

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии
по научной работе

доктор медицинских наук профессор
Е.Ивченко



2024 г.

пер. № 4/16/

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Щемелева Александра Николаевича «Характеристика лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территориях с различающейся генетической структурой вирусной популяции», представленной к защите в диссертационный совет Д 21.1.01.017 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10. Вирусология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность избранной темы

ВИЧ-инфекция является одной из серьезнейших проблем мирового здравоохранения. Согласно данным UNAIDS число людей, живущих с ВИЧ, в 2022 г. составило 39 млн (33,1–45,7 млн) человек. В Российской Федерации по состоянию на конец 2022 г. число ВИЧ-инфицированных составило 1629955 человек. В трех регионах Северо-Западного федерального округа поражённость ВИЧ-инфекцией превысила среднюю по стране: Ленинградская область (1217,8), г. Санкт-Петербург (961,6) и Мурманская область (946,3). Кроме того, в Санкт-Петербурге зафиксирован высокий показатель выявления ВИЧ-

инфекции среди иностранных граждан. В настоящее время, благодаря антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-инфекция перешла в категорию хронических заболеваний, поддающихся терапии, что сделало жизнь ВИЧ-инфицированных людей более продолжительной и качественной.

Установлено, что повсеместное использование АРТ приводит к развитию лекарственной устойчивости вируса к лекарственным препаратам. Лекарственная устойчивость возникает из-за накопления в организме пациентов вариантов вирусов, имеющих мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью и негативно влияющие на способность антиретровирусных препаратов подавлять репликативную вирусную активность. Так как ВИЧ-инфекция характеризуется экстремальной генетической дивергентностью вирусной популяции, молекулярно-генетический мониторинг данной инфекции, позволяющий отслеживать географическое распространение разных вариантов вируса и формирование лекарственно-устойчивых штаммов, является одной из важнейших задач здравоохранения.

Принимая во внимание, что до настоящего момента сравнительного анализа динамики распространения вариантов ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным препаратам, циркулирующим на территориях с различной генетической структурой вирусной популяции, не проводились, тема исследования рецензируемой работы является актуальной и своевременной.

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

Достоверность полученных результатов исследований, проведенных автором, обеспечена репрезентативным объемом выборок, исследованных биологических образцов (от 3011 пациентов), достаточным количеством выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования и статистическим анализом данных, полученных в процессе проведения исследования (4809 лабораторных исследований).

Несомненная научная новизна работы заключается в том, что впервые

было проведено широкомасштабное исследование различных генетических вариантов ВИЧ-1, включая лекарственно-устойчивые штаммы, циркулирующие на территории Северо-Западного федерального округа России и Гвинейской республики. Внесен вклад в изучение первичной лекарственной устойчивости ВИЧ в России, а также впервые изучена распространенность первичной лекарственной устойчивости в Гвинейской Республике. По итогам работы разработаны базы для хранения и обработки данных по надзору за распространением лекарственной устойчивости ВИЧ. Впервые была проведена апробация используемой тест-системы на территории с доминированием субтипа ВИЧ, редко встречающегося на территории Российской Федерации.

Показано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, столкнувшихся с неэффективностью лечения, преобладают множественно-устойчивые варианты вируса к препаратам класса НИОТ+ННИОТ (61 %), характеризующиеся мутациями M184V – 57,4%; L74V – 14,1%; K65R – 13,3%; к ННИОТ – G190S – 26,6%; K103N – 19,8%; K101E – 19,3%.

В результате изучения структуры и разнообразия мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов без опыта терапии отмечается тенденция увеличения встречаемости первичной лекарственной устойчивости к ВИЧ. Высокая распространенность передающейся лекарственной устойчивости указывает на необходимость проведения исследования на наличие устойчивых вариантов ВИЧ до начала терапии.

Выводы, сделанные автором, соответствуют поставленным задачам и результатам, полученным в ходе диссертационного исследования.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Диссертация выполнена в соответствии с научной тематикой Лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия. Работа

связана с соответствующими отраслями народного хозяйства (наука и здравоохранение) и естественных наук (молекулярная биология) и состоит в молекулярно-эпидемиологическом анализе вариантов ВИЧ-1, обладающих лекарственной устойчивостью.

Теоретическая значимость работы обусловлена тем, что изучена структура мутаций ВИЧ-1, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, что определяет неэффективность проводимой антиретровирусной терапии. Высокая распространённость лекарственной устойчивости показывает необходимость проведения исследований на наличие устойчивых вариантов вируса ещё до начала лечения. Показано, что пациенты с лекарственной устойчивостью обладают определённым мутационным профилем, формирование которого связано как с применением последних антиретровирусных препаратов, так и субтипом вируса.

Практическая значимость работы заключается в установлении валидности тест-системы для диагностики лекарственной устойчивости ВИЧ. Установлено, что данная тест система эффективна для использования как в случаях высокой генетической гетерогенности вируса, так и для субтипов вируса, которые редко встречаются или не встречаются на территории РФ. Также практическая ценность работы заключается в разработке базы лабораторных данных пациентов с установленной неэффективностью применения антиретровирусной терапии, что позволило систематизировать имеющиеся сведения о пациентах, обращавшихся для диагностики лекарственной устойчивости ВИЧ, повысить эффективность обработки и анализа массива данных. Данные базы могут быть использованы в качестве программного обеспечения для территориальных центров по борьбе с ВИЧ, способствовать упрощению взаимодействия между лечащими врачами и лабораториями.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Результаты диссертации представлены на 18 научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международных и зарубежных, а

также опубликованы в 49 печатных работах, из них 9 представлены в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования научных результатов диссертации. Количество и качество публикаций соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Данные о молекулярно-генетических особенностях штаммов ВИЧ, как характерных для территории Российской Федерации, так и редко встречающиеся в нашей стране должны быть учтены при молекулярно-эпидемиологическом анализе распространения ВИЧ-инфекции. Сведения о распространенности первичной лекарственной устойчивости ВИЧ следует учитывать при назначении антиретровирусной терапии. Также, базы данных, разработанные и зарегистрированные по итогу проведенной работы, следует применять для упрощения взаимодействия между лечащими врачами и лабораториями, выполняющими исследования по выявлению мутаций лекарственной устойчивости.

Общая характеристика содержания диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 193 источника: 61 отечественный и 132 зарубежных. Работа изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 26 рисунков и 12 таблиц, что соответствует традиционной структуре диссертационной работы.

В введении изложена актуальность проблемы, указана цель и задачи исследования, научная новизна и основные положения, выносимые на защиту.

Диссертант вынес на защиту четыре основных положения, которые обстоятельно обоснованы в тексте работы.

В литературном обзоре представлен обширный материал по исследуемой диссертантом теме. Вскрыты современные представления о эпидемиологии ВИЧ, включая резистентные штаммы вируса. Освещены проблемы антиретровирусной терапии и лекарственной устойчивости при проведении терапии СПИДа. Описана необходимость мониторинга за фармакорезистентностью и распространением различных геновариантов ВИЧ в разных регионах.

В «Материалах и методах» описаны все используемые в работе методы исследований. Используемые в работе методы соответствуют международному уровню и позволяют решить основную цель – изучить разнообразие мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам на территориях с различной генетической структурой вирусной популяции при низком охвате антиретровирусной терапией. Во всех исследованиях автор использует современные методики, работа проведена на сертифицированном оборудовании.

Результаты собственных исследований, изложенные в трёх главах получены на репрезентативной выборке, представлены подробно, с хорошим иллюстративным материалом, с ясными и логическими выводами. Объективность и достоверность научных результатов не вызывают сомнений, так как они основаны на квалифицированном комплексном использовании современных методов, соответствующих поставленным задачам.

Выводы обоснованы и отражают представленную работу. На основе выводов формируются практические рекомендации для врачей инфекционистов и врачей клинической лабораторной диагностики.

Автореферат отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертации нет, работа заслуживает положительной оценки. В ходе анализа работы к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Автор проводит исследование на основании данных, полученных в результате секвенирования фрагмента гена *pol*, ответственного за синтез протеазы и обратной транскриптазы. По какой причине не проводилось исследование на наличие мутаций лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы?
2. При анализе распространенности мутаций лекарственной устойчивости автор так же приводит данные по мутации A62V. Данная мутация не является надзорной, по какой причине ее распространенность включена в анализ?
3. В рамках работы автор приводит сведения о встречаемости серологических и молекулярно-биологических маркеров ВИЧ в Гвинейской Республике, однако в тексте отсутствуют сведения о географическом распределении выявленных маркеров. Были ли выявлены различия во встречаемости диагностических маркеров ВИЧ в регионах Гвинеи?

Заключение

Диссертационная работа Щемелева Александра Николаевича «Характеристика лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территориях с различающейся генетической структурой вирусной популяции», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10. Вирусология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – изучено разнообразие мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам на территориях с разной генетической структурой вирусной популяции при низком охвате антиретровирусной терапией.

По актуальности темы, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям

на соискание ученой степени кандидата наук, а автор диссертационной работы, Щемелев Александр Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10. Вирусология и 3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, протокол № 165 от «02» марта 2024 г.

Заведующий кафедрой клинической биохимии
и лабораторной диагностики
член-корреспондент РАН

Иванов Андрей Михайлович

Профессор кафедры клинической биохимии и
лабораторной диагностики
доктор медицинских наук

Грашин Роман Арикович

«11» марта 2024 г.



*Подпись заверяю
Врио нач. отд. инди/ДНК*

И. Лагин