

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента кандидата биологических наук Останковой Юлии Владимировны на диссертационную работу Ожмеговой Екатерины Никитичны «Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг.», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология»

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Интерес к представленной в диссертационной работе проблеме связан с тем, что по состоянию на 2021 год в мире насчитывалось более 38 миллионов человек, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а эпидемия ВИЧ остается самой разрушительной в истории человечества, несмотря на комплексные профилактические мероприятия. Российская Федерация на сегодняшний день является одним из регионов с максимальными темпами развития эпидемии. Активное использование антиретровирусной терапии (АРТ) в настоящее время является главным способом контроля над эпидемическим процессом, позволяет снизить пораженность, заболеваемость и смертность от ВИЧ-инфекции и заболеваний, ассоциированных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). За двадцать лет XXI века число новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией в мире уменьшилось на 37 %, а смертность от причин, связанных с ВИЧ, снизилась на 45 %. Благодаря терапии, в мире за аналогичный период было спасено 13,6 миллиона лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). На сегодняшний день применение антиретровирусных препаратов (АРП) позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также является профилактическим фактором, так как в результате лечения снижается вирусная нагрузка и вероятность передачи вируса половым путем. Однако повсеместное использование АРТ связано с развитием лекарственной устойчивости (ЛУ), в том числе множественной, вируса к препаратам, что приводит к неэффективности терапии. Такие геноварианты вируса могут стать источником распространения ВИЧ с лекарственной устойчивостью, что, в свою очередь,

приведет к повышению частоты устойчивых к терапии штаммов вируса среди лиц, не получавших ранее лечения.

Информация о распространенности и изменчивости лекарственной устойчивости в Российской Федерации, а также в разных ее регионах, необходима для понимания структуры и разнообразия профилей мутаций лекарственной устойчивости и, соответственно, для надзора за ЛУ, включая и надзор за распространением фармакорезистентных вариантов ВИЧ, что позволяет отслеживать тенденции в эволюции вируса и пути развития эпидемии.

Таким образом, диссертационное исследование, направленное на выявление и детальный анализ лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг., является несомненно актуальным и своевременным.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Ожмеговой Е.Н. представляется значительным вкладом в отечественное здравоохранение и науку, так как преумножает знания об эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации, о тенденциях ее развития, а также о молекулярно-генетическом разнообразии вируса на территории нашей страны, что, в свою очередь, позволяет разработать стратегии мониторинга ВИЧ-инфекции и повышения эффективности применяемой антиретровирусной терапии, особенно у лиц, не получавших ранее лечения, но инфицированных фармакорезистентными штаммами.

### **Соответствие диссертации Паспорту научной специальности**

Диссертация Ожмеговой Е.Н. по цели, задачам, методическому подходу и полученным результатам соответствует пунктам 4, 8 и 10 Паспорта номенклатуры специальностей ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по специальности 1.5.10. «Вирусология».

### **Научная новизна темы исследования и полученных результатов**

Новизна данной диссертационной работы не вызывает сомнений. Крупномасштабное исследование автором более трех тысяч генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших на территории Российской Федерации в 2002–2020 годах, позволили по-новому взглянуть на затрагивающую все регионы РФ проблему оценки структуры и уровня лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Отдельного внимания заслуживает впервые проведенный на столь объемной и географически разнообразной выборке детальный анализ частот мутаций, особенностей мутационного профиля и динамики изменчивости ЛУ у лиц с неэффективностью терапии, а также у пациентов, не получавших ранее лечения. Полученные данные крайне интересны и важны для вирусологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, эпидемиологов, инфекционистов.

### **Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы (полученных автором результатов)**

Представленные автором результаты, обобщившие и систематизировавшие огромный объем информации, посвященной распространенности, динамике, географической изменчивости мутационных профилей лекарственной устойчивости у лиц с неэффективностью терапии, а также у пациентов, не получавших ранее лечения, вносят значимый вклад в представления о первичной и приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Оценка индикаторов раннего предупреждения у получающих АРТ пациентов может стать основой для корректировки клинических рекомендаций, федеральных и региональных программ, направленных на снижение распространенности ВИЧ-инфекции.

Полученные результаты позволяют обосновывают необходимость включить в рекомендации, с целью оптимального подбора препаратов, генотипирование ВИЧ-1 и поиск мутаций ЛУ до начала лечения у не получавших терапии лиц. Представлены предпочтительные схемы АРТ для лиц с неэффективностью терапии, в зависимости от молекулярно-генетических

особенностей вируса.

Все это в комплексе способно привести к улучшению качества жизни ВИЧ-инфицированных лиц, а также к увеличению ее продолжительности.

### **Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Полученные результаты рекомендуется внедрить в учебные процессы учреждений, готовящих научные и научно-педагогические кадры по направлениям «вирусология», «эпидемиология», «инфекционные болезни».

На основании полученных результатов работы и выводов диссертации рекомендуется включить в национальные клинические рекомендации анализ на определение генотипа ВИЧ-1 и выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса до начала терапии в группах риска, а также для всех выявленных ВИЧ-инфицированных лиц в регионах с наибольшей распространенностью мутаций лекарственной устойчивости.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается детальным теоретическим анализом проблемы, достаточным объемом исследований, включающим молекулярно-генетические исследования 3023 образцов, проведенных для достижения поставленной цели. Задачи, поставленные в работе, соответствуют цели исследования. Сформулированные автором выводы по результатам исследования полностью согласуются с приведенным в диссертации фактическим материалом. Автором применены современные сложные молекулярно-биологические методы, обосновано использованы адекватные методы статистического анализа.

### **Личный вклад автора в разработку научной проблемы**

Личный вклад автора заключался в анализе полученных данных, в том числе

многофакторный анализ, кластерный анализ, построение графиков и диаграмм, статистическая обработка данных. Значительная часть клинико-лабораторной работы (выделение РНК ВИЧ-1 или провирусной ДНК, реакция обратной транскрипции, ПЦР, очищение продуктов амплификации и секвенирующей реакции, секвенирование) для 1200 образцов выполнялась автором лично. Выделение провирусной ДНК/РНК, амплификация и секвенирование по Сэнгеру 1823 образцов были выполнены сотрудниками лаборатории вирусов лейкозов подразделения «Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России.

### **Общая структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа Ожмеговой Екатерины Никитичны построена по традиционной схеме, изложена на 163 страницах машинописного текста и содержит следующие структурные элементы (главы): введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, а также список сокращений и условных обозначений, список литературы и два приложения.

Диссертационная работа иллюстрирована 19 таблицами и 41 рисунком. Список литературы содержит 155 источников, из которых 25 отечественных и 130 зарубежных.

Во введении диссертационной работы Ожмегова Е.Н. обосновывает актуальность и новизну темы исследования, описывает степень ее разработанности. Также автор отражает основную цель и задачи своего исследования, обосновывает теоретическую и практическую значимость работы, описывает методологию исследования, формулирует основные положения, выносимые на защиту, обосновывает степень достоверности полученных результатов, представляет информацию об их апробации и личном вкладе в работу.

В Главе 1 «Обзор литературы» Ожмегова Е.Н. дает характеристику

структуры и жизненного цикла вируса иммунодефицита человека, а также представляет патогенез ВИЧ-инфекции. Автор диссертационной работы описывает эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, а также излагает проблему лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам, в том числе подробно описывая классы препаратов и причины возникновения фармакорезистентности. Глава написана логично и научно обоснованно, анализируется современная литература.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание объекта и материала исследования, используемых молекулярно-биологических, биоинформатических и статистических методов исследования.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» включает подробное описание всех полученных автором результатов.

В Разделе 3.1 представлена подробная клинико-эпидемиологическая характеристика включенных в исследование ВИЧ-инфицированных лиц. Следует отметить объем выборки (более 3000 пациентов), способной обеспечить репрезентативность и географическое разнообразие (7 федеральных округов РФ).

В Разделе 3.2 описаны результаты анализа лекарственной устойчивости среди пациентов с опытом приема антиретровирусной терапии и вирусологической неэффективностью. В том числе представлены данные о распространенности ЛУ к разным классам препаратов в динамике и в соответствии с федеральными округами, а также о мультирезистентности.

В Разделе 3.3 описаны результаты анализа лекарственной устойчивости среди пациентов без опыта приема антиретровирусной терапии. Также представлены данные о распространенности ЛУ к разным классам препаратов и мультирезистентности в динамике и в соответствии с федеральными округами. Особое внимание обращают на себя подразделы, посвященные анализу факторов, ассоциированных с ЛУ, анализу генетических сетей передачи, а также анализу индикаторов раннего предупреждения.

Все полученные результаты подробно изложены в тексте диссертационной

работы и проиллюстрированы соответствующими таблицами, графиками и рисунками.

В Главе 4 проведено детальное обсуждение полученных автором результатов исследования и их сравнение с результатами исследований как отечественных, так и зарубежных специалистов.

Работа завершается 7 выводами, соответствующими задачам исследования и отражающими суть проведенных исследований.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

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

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК, 1 статья в зарубежном издании и 2 тезиса в сборниках материалов всероссийских и международных конференций. Опубликованные работы соответствуют основным результатам и положениям текста диссертационной работы.

### **Достоинства и недостатки диссертационной работы**

Значительный объем проанализированного материала, использование молекулярно-биологических методов и комплекса биоинформатических методов анализа является несомненным достоинством диссертационной работы.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы Ожмеговой Екатерины Никитичны не имею.

При ознакомлении с диссертационным исследованием возникают следующие вопросы, не носящие, впрочем, критического характера и не снижающие общего достоинства работы:

1. В работе были использованы коллекции мононуклеарных клеток периферической крови (лимфоцитов) 956 ВИЧ-инфицированных лиц и коллекции плазмы крови 2067 пациентов федеральных и региональных Центров СПИД. С чем связано такое разнообразие анализируемого в работе материала? Проводили ли сравнение нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, полученных из разного биологического материала от одних и тех же лиц?

2. В каких случаях использовали для работы вирусную РНК, а в каких провирусную ДНК? Было ли это связано с низкой вирусной нагрузкой в последнем случае?

3. Согласно шестому выводу, вирусы с мутациями к ННИОТ и НИОТ+ННИОТ, такими как M184V, K103N, G190S, способны передаваться горизонтально в популяции. А остальные варианты, с другими мутациями или без мутаций, не способны?

4. Зависит ли мутационный профиль при множественной лекарственной устойчивости от количества и/или последовательности применяемых схем терапии?

### **Заключение**

Диссертационная работа Ожмеговой Екатерины Никитичны, выполненная под руководством доктора биологических наук Бобковой Марины Ридовны, 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 актуальная, с точки зрения общественного здравоохранения, проблема – изучена лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к наиболее часто используемым в Российской Федерации препаратам антиретровирусной терапии, которые, согласно клиническим рекомендациям, входят в список предпочтительных при лечении ВИЧ-инфекции, что имеет существенное значение для вирусологии, эпидемиологии, а также для клинической практики.

Представленная Ожмеговой Е.Н. диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям 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».

Официальный оппонент:

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии,  
заведующая лабораторией 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 человека

08.09.2023г.



Останкова Ю.В.

Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14

Тел. +7 (921) 353-81-73

Email: [shennal@yandex.ru](mailto:shennal@yandex.ru)

Подпись к.б.н. Останковой Ю.В. заверяю

Заместитель директора по научной работе Дедков В.Г.

