

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук Сайдаковой Евгении Владимировны на диссертационную работу Антоновой Анастасии Александровны «Рекомбинантные формы ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология»

Актуальность темы выполненной работы

ВИЧ-инфекция – повсеместно встречающееся неизлечимое вирусное заболевание. К 2022 году на территории РФ было зарегистрировано более 1,5 млн. человек с подтвержденным диагнозом. Несмотря на принимаемые меры по контролю над распространением вируса, РФ входит в мировую группу лидеров по росту заболеваемости ВИЧ.

Следует отметить, что вирус иммунодефицита характеризуется высокой скоростью мутационной изменчивости. В организме каждого инфицированного субъекта постоянно образуются и накапливаются множества квазивидов ВИЧ; возникают новые генетические варианты вируса, в том числе формы с повышенной трансмиссивностью, патогенностью и лекарственной устойчивостью. При этом сосуществование разных вариантов ВИЧ-1 на одной территории приводит к рекомбинации вирусов с объединением нескольких мутаций в пределах одного вирусного генома.

Распространение лекарственной устойчивости является серьезным препятствием на пути к контролю над вирусной репликацией посредством высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Поэтому постоянный мониторинг генетических вариантов ВИЧ-1 и анализ на резистентность к антиретровирусным препаратам до начала терапии могут увеличить шанс на успешное лечение.

Таким образом, работы по молекулярно-генетическому мониторингу ВИЧ-инфекции с постоянным контролем разнообразия и наличия генов лекарственной устойчивости являются востребованными, а актуальность диссертационной

работы А.А. Антоновой не вызывает сомнений.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Антоновой А.А. является значимой как для науки, так и для практического здравоохранения, так как отражает основные характеристики эпидемии ВИЧ-инфекции на территории РФ, генетическое разнообразие вируса и распространение мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в регионах страны, что, в свою очередь, позволяет разработать стратегии мониторинга ВИЧ-инфекции и повышения эффективности применяемой ВААРТ.

Диссертация Антоновой А.А. соответствует пунктам 4, 8 и 10 Паспорта номенклатуры специальностей ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 1.5.10. «Вирусология».

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных данных определяется методологией и дизайном научного исследования, использованными методами получения информации, адекватными методами статистической обработки. Результаты исследования представлены в убедительной форме и подтверждены уровнем публикаций.

Научная новизна исследования определяется следующим:

- впервые показан вклад вирусов рекомбинантных форм в генетическое разнообразие ВИЧ-1 в РФ в 2011–2020 гг.;
- впервые проведен детальный анализ структуры генома с определением точек рекомбинации для выявленных на территории РФ уникальных форм ВИЧ-1;
- впервые осуществлен анализ первичной лекарственной устойчивости рекомбинантных и «чистых» субтипов ВИЧ-1; выявлены мутации лекарственной устойчивости, обладающие субтипической спецификой;
- впервые изучена и охарактеризована когорта пациентов,

инфицированных первично устойчивыми вариантами ВИЧ-1 рекомбинантных форм.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют ее содержанию. Рекомендации востребованы на практике.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В ходе выполнения диссертационной работы автором получен ряд важных научных сведений, позволяющих сформировать представление о современном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ. Показано, что на территории нашей страны вирус более не является генетически однородным, но характеризуется высоким разнообразием, в том числе за счет увеличения частоты встречаемости рекомбинантных форм. Более того, установлены особенности распространения мутаций лекарственной устойчивости в регионах РФ. Полученные данные позволяют разработать стратегию по увеличению эффективности применяемых схем ВААРТ.

Многочисленные нуклеотидные последовательности, полученные в ходе исследования, депонированы в международную базу данных генотипов GenBank.

Личный вклад автора

Разработка методологии данного исследования проводилась автором самостоятельно. Также автор самостоятельно выполнил большую часть экспериментальных задач; самостоятельно проанализировал и интерпретировал полученные результаты. При непосредственном участии автора были подготовлены к публикации 9 научных трудов по материалам исследования, 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. В связи с вышесказанным личный вклад автора можно оценить как очень высокий.

Конкретные рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертации могут быть внедрены в учебные курсы

профильных высших учебных заведений и в научно-практическую деятельность медицинских работников.

Предложение включить в национальные клинические рекомендации анализ на генотипическую резистентность ВИЧ-1 может способствовать совершенствованию мониторинга эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ и снизить скорость распространения мутаций лекарственной устойчивости. В свою очередь данные о распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 могут быть применены для выбора наиболее эффективных схем ВААРТ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа А.А. Антоновой изложена на 147 страницах; содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и два приложения. Библиографический список содержит 200 источников, из них 14 отечественных и 186 зарубежных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 17 рисунками и 11 таблицами.

Во введении автор обосновывает актуальность, новизну, теоретическую и практическую значимость исследования. Озвучивает цель и задачи исследования. Дальнейшее содержание диссертации соответствует ее цели и задачам.

Обзор литературы (глава 1) написан на основании современных данных. Дана характеристика пандемии ВИЧ/СПИД, характеристика вируса и его генетического разнообразия. Представлена информация о современных подходах к ВААРТ. Описаны мутации, определяющие лекарственную устойчивость ВИЧ-1. Указана важность процесса рекомбинации в распространении нежелательных мутаций ВИЧ-1. Автором продемонстрировано уверенное владение данными научной литературы последних лет.

В главе 2 дано подробное описание объекта исследования, способов получения и обработки биоматериала. Указаны использованные в работе методы биоинформатического и статистического анализа данных.

В главе 3 подробно описаны полученные автором результаты. В разделе 3.1 дана характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в исследование. Следует отметить широкую географию участников: автором проанализированы биологические образцы из семи федеральных округов РФ.

В разделе 3.2 подробно описаны результаты молекулярно-генетического анализа образцов ВИЧ-1. Показана субтипковая принадлежность расшифрованных участков вирусного генома. Установлено распределение генетических вариантов ВИЧ-1 по путям передачи инфекции.

В разделе 3.3 проведен филогенетический, генетический и рекомбинационный анализы ВИЧ-1 на территории РФ. Выявлены 275 рекомбинантных форм, более трети которых относятся к уникальным структурным вариантам. Каждый уникальный вариант тщательно охарактеризован и описан автором. Проведена оценка распространенности рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории РФ.

В разделе 3.4 проанализированы мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Установлена их связь с генетическими вариантами вируса. Показано, что частота встречаемости множественной лекарственной устойчивости среди субъектов, инфицированных рекомбинантными формами ВИЧ-1, высока и составляет 11,4%.

Все результаты подробно изложены и подтверждены графиками и таблицами.

Глава 4 посвящена обсуждению полученных данных. Автор формулирует свое отношение к результатам проведенной работы и сопоставляет их с данными из современных литературных источников.

Значительные объемы исследования и грамотный анализ данных позволили получить исчерпывающую информацию о циркуляции рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории РФ в 2011–2020 гг. Все сказанное выше характеризует исследование, проведенное автором диссертационной работы, как цельное, тщательно спланированное и завершённое.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом

Работа написана по стандартной форме, научное содержание не вызывает вопросов и возражений. Текст написан уверенно, со знанием дела, на общепринятом научном языке. Оформление диссертации и автореферата, а также списка использованной литературы соответствует требованиям к диссертационным работам.

К незначительным недостаткам диссертации можно отнести единичные неточности оформления и отсутствие выделенного подзаголовком раздела с практическими рекомендациями.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертация А.А. Антоновой 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 законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для биологии и медицины задачи, а именно установлены особенности циркуляции рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории РФ в 2011–2020 гг. Полученные автором результаты, сформулированные научные положения и выводы являются актуальными, обоснованными и достоверными; имеют как фундаментальное, так и прикладное значение.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства РФ № 723 от 30 июля 2014 г., № 335 от 21 апреля 2016 г., № 748 от 02 августа 2016 г., № 650 от 29 мая 2017 г., № 1024 от 28 августа 2017 г., № 1168 от 01 октября 2018 г., № 426 от 20 марта 2021 г., № 1539 от 11 сентября 2021 г., № 1690 от 26 сентября 2022 г., № 101 от 26 января 2023 г.,


№ 415 от 18 марта 2023 г.), а ее автор Антонова А.А. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология».

Официальный оппонент,
доктор биологических наук, доцент,
заведующий лабораторией молекулярной иммунологии,
«Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук» –
филиал Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Пермского федерального исследовательского центра
Уральского отделения Российской академии наук,
614081, г. Пермь, ул. Голева, д. 13,
тел. +7(342)280-83-34,
e-mail: radimira@list.ru

Е.В. Сайдакова

«07» сентября 2023 г.

Подпись заверяю:

Подпись	<u>Е.В. Сайдакова</u>
заверяю	<u></u>
главный специалист по кадрам	М.В. Корепанов

