

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения
Российской Федерации (Сеченовский Университет)**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научной и международной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)**

**Кандидат медицинских наук, доцент
Бутнару Д.В.**



2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации
Ожмеговой Екатерины Никитичны
«Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в
период с 2002 по 2020 гг.»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время достигнут значительный прогресс в разработке методов лечения ВИЧ-инфекции, что стало спасением для многих пациентов. Однако высокая частота появления мутаций в геноме вируса, возникающих в результате ошибок обратной транскриптазы ВИЧ, приводит к появлению штаммов, устойчивых к лекарственным препаратам. Слабая восприимчивость ВИЧ к проводимой АРТ ограничивает ее эффективность, ухудшает прогноз течения заболевания и качество жизни пациентов, а также способствует дальнейшему распространению устойчивых к лекарствам вирусов. Отмеченное определяет актуальность исследований лекарственной устойчивости ВИЧ.

Число обнаруженных лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ неуклонно возрастает, что делает исследования, направленные на анализ мутаций ВИЧ, связанных с лекарственной устойчивостью, причин и условий их возникновения, чрезвычайно важными. Полученные сведения могут дать важные знания о механизмах избегания ВИЧ воздействия антиретровирусных препаратов и способов преодоления этого феномена.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Ожмеговой Екатерины Никитичны на тему «Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг.» выполнена по плану научно-исследовательских работ лаборатории вирусов лейкозов подразделения «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научные цели и задачи проведенного диссертационного исследования согласуются с п.20 (в) «Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» (утв. Указом Президента РФ от 1 декабря 2016 года N 642), декларирующей необходимость перехода к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения.

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

Диссертационное исследование полностью охватывает все вопросы поставленной

научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивостью использованной научной методологии, аргументированностью и высокой степенью обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. В диссертационном исследовании используются современные и эффективные экспериментальные методики (экстракция ДНК/РНК, амплификация, секвенирование ампликонов методом Сэнгера). Экспериментальные результаты диссертации получены на большом количестве исследованных образцов. Проведенное сопоставление оригинальных результатов соискателя с литературными данными показало, что все основные выводы работы не противоречат современным представлениям о лекарственной устойчивости ВИЧ.

Научная новизна исследования определяется тем, что впервые автором был получен, проанализирован и детально охарактеризован значительный объем данных (3023 пациента), касающийся лекарственной устойчивости ВИЧ, что позволяет более глубоко оценить состояние эпидемии ВИЧ-инфекции с последующей разработкой подходов к предотвращению возникновения и распространения резистентности. Впервые автором определены различия в частоте встречаемости первичной и приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 между федеральными округами Российской Федерации, знания о которых дают важную информацию для создания стратегии эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в регионах России. Впервые определена ассоциация между субтипом вируса и предрасположенностью к возникновению лекарственной устойчивости у пациентов с опытом приема терапии и ассоциация между стадией ВИЧ-инфекции и предрасположенностью к возникновению лекарственной устойчивости у пациентов без опыта приема терапии.

Выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы, логически вытекают из существа полученных результатов. Все это позволяет заключить, что достоверность и новизна самого исследования, а также полученных соискателем результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное исследование имеет большое научное значение, поскольку оно расширяет представления о распространенности и эволюции ВИЧ, предлагая важную

информацию, в том числе, о факторах, способствующих возникновению устойчивости вируса в популяциях ВИЧ-инфицированных людей. С точки зрения практики, в частности, эпидемиологического надзора с целью выявления регионов, требующих повышенного внимания, проведенное исследование показало, что наибольшая частота приобретения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов с опытом АРТ имеет место в Центральном и Сибирском федеральных округах, а среди пациентов без опыта приема АРТ - в Уральском и Сибирском федеральных округах. Также показана высокая распространённость мутаций устойчивости M184V/I, G109A/S и K103N как в когорте пациентов с неэффективностью терапии, так и у «наивных» пациентов. Данные мутации вызывают устойчивость к препаратам, входящим в состав широко применяемых в настоящей практике схем терапии ВИЧ-инфекции. Полученные данные свидетельствуют о необходимости повышенного контроля за эффективностью применяемых схем терапии на общенациональном уровне.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в планировании исследования, самостоятельно проводил генотипирование 1200 образцов ВИЧ-1, анализировал полученные результаты и проводил статистическую обработку данных с последующим самостоятельным написанием непосредственно диссертационной работы и подготовкой иллюстрационного материала.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Апробация результатов диссертационного исследования

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 работы опубликованы в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК, 1 статья в зарубежном издании, рецензируемом Scopus (Viruses).

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: международной конференции «18th European Meeting on HIV & Hepatitis», всероссийской

междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» и международной встрече студентов-медиков «XVI IFMSA European Regional Meeting EuRegMe 2019».

Конкретные рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение позволит улучшить результаты лечения при работе с когортами ВИЧ-инфицированных пациентов как с опытом приема антиретровирусной терапии, так и без опыта. Результаты диссертационной работы уже были внедрены в научно-практическую деятельность ГКУЗ «Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», а также в учебный процесс кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава Российской Федерации.

Следует выделить конкретные рекомендации по использованию выводов диссертации:

1. Определены регионы с высокой распространенностью лекарственной устойчивости ВИЧ в двух группах пациентов, что требует проведения дальнейших эпиднадзорных исследований.

2. Рекомендовано оптимизировать клинические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции в связи с широкой распространенностью мутаций к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, сделав предпочтительным выбор ингибиторов интегразы второго поколения, и использовать эти рекомендации в максимальном объеме.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Объем и структура диссертации замечаний не вызывают. Диссертационное исследование оформлено традиционно, изложено на 163 листах машинописного текста, подкреплено 19 таблицами и иллюстрировано 41 рисунком, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня условных обозначений, библиографического списка литературы, включающего 155 источников, в том числе 25 отечественных и 130 зарубежных, а также 2 приложения.

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

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, написана литературным языком. Все главы собственных исследований написаны грамотно, с четким и подробным изложением материала, качественно оформлены. Для диссертации характерна последовательность изложения, обоснованность выполненных научных исследований. Выводы и рекомендации являются логическим отражением результатов исследования, сформулированы корректно и соответствуют поставленным задачам.

Текст автореферата полностью отражает содержание, основные положения и выводы диссертационной работы.

Оценивая работу положительно, следует отметить наличие в диссертации единичных стилистических погрешностей и опечаток, не снижающих общего положительного впечатления о работе и не влияющих на ее научную и практическую значимость.

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

Таким образом, диссертация Е.Н. Ожмеговой на тему «Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг.», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача по оценке состояния вопроса о лекарственной устойчивости ВИЧ в стране и имеющая важное значение для обеспечения профилактики появления и дальнейшего распространения лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ.

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 Ожмегова Е. Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология».

