

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет имени акад. И.П. Павлова»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации

академик РАН, д.м.н., профессор

 Ю. С. Полушин

2023 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Антоновой Анастасии Александровны на тему: «Рекомбинантные формы ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.10. Вирусология.

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

В диссертационной работе Антоновой Анастасии Александровны детально изучен динамический процесс изменения генетического разнообразия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и формирования современной структуры уникальных рекомбинантных форм вируса, определяющих характер эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации (РФ). Актуальность данной работы состоит в том, что диссертант осуществил сравнительный анализ первичной лекарственной устойчивости ВИЧ к основным классам антиретровирусных препаратов, а также оценку генетического разнообразия и факторов риска передачи первично устойчивых вариантов ВИЧ-1 рекомбинантных форм, что потенциально может

отрицательно влиять на эффективность мер, направленных на преодоление эпидемии. В общей структуре инфекционной патологии ВИЧ-инфекция продолжает занимать ведущее место, социально-значимый ее характер определяется совокупным бременем – высокой заболеваемостью, тяжелым течением и коморбидностью заболевания, а также возрастающими социальными, финансовыми, демографическими последствиями, увеличением количества людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Так, по данным экспертов Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу, в 2021 г. число ЛЖВ превысило 38 млн человек, в регионах Восточной Европы и Центральной Азии эпидемия ВИЧ-инфекции продолжает активно распространяться. В РФ общее количество ЛЖВ на составляет 1,8 [1,7–2,0] млн человек, интенсивный характер эпидемического процесса требует адекватных мер противодействия, в том числе реализации эффективных мер профилактики и мониторинга ВИЧ-инфекции, а также применяемой антиретровирусной терапии (АРТ), которая позволила перевести данное заболевание в разряд хронических медикаментозно управляемых с необходимостью пожизненного приема специфических противовирусных препаратов. Важно отметить, что полное излечение от ВИЧ-инфекции на сегодняшний день остается невозможным в связи с такими явлениями как вирусная латентность, феномен лекарственной устойчивости ВИЧ, способностью формировать клеточные и анатомические резервуары вируса. Согласно исследованиям мирового научного сообщества, в последние годы отмечается рост генетического разнообразия ВИЧ-1, в том числе за счет его рекомбинантных форм, которые могут оказывать влияние, как на биологические свойства вируса, так и на эффективность применяемой АРТ, способствуя объединению ряда мутаций в пределах единого генома вируса.

Работа Антоновой А.А., посвященная детальному изучению рекомбинантных форм ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в РФ, имеет высокую актуальность, может способствовать разработке новых подходов к мониторингу ВИЧ-инфекции на территории страны, а также подходов к своевременному назначению максимально эффективной схемы терапии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Во всем мире в последнее время отмечается рост генетического разнообразия ВИЧ-1, а также научного и клинического интереса к проблеме феномена лекарственной устойчивости вируса, что определяет необходимость изучения новых, рекомбинантных форм ВИЧ-1, в том числе в связи с мутациями лекарственной устойчивости, важной и актуальной задачей в биологии и медицине. Преодоление данной проблемы позволит разработать подходы для своевременного и эффективного лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, будет способствовать снижению распространенности первичной лекарственной устойчивости. Изучаемые в диссертационной работе процессы и явления определяют ее связь с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.

Научная новизна исследования, полученных результатов, достоверность результатов и выводов

В диссертационной работе Антоновой А.А. можно выделить основные положения, определяющие новизну, теоретическую и практическую значимость данного исследования:

- было проанализировано более 3000 тысяч нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, полученных в рамках молекулярно-генетического мониторинга эпидемии ВИЧ-инфекции на территории РФ в 2011–2020 гг.;
- показан вклад вирусов рекомбинантных форм в генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории РФ;
- впервые осуществлен анализ генетического разнообразия, распространенности рекомбинантных форм ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в РФ, установлены основные пути их заноса и распространения на территории нашей страны;
- впервые осуществлен анализ первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 рекомбинантных форм и «чистых» субтипов в сравнении;

- представлены характеристики когорты ЛЖВ, инфицированных первично устойчивыми вариантами ВИЧ-1 рекомбинантных форм.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют ее содержанию.

Теоретическая и практическая значимость

Несомненная практическая значимость работы заключается в анализе большой когорты (более 3000 человек) ВИЧ-инфицированных пациентов в разных регионах Российской Федерации (7 федеральных округов) за десятилетний период, что позволило показать переход к эпидемии ВИЧ с высоким генетическим разнообразием.

Оценка распространенности первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у вирусов рекомбинантных форм в условиях растущего генетического разнообразия позволяет спрогнозировать эффективность применяемых в настоящее время схем АРТ, а также может способствовать своевременному ответу здравоохранения при ее неуспехе. Оценка распространенности рекомбинантных форм ВИЧ-1 по федеральным округам РФ, а также характеристика когорты пациентов, инфицированных первично устойчивыми ВИЧ-1 рекомбинантных форм, позволяет выявить наиболее значимые в эпидемическом смысле категории лиц и области РФ, где необходимо рекомендовать анализ на генотипическую резистентность до начала АРТ.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Антоновой А.А. «Рекомбинантные формы ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальных научных задач и поставленной цели по выявлению и детальному анализу рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории РФ, в том числе оценке генетического разнообразия ВИЧ-1, оценке распространенности его рекомбинантных форм и оценке их лекарственной устойчивости.

Личный вклад автора

Диссертационная работа и автореферат являются самостоятельным научным трудом автора. Сбор материалов для анализа с подробными клинико-эпидемиологическими данными осуществляли сотрудники федеральных и региональных Центров по профилактике и борьбе со СПИДом. Все последующие этапы работы выполнены автором лично и совместно с сотрудниками лаборатории вирусов лейкозов подразделения «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России. Все последующие этапы работы, включая филогенетический и рекомбинационный анализ, а также анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 проведены автором лично. Самостоятельно проведен анализ и интерпретация полученных результатов, лично или при непосредственном участии автора подготовлены публикации по материалам исследования. Суммарное личное участие автора в работе составляет не менее девяноста процентов.

Диссертация и автореферат написаны автором лично, полученные результаты и их обсуждения свидетельствуют о достижении автором поставленной цели и выполнении поставленных задач.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Полученные результаты и выводы диссертационной работы Антоновой А.А. имеют непосредственное значение для развития общественного здравоохранения в целом и снижения распространения первично устойчивых вариантов ВИЧ-1 в частности. По результатам проведенного исследования, с целью совершенствования мониторинга за ВИЧ-инфекцией и предотвращения распространения передающейся лекарственной устойчивости рекомендуется включить в национальные клинические рекомендации анализ на генотипическую резистентность до начала АРТ в федеральных округах с наибольшей распространенностью рекомбинантных форм вируса – в Северо-Западном и Сибирском, а также повсеместно – в когорте потребителей

инъекционных наркотиков, наиболее подверженных двойной и суперинфекции ВИЧ-1.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют п. 4, п. 8 и п. 10 паспорта научной специальности 1.5.10. «Вирусология».

Достоверность и апробация полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Антоновой А.А. представляет собой законченный научно-исследовательский труд. Достоверность, обоснованность научных положений и выводов доказывается большим объемом исследований, адекватностью методологических подходов, а также использованием современных методов статистической обработки и математического анализа полученных результатов. Работа выполнена на большом клиническом материале. В исследование включено 3178 пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Результаты исследований описаны и представлены в доступной форме, что позволило автору сделать обоснованные заключения и выводы, работа хорошо иллюстрирована наглядными рисунками, таблицами и клиническими примерами, которые отражают суть работы, удовлетворяют современным требованиям. Работа отличается целостностью и завершенностью.

По результатам диссертационной работы опубликовано 9 научных трудов, из них – 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК, 3 статьи в зарубежных изданиях и 2 тезиса в сборниках материалов всероссийских и международных конференций, симпозиумов и съездов.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, а также заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и двух приложений. Работа иллюстрирована

17 рисунками и содержит 11 таблиц. Список литературы состоит из 200 источников, из них 14 отечественных и 186 зарубежных.

Во введении диссертационной работы отражена актуальность и новизна темы исследования, описана степень ее разработанности, сформулирована цель работы и задачи исследования, отмечена теоретическая и практическая значимость работы, описана методология исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, отмечена степень достоверности полученных результатов, представлена информация об их апробации и личном вкладе автора в работу.

В обзоре литературы проанализированы научные источники информации по теме диссертации, отражены основные этапы изучения ВИЧ-инфекции в мире, дана характеристика дает полную характеристику вируса иммунодефицита человека первого типа и описано его генетическое разнообразие. Также в данной главе отражена проблема феномена лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и показана ее связь с рекомбинационными процессами в популяции вируса. Данная глава написана с анализом современной литературы, повествование логично и научно обоснованно.

В Главе 2 представлены объект исследования, материалы и методы исследования, отражены молекулярно-биологические, биоинформатические и статистические методов исследования.

В Главе 3 представлены собственные результаты исследования. Приведена подробная характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование, описаны результаты молекулярно-генетического анализа исследуемых образцов ВИЧ-1, детального анализа (включая филогенетический, рекомбинационный и анализ первичной лекарственной устойчивости) выявленных на территории РФ рекомбинантных форм ВИЧ-1. Было установлено, что распространенность первичной лекарственной устойчивости у вирусов рекомбинантных форм составляет 11,4%, что в 1,3 раза выше, чем у вирусов «чистых» субтипов. Все полученные результаты подробно изложены в тексте диссертационной работы и проиллюстрированы

соответствующими таблицами, графиками и рисунками.

В Главе 4 автором проведено детальное обсуждение полученных автором результатов исследования, полученные выводы сравнены с другими исследованиями мирового научного сообщества.

Цель и задачи, поставленные в диссертационной работе Антоновой А.А., четко сформулированы и соответствуют объему проведенных исследований. Основные научные положения, выносимые на защиту, аргументированы, научно доказаны и соответствуют цели работы.

При выполнении работы использованы современные методы исследования, полученные результаты имеют высокую степень достоверности. Работа завершается 7 выводами, соответствующими задачам исследования и отражающими суть проведенных исследований.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с необходимыми требованиями, отражает основное содержание работы и научных публикаций автора, раскрывает все основные положения, выносимые на защиту.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация написана последовательно и логично. Изложенный в диссертационной работе материал всех глав удачно структурирован и соответствует поставленным цели и задачам исследования. Достоинством диссертации также является использование методов доказательной медицины.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к диссертационным работам, представляемым на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В тексте диссертации содержатся единичные стилистические неточности и опечатки, которые не влияют на научную ценность проведенного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Антоновой Анастасии Александровны на тему: «Рекомбинантные формы ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации», представленная на соискание ученой степени кандидата

биологических наук по специальности: 1.5.10. Вирусология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для биологии и медицины задачи, а именно установлены особенности циркуляции и влияние на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 его рекомбинантных форм на современном этапе эпидемии в Российской Федерации.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, а также объему и уровню проведенного исследования диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 26.09.2022 г., №1690), утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени, а её автор Антонова Анастасия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.10. Вирусология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, протокол № 03 от 5 сентября 2023 года.

Профессор кафедры социально значимых
инфекций и фтизиопульмонологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Минздрава России
д.м.н., доцент



В.В. Рассохин

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
тел. 8(812) 338-78-95, e-mail: info@1spbgmu.ru; <https://www.1spbgmu.ru/ru/>

Подпись руки заверяю: *В.В. Рассохин*
Специалист по кадрам
О.С. Померанцева
"07" 09 2023г.