исходя из представленного автореферата, диссертационная работа Щемелева Александра Николаевича на тему «Характеристика лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территориях с различающейся генетической структурой вирусной популяции» по актуальности темы, объему исследований, методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменением Постановления Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10 вирусология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

**Составитель отзыва:** доктор биологических наук (1.5.7. Генетика), руководитель Отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга Федеральное государственное бюджетное учреждение Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) **Глотов Олег Сергеевич**

18 марта 2024 г.

Тел.: 8 (812) 234-17-71 e-mail: [olglotov@mail.ru](mailto:olglotov@mail.ru)

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д.9 литера А



*Глотов О.С.*

*О.С. Глотов*  
*18.03.2024*