

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Лебедевой Натальи Николаевны на тему:

«Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Московской области в 2011 — 2016 гг., и анализ мутаций лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология

Актуальность. Актуальность постоянного изучения продолжающегося изменения молекулярно-генетических особенностей вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) не вызывает сомнений, поскольку единственным способом сдерживания дальнейшего продолжения эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, сокращения заболеваемости, смертности от данной вирусной инфекции является подавление активности репликации вируса и восстановление иммунной системы в результате применения антиретровирусной терапии (АРТ). Важным является понимание высокой вероятности возникновения лекарственно-устойчивых (ЛУ) к АРТ вариантов ВИЧ, что препятствует достижению на персональном и популяционном уровне вирусологического успеха терапии. Для такого региона, как Московская область, в котором отмечается высокий уровень пораженности ВИЧ и охват пациентов АРТ, также актуальным является постоянный молекулярно-эпидемиологический мониторинг и динамичный анализ ЛУ ВИЧ, изменений субпопуляционного состава ВИЧ-1 с целью поддержания высокой эффективности АРТ и комплексных профилактических программ. В проведенном исследовании прослеживается системный подход к анализу генетического разнообразия ВИЧ-1 и реконструкции в динамике изменений субвариантов ВИЧ-1 в Московской области с использованием филогенетических и филодинамических подходов.

Для возбудителя ВИЧ-инфекции свойственны уникальные особенности, которые выражаются в масштабности и повсеместности, неоднородности и динамичности в различных регионах и субпопуляциях людей, необходимости непрерывного расходования административного, финансового, людского и

медицинского ресурсов особенно в период 2006-20016 гг., когда стала широко применяться АРТ, что и определило цель исследования - молекулярно-эпидемиологический анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Московской области, в период с 2011 по 2016 гг., а также оценка распространённости и профиля мутаций ЛУ ВИЧ-1 к АРТ у пациентов, испытавших вирусологический неуспех лечения.

В соответствии с поставленной целью Н.Н.Лебедевой аргументировано сформулированы задачи для реализации работы по генотипированию образцов ВИЧ-1, полученных от пациентов, созданию базы данных полученных последовательностей генома ВИЧ-1, клинико-эпидемиологической характеристике пациентов, оценке распространенности основных генетических вариантов ВИЧ-1 в Московской области, филогенетическому и филодинамическому анализу генетических вариантов ВИЧ-1 и нуклеотидных последовательностей вирусов субтипов А и В ВИЧ-1, а также профиля мутаций лекарственной устойчивости по области генома *pol* ВИЧ-1 у пациентов региона, имевших опыт вирусологического неуспеха АРТ, которые в процессе исследования были успешно выполнены.

**Научная новизна.** Новизна полученных данных определяется комплексным подходом к проведению первого крупномасштабного исследования генетических вариантов и ЛУ ВИЧ-1, циркулирующих на территории региона, оценкой распространенности основных генетических вариантов ВИЧ-1 в уязвимых группах, в разных возрастных категориях. Автором изучено соотношение субтипов ВИЧ-1 в динамике, проведен анализ молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-1 у пациентов, испытавших неуспех АРТ, условия возникновения мутаций лекарственной устойчивости к различным антитретровирусным препаратам: мутации K103N к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, и M184V, обеспечивающей устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Автору в выполненном исследовании удалось осуществить анализ многолетних

наблюдений за развитием эпидемии ВИЧ-1 в одном из ключевых регионов Российской Федерации, создать информационно-аналитическую платформу для дальнейшего изучения молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-1. Дана оценка многим важным параметрам как пациентов, субпопуляциям ВИЧ-1, так и факторам, связанным с оказанием помощи, которые могли быть причинами возникновения мутаций резистентности ВИЧ и неуспешности проводимой ART. Диссертант провел молекулярно-генетический анализ у 896 пациентов, что позволило построить полученные результаты в текущий клинико-диагностический процесс, помочь лечащим врачам скорректировать схемы лечения и достичь вирусологической эффективности, сохранить качество жизни пациентов, а так же прервать некоторые эпидемиологические цепочки дальнейших заражений. Показано, что знание о субтиповом многообразии ВИЧ-1 следует использовать в ежедневной практике врачей-инфекционистов при выборе ART для первой и последующих линий терапии, при работе с большими потоками пациентов из различных регионов России, мигрантов, планировании профилактических программ с общей популяцией, отдельными группами людей, имеющих повышенный риск инфицирования ВИЧ.

Диссертационная работа, несомненно, имеет высокую значимость для практического здравоохранения, поскольку содержит рекомендации по эффективному наблюдению за динамикой проявлений эпидемического процесса с точки зрения возбудителя ВИЧ-инфекции, а также восприимчивого к ней населения Московской области, как в отдельных группах населения, так и среди всей популяции в целом. Автором самостоятельно осуществлены сбор материала для анализа, создание базы данных последовательностей, выработка методологии, лежащей в основе настоящего исследования, а также все последующие этапы работы.

Диссертация Лебедевой Н.Н. выполнена на высоком научно-практическом уровне. Автор корректно и точно определяет методологический аппарат исследования, на основании которого строит логику исследования и формирует его теоретическую базу, что свидетельствует о глубоком погружении в проблему исследования. Были использованы методы

описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов. Достоверность полученных результатов была подтверждена при помощи использования современных методов сбора и обработки первичных материалов, применения современных методов статистической обработки информации.

Основные положения диссертации и выводы обоснованы и логично вытекают из содержания работы.

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 50 рисунками, содержит введение, четыре главы, заключение, выводы, список литературы (100 наименований, из них 88 иностранных).

По теме диссертации опубликовано 31 печатная работа, в том числе 7 статей – в рецензируемых журналах, рецензируемых по направлению "вирусологии", входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций, 3 статьи в иностранных журналах. Результаты исследования доложены на отечественных и международных форумах специалистов.

Принципиальных замечаний по авторферату диссертации нет.

**Заключение.** Из текста авторферата диссертации Лебедевой Натальи Николаевны на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулировавших на территории московской области в 2011 — 2016 гг.» и анализ мутаций лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам», можно сделать вывод о том, что проведенное исследование представляет собой самостоятельную, законченную квалификационную научную работу. По своей актуальности, новизне, теоретической и практической значимости выполненных исследований, достоверности полученных результатов, диссертационная работа соответствует критериям, изложенным в п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 года № 1168), представляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Лебедева Наталья Николаевна достойна присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.02 – вирусология.

Ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Санкт-Петербургский НИИЭМ имени Пастера» Роспотребнадзора, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова,

доктор медицинских наук

Вадим Владимирович Рассохин

  
«11» марта 2021 года

Контактная информация:  
Адрес: 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Марш. д. 14, тел. 8(812) 233-73-36,  
e-mail: pav-doc@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук В.В. Рассохина заверяю:

Учелый секретарь ФБУН НИИЭМ имени Пастера,

В.М.П.

Г.Ф. Трифонова

