

## Сведения о результатах публичной защиты диссертации

### **Ожмеговой Екатерины Никитичны**

**«23» октября 2023 г.** на заседании Диссертационного совета 21.1.018.02 состоялась защита 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».

**Диссертационная работа выполнена** в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

#### **Научный руководитель:**

**Бобкова Марина Ридовна** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией вирусов лейкозов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (до 10 февраля 2023 г.); главный специалист лаборатории биологии лентивирусов федерального государственного бюджетного научного учреждения «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

#### **Официальные оппоненты:**

**Останкова Юлия Владимировна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Канестри Вероника Геннадиевна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом федерального бюджетного учреждения науки

«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Диссертационный совет утвержден в количестве 24 человек.

Присутствовали: 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология» (биологические науки). По уважительной причине отсутствовали 6 человек.

В голосовании приняли участие 18 человек.

1.	Львов Дмитрий Константинович – председатель	Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
2.	Логунов Денис Юрьевич – заместитель председателя	Академик РАН, доктор биологических наук	03.01.03. (1.5.3.) – «Молекулярная биология»
3.	Бурцева Елена Ивановна – ученый секретарь	Доктор медицинских наук	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
4.	Альтштейн Анатолий Давидович	Доктор медицинских наук, профессор	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
5.	Альховский Сергей Владимирович	Член-корреспондент, доктор биологических наук	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
6.	Бутенко Александр Михайлович	Доктор биологических наук, профессор	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
7.	Гребенникова Татьяна Владимировна	Член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
8.	Дзагурова Тамара Казбековна	Доктор медицинских наук	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
9.	Казеннова Елена Валерьевна	Доктор биологических наук	03.01.03. (1.5.3.) – «Молекулярная биология»



10.	Куш Алла Александровна	Доктор биологических наук, профессор	03.01.03. (1.5.3.) – «Молекулярная биология»
11.	Ларичев Виктор Филиппович	Доктор медицинских наук	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
12.	Ленева Ирина Анатольевна	Доктор биологических наук	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
13.	Масалова Ольга Владимировна	Доктор биологических наук	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
14.	Николаева Людмила Ивановна	Доктор биологических наук	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
15.	Носик Дмитрий Николаевич	Доктор медицинских наук, профессор	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
16.	Прилипов Алексей Геннадьевич	Доктор биологических наук	03.01.03. (1.5.3.) – «Молекулярная биология»
17.	Урываев Леонид Викторович	Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»
18.	Юминова Надежда Васильевна	Доктор биологических наук, профессор	03.02.02. (1.5.10.) – «Вирусология»

**Состав счетной комиссии:** д.б.н. Масалова О.В. (председатель), члены комиссии - д.б.н. Николаева Л.И., д.б.н., профессор Юминова Н.В.

**Результаты тайного голосования** по вопросу присуждения Ожмеговой Екатерине Никитичне ученой степени кандидата биологических наук: роздано бюллетеней – 18; осталось не розданных бюллетеней – 6; оказалось в урне – 18. Результаты голосования: за присуждение ученой степени кандидата биологических наук Ожмеговой Екатерине Никитичне подано голосов – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Постановили: по результатам тайного голосования членов совета (за присуждение ученой степени – 18, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет) считать, что диссертация Ожмеговой Екатерины Никитичны «Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг.» полностью соответствует требованиям пункта 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и присудить Ожмеговой Екатерине Никитичне ученую степень кандидата биологических наук.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.1.018.02, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО АКАДЕМИКА Н.Ф.ГАМАЛЕИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 23 октября 2023 г., №6

О присуждении Ожмеговой Екатерине Никитичне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «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», принята к защите 31 мая 2023 г. (протокол № 4) Диссертационным советом 21.1.018.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) (адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18), утвержденным приказом ВАК РФ от 11 апреля 2012 г. №105/нк, в редакции Министерства образования и науки Российской Федерации от 30 октября 2020 г. №661/нк, от 3 июня 2021 г. №561/нк.

Соискатель Ожмегова Екатерина Никитична, 1994 года рождения, в 2017 году с отличием окончила бакалавриат в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский Государственный Университет Пищевых Производств» (в наст. вр. – ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)») по направлению 19.03.01 – «биотехнология» (№ диплома 107704 0116368, регистрационный номер

000006217), в 2019 году там же с отличием окончила магистратуру по направлению 19.04.01 – «биотехнология» (№ диплома 107704 0273963, регистрационный номер 000008328).

В период подготовки диссертации (с 2021 г. по 2023 г) и по настоящее время Ожмегова Екатерина Никитична работает в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) в лаборатории вирусов лейкозов (с февраля 2016 г. – в должности лаборанта-исследователя; с 11 декабря 2017 г. – в должности младшего научного сотрудника; с 16 сентября 2022 г. по н.вр. – в должности научного сотрудника).

Диссертационная работа выполнена в лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 67/02-17/37 от 3 марта 2023 г. выдана ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

**Научный руководитель:**

**Бобкова Марина Ридовна** – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией вирусов лейкозов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (до 10 февраля 2023 г.); главный специалист лаборатории биологии лентивирусов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

**Официальные оппоненты:**

**Останкова Юлия Владимировна** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции федерального



бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, дала **положительный отзыв** на диссертацию, не содержащий принципиальных замечаний, однако содержащий следующие вопросы:

1. В работе были использованы коллекции мононуклеарных клеток периферической крови (лимфоцитов) 956 ВИЧ-инфицированных лиц, 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?

Диссертант, в процессе дискуссии, ответила на заданные вопросы.

**Канестри Вероника Геннадиевна** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия, дала **положительный отзыв** на диссертацию, содержащие замечания:

К замечаниям по **Главе 1** «Обзор литературы» относится излишне подробное описание имеющихся знаний по вопросам, напрямую не относящимся к теме

диссертации, например структура, жизненный цикл вируса и патогенез ВИЧ-инфекции. В некоторых разделах присутствуют повторы, касающиеся значимости некоторых мутаций в формировании ЛУ ВИЧ (например, информация о мутации M184V). В параграфе, описывающем ЛУ к ННИОТ нет упоминания о Новом отечественном препарате элсульфавирин, в то же время целый параграф посвящен классу ингибиторов интегразы, резистентность к которым не исследовалась в данной работе.

В **Главе 2** представлены материалы и методы исследования. На этапе данной главы не совсем ясен был дизайн исследования, не было критериев включения в исследование, которые автор перенес в следующую главу, а также упоминания об анкетировании по ИРП.

В **Главе 3** автором приведены результаты собственных исследований. В качестве замечания можно отметить малые выборки по некоторым округам, например в 1 группе в Северо-Западном ФО было 11 пациентов, в Дальневосточном ФО — 16 пациентов, во 2 группе в Уральском ФО — 75 пациентов, что снижает ценность полученных в этих регионах результатов, может приводить к смещению выборки, не позволяет экстраполировать данные на весь ФО и ведет к некорректным — выводам. Однако некоторые округа были — представлены достаточным количеством участников (например, Центральный ФО — 851 пациент в 1 группе и 408 пациентов во 2 группе). Исходя из вышесказанного, правильнее было бы включить в диссертацию только регионы с репрезентативными выборками.

Автором показано, что среди некоторых уникальных субтипов ВИЧ встречаемость мутаций ЛУ составляет 73%, что существенно выше, чем в традиционно циркулирующих вариантах вируса. Полученный результат является и научной новизной и практической значимостью, однако диссертант не стал выделять это очевидное достоинство работы.

При изучении — корреляции между возникновением ЛУ ВИЧ-1 и длительностью приема АРТ пациентами 1 группы были выявлены небольшие, но статистически значимые различия. Вполне вероятно, что достоверная разница



получится больше, если бы автор провел корреляцию с количеством принимаемых пациентами схем АРТ.

Поскольку диссертант не является врачом-инфекционистом, клиническая интерпретация некоторых результатов была для него затруднительна. Так, в работе использовалась не совсем правильная трактовка стадий ВИЧ-инфекции, в связи с чем объяснение корреляции стадии заболевания с частотой встречаемости мутаций ЛУ не так однозначно.

Определенной погрешностью работы явилось отсутствие данных о возможной предшествующей АРТ до 2002 г у пациентов 2 группы. В случае попадания в эту группу больных, уже получавших ранее АРТ, результаты могли быть не совсем корректными.

В **Главе 4** представлено краткое содержание всех глав диссертации, обобщены полученные автором результаты с данными других исследователей, изложена трактовка собственных результатов, что позволило сформулировать итоги работы, вытекающие из содержания диссертационного материала. Однако вывод 4 о высоком уровне ЛУ в Уральском и Сибирском округах и необходимости проведения генотипирования ВИЧ-1 перед назначением АРТ у всех пациентов в данных округах вызывает сомнения. Во-первых, как было указано ранее, в этих регионах анализировалась недостаточная выборка. Во-вторых, сбор основных данных в этих ФО проводился в 2013-2015 гг, когда была выявлена максимальная совокупная частота встречаемости ЛУ у наивных пациентов, а уже к 2019-2020 гг. этот показатель уменьшился до 5%. Кроме того, основной вклад в частоту ЛУ вносят мутации к ЗТС и FТС (M184V), а эти препараты входят почти во все схемы АРТ и повышают чувствительность к другим НИОТ, поэтому их использование будет продолжено и в дальнейшем, несмотря на частоту встречаемости. Принимая во внимание все вышеуказанное, рекомендация о проведении теста на резистентность всем пациентам, начинающим АРТ в Уральском и Сибирском ФО, преждевременна.

Указанные замечания не снижают общего научного уровня работы.

Отзыв содержал следующие вопросы:

1. Как в данном исследовании пациентам была диагностирована 1 стадия ВИЧ-инфекции (стадия инкубации)?
2. Чем можно объяснить снижение частоты выявления первичной и приобретенной ЛУ в последние годы?
3. Планируете ли Вы исследовать ЛУ к новым АРВ-препаратам (ингибиторам интегразы, ННИОТ 2-го поколения)?

Диссертант, в процессе дискуссии, ответила на заданные вопросы.

**Ведущая организация:** федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (сокр. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)) – **в своем положительном заключении**, составленном и подписанном профессором кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Несвижским Юрием Владимировичем и утвержденным проректором по научной и международной деятельности ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Бутнару Денисом Викторовичем, указала, что диссертационная работа Ожмеговой Екатерины Никитичны на тему: «Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг.» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, 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, отвечающую 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ожмегова Екатерина Никитична, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – «Вирусология».

Заключение ведущей организации содержит замечания, касающиеся единичных стилистических погрешностей и опечаток, не снижающих общего положительного впечатления о работе и не влияющих на ее научную и практическую значимость. Заключение ведущей организации не содержит дополнительных вопросов.

По результатам диссертационной работы опубликовано 7 научных трудов, из них – 4 статьи в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья в зарубежном издании, рецензируемом Scopus и 2 тезиса в сборниках материалов всероссийских и международных конференций и съездов.

Все заявленные Ожмеговой Е.Н. научные работы по теме диссертации являются подлинными, достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями. В публикациях в полной мере отражены основные и наиболее значимые результаты диссертационного исследования.

Общий объем научных публикаций составил 3,76 п.л. (авторский объем 2,94 п.л.), и содержит 78,2 % авторского вклада.

Оригинальность диссертационной работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет – 90,83%.

Наиболее значимые работы, опубликованные по теме диссертации:

1. **Ожмегова, Е.Н.** Генетический профиль ВИЧ-1 в Вологодской области: доминирование CRF03\_AB и быстрое распространение URFs. / Е.Н. Ожмегова, А.А. Антонова, А.В. Лебедев, Т.Н. Мельникова, Т.В. Крылова, А.В. Казачек, Н.А. Ширяева, И.Л. Кириллова, Е.В. Казеннова, М.Р. Бобкова // ВИЧ-инфекция и

иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 79–88. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-79-88>.

2. **Ожмегова, Е.Н.** Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции. / Е.Н. Ожмегова, М.Р. Бобкова // Вопросы вирусологии. – 2022. Т. 67, № 3. – С. 193-205. <https://elpub.ru/elpub-article/virusjour/617>

3. van de Klundert МАА. Molecular Epidemiology of HIV-1 in Eastern Europe and Russia. / МАА van de Klundert, А. Antonova, G. Di Teodoro, R. Ceña Diez, N. Chkhartishvili, E. Heger, A. Kuznetsova, A. Lebedev, A. Narayanan, **Е. Ozhmegova**, А. Pronin, А. Shemshura, А. Tumanov, N. Pfeifer, R. Kaiser, F. Saladini, M. Zazzi, F. Incardona, M. Bobkova, А. Sönnernborg // Viruses. – 2022. – V. 14, № 10. – 2099. doi: 10.3390/v14102099. PMID: 36298654; PMCID: PMC9609922.

4. Казеннова, Е.В. Генетический анализ ВИЧ-1 в Алтайском крае: дальнейшее распространение варианта CRF63\_02A1 по территории Западной Сибири. / Е.В. Казеннова, А.А. Антонова, **Е.Н. Ожмегова**, Э.Р. Демьяненко, М.В. Минакова, О.В. Белоусова, К.Б. Громов, М.Р. Бобкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 47–57. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-47-57>.

5. Лага, В.Ю. Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Республике Крым. / В.Ю. Лага, А.В. Немыкин, Е.Н. Бегма, А.М. Страхова, Н.А. Васильева, **Е.Н. Ожмегова**, А.А. Антонова, М.Р. Бобкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 91–97. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-91-97>.

На автореферат Ожмеговой Е.Н. поступили отзывы от:

- **Майоровой Светланы Олеговны** – кандидата медицинских наук, заведующей поликлиническим инфекционным отделением №1 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Отзыв положительный и не содержит критических замечаний.

- **Пасечник Оксаны Александровны** – доктора медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой общественного здоровья и здравоохранения федерального



государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Отзыв положительный и не содержит критических замечаний.

- **Троценко Ольги Евгеньевны** – доктора медицинских наук, директора федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Отзыв положительный и не содержит критических замечаний.

Во всех поступивших отзывах отмечается актуальность изучения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 как в когорте пациентов с опытом приема антиретровирусной терапии так и без опыта; научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук. Отзывы положительные, не содержат критических замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов и организации в области изучаемой проблемы и наличием у них научных публикаций по изучаемой диссертантом проблеме.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных исследований:**

- **представлены данные** подтверждающие, что среди анализированных генотипов ВИЧ-1 у пациентов, испытавших неуспех лечения, преобладают устойчивые и множественно-устойчивые варианты вируса к препаратам классов НИОТ (11,8%), ННИОТ (6,4%) и НИОТ+ННИОТ (31,7%), характеризующиеся наличием мутаций M184V/I (54,5%) и G190A/S (27,2%), вызывающих устойчивость к ЗТС, FTC, EFV и NVP, что, вероятно, связано с широким применением схем препаратов классов НИОТ+ННИОТ, имеющих низкий генетический барьер.

- **определен** уровень распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов без опыта приема антиретровирусной терапии к препаратам классов НИОТ (1,5%), ННИОТ (2,6%) и НИОТ+ННИОТ (2,1%), обусловленный наличием таких мутаций, как M184V/I (3,2%) и K103N (2,5%).

- **показана рекомендация** проведения анализа генотипа ВИЧ-1 перед назначением первой линии терапии у всех пациентов в Уральском и Сибирском округах, где уровень лекарственной устойчивости перед лечением составил 17,3% и 17,7%.

- **представлены данные** о наиболее пораженных федеральных округах по распространенности лекарственно-устойчивых вариантов вируса в случаях неуспеха антиретровирусной терапии; ими являлись Центральный и Сибирский (61,8% и 50,0% соответственно).

- **показано** преобладание множественной лекарственной устойчивости в структуре устойчивости у пациентов с опытом приема терапии и вирусологической неэффективностью ВИЧ-1 сохраняется в динамике всего периода наблюдения.

- **представлены данные** анализа генетических сетей передачи для доминирующих вариантов ВИЧ-1: суб-субтипа А6, В и CRF63\_02А6, в котором обнаружено, что вирусы с мутациями к ННИОТ и НИОТ+ННИОТ, такими как M184V, K103N, G190S способны передаваться горизонтально в популяции.

- **определены** основные причины формирования лекарственной устойчивости в 11-ти регионах Российской Федерации: проблемы, связанные с недостаточной приверженностью пациентов, проявляющейся несвоевременным приемом препаратов, получением лекарств и несистематическим обследованием.

**Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы обоснована тем, что:**

- **получена** обобщенная и систематизированная информация, касающаяся лекарственной устойчивости, среди пациентов, которым предстоит начать антиретровирусную терапию, а также среди тех, кто уже получает это лечение в России. Данная информация вносит существенный вклад в представления мировой



науки о распространенности первичной и приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и профилях их мутаций.

- **проведен** мониторинг индикаторов раннего предупреждения распространения лекарственной устойчивости, который дает фактические данные о ситуациях, провоцирующих возникновение ИРП, для всех лиц, получающих АРТ, и может способствовать выявлению клинических или программных событий, заслуживающих более пристального внимания и поддержки.

- **обоснована** рекомендация о необходимости применении генотипирования ВИЧ-1 до начала терапии у «наивных» пациентов для оптимального подбора лекарственных средств лечения ВИЧ-инфекции.

- **показана рекомендация** о предпочтительном выборе схем АРТ на основании сведений о геноме ВИЧ-1, вызвавшем заражение у пациентов, которые испытали неуспех терапии, что, без сомнения, способно дать экономический эффект и положительно сказаться на качестве и продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов.

- результаты диссертационной работы **внедрены** в научно-практическую деятельность государственного казенного учреждения здравоохранения «Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» при работе с когортами пациентов как с опытом приема антиретровирусной терапии, так и без опыта, которые значительно повысили качество лечения ВИЧ-инфекции, а также результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедры вирусологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Применительно к проблематике диссертации результативно (с получением обладающих новизной результатов):**

- **впервые** проведено масштабное и систематизированное исследование, посвященное оценке структуры и уровня ЛУ ВИЧ-1, затрагивающее различные регионы РФ.

- **впервые** показана динамика изменчивости ЛУ и оценка профиля и частоты встречаемости мутаций ЛУ у пациентов, испытавших неуспех лечения, а также пациентов, которые только начинают первую линию терапии.

- **впервые** проведен мониторинг ИРП ЛУ ВИЧ-1 в 11-ти регионах РФ, который, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, должен ежегодно проводиться во всех региональных Центрах профилактики и борьбы со СПИДом (далее Центры СПИД) и который представляет собой программные и клинические факторы АРТ, коррелирующие с возникновением предотвратимой ЛУ ВИЧ на популяционном уровне.

- **впервые** показано, что среди некоторых уникальных субтипов ВИЧ встречаемость мутаций ЛУ составляет 73%, что существенно выше, чем в традиционно циркулирующих вариантах вируса.

**Достоверность результатов исследования подтверждается** высоким объемом выборки обследованных пациентов (3023 человека) и фактического материала, а также применением современных молекулярно-биологических методов исследования: экстракция ДНК/РНК, амплификация, секвенирование ампликонов методом Сэнгера. Надежность результатов была обеспечена статистической обработкой полученных результатов при уровне значимости  $<0,05$ .

**Личный вклад соискателя.** Автор самостоятельно сделал основные разделы работы (написание литературного обзора, результатов и их обсуждения, статистическая обработка данных, многофакторный анализ, кластерный анализ, построение графиков и диаграмм), а также выделение провирусной ДНК/РНК, амплификация и секвенирование по Сэнгеру 1200 образцов от ВИЧ-инфицированных пациентов. Выделение провирусной ДНК/РНК, амплификация и секвенирование по Сэнгеру 1823 образцов от ВИЧ-инфицированных пациентов сделаны сотрудниками лаборатории вирусов лейкозов подразделения «Институт



вирусологии им. Д.И. Ивановского» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, а именно: к.б.н. Лебедевым А.В., к.б.н. Лагой В.Ю., Ким К.В., Громовым К.Б., Тумановым А.С., д.б.н. Казенновой Е.В.. Сбор биологического материала проводился с участием сотрудников региональных Центров СПИД.

**Результаты исследования могут быть использованы** в практике диагностики и лечения ВИЧ-инфекции при работе с когортами пациентов как с опытом приема антиретровирусной терапии, так и без опыта. Отмечена рекомендация, что в связи с распространённостью резистентности более 10% необходимо проводить генотипирование для определения лекарственной устойчивости у пациентов, которые только начинают первую линию терапии в Уральском и Сибирском федеральных округах. Также рекомендуется оптимизировать клинические рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции в пользу препаратов с более высоким генетическим барьером резистентности.

В ходе защиты диссертации были заданы вопросы, на которые диссертант аргументированно ответила в процессе дискуссии.

#### **Заключение:**

Таким образом, диссертационная работа Ожмеговой Екатерины Никитичны 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 квалификационной научной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи по изучению приобретенной и первичной лекарственной устойчивости ВИЧ-1.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Ожмеговой Екатерины Никитичны на тему: «Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в период с 2002 по 2020 гг.» полностью соответствуют 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

На заседании 23 октября 2023 г. диссертационный совет принял решение присудить Ожмеговой Екатерине Никитичне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.10. «Вирусология», из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета 21.1.018.02

Академик РАН, д.м.н., профессор



Д.К. Львов

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.018.02

д.м.н.

Е.И. Бурцева

«23» октября 2023 г.