

ОТЗЫВ

официального оппонента,

кандидата биологических наук Соболева Ивана Андреевича на диссертационную работу **Максименко Лады Владимировны** «Молекулярно-генетический анализ современной популяции ВИЧ-1 в Красноярском крае», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

Актуальность темы диссертационной работы

Согласно опубликованному в 2024 г. докладу UNAIDS (Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИДу) с начала эпидемии к концу 2023 г. ВИЧ-1 было инфицировано 88,4 млн. (71,3–112,8 млн.) человек, из которых 42,3 млн. (35,7–51,1 млн.) погибли от СПИД-ассоциированных заболеваний. На конец 2023 г. насчитывалось 39,9 млн (36,1–44,6 млн) человек, живущих с ВИЧ, 1,3 млн. (1–1,7 млн.) были инфицированы в течение 2023 г. и 630 тыс. (500–820 тыс.) человек погибли. Также, по данным UNAIDS заболеваемость снизилась с 2,8 млн. 2,3–2,6 млн.) человек в 2000 г. до 1,3 млн. (1–1,7 млн.) в 2023, а смертность — с 1,8 млн. (1,4–2,3 млн.) человек в год до 630 тыс. (500–820 тыс.).

Однако, несмотря на успехи в диагностике, профилактике и терапии, вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) остается одной из самых серьезных угроз глобальному здравоохранению. Для ВИЧ-1 характерна высокая скорость генетической изменчивости, что обусловлено ошибками обратной транскриптазы, рекомбинацией и действием белков семейства АРОВЕС. Такая изменчивость вируса приводит к возникновению генетических вариантов с различными биологическими свойствами, обуславливающими изменение клинических характеристик. В частности, ускользание от иммунного ответа и снижение эффективности антиретровирусных препаратов. Кроме того, генетическому разнообразию ВИЧ-1 присущи региональные особенности: различия в уровне заболеваемости, путях распространения вируса и доступности медицинских услуг создают уникальные условия для каждой страны. В некоторых регионах мира, особенно в странах с ограниченными ресурсами, часто встречаются случаи неэффективности стандартной терапии, что значительно снижает степень противодействия ВИЧ-инфекции. Очевидно, что в условиях глобализации и миграции населения, вопросы профилактики и лечения ВИЧ-1 стоят особенно остро. Общая, глобальная картина распространения и разнообразия ВИЧ-1 складывается из исследований на уровне стран и регионов.

Таким образом, исследование генетического разнообразия ВИЧ-1 и лекарственной устойчивости является не только научной необходимостью, но и практической задачей, решение которой может существенно повлиять на эффективность антиретровирусной терапии. В перспективе, массовое и своевременное выявление хотя бы известных мутаций, ассоциированных с развитием лекарственной устойчивости ВИЧ-1, приведет улучшению эпидемиологической обстановки.

ВИЧ-инфекция относится к социально значимым хроническим инфекционным заболеваниям наряду с туберкулезом, а также хроническими вирусными гепатитами В и С. Высокая социальная значимость хронических инфекционных заболеваний определяется их значительной распространенностью среди населения и серьезными социально-экономическими последствиями. Согласно государственному докладу Федеральной службы

по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2023 г. прямые медицинские затраты бюджета на борьбу с этими тремя хроническими инфекционными болезнями в 2023 г. по оценкам составили 200,9 млрд руб. Суммарно экономическое бремя ВИЧ-инфекции в 2023 г. в Российской Федерации можно оценить в 255,4 млрд руб. Важно отметить, что предупреждение распространения ВИЧ-инфекции является одной из важнейших задач, стоящих перед системой здравоохранения Российской Федерации, что закреплено в Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года.

Согласно оценке динамики распространения геновариантов ВИЧ в 2023 г. в РФ продолжал доминировать суб-субтип А6 ВИЧ-1 (80,7 %), встречались также субтип В (6,5 %) и циркулирующие рекомбинантные формы CRF63_02A6 (5,6 %), CRF02_AG (4,6 %), CRF03_AB (1,0 %), был выявлен субтип G (0,9 %), а также более 10 других вариантов ВИЧ-1, том числе впервые выявленные в России CRF157_A6C и CRF06_crx, что, согласно докладу Роспотребнадзора, указывает как на формирование рекомбинантных форм вируса, так и на продолжающиеся завозы ВИЧ из-за рубежа.

По данным Российской базы данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам, в 2021–2023 гг. резистентность выявлялась у 12,8 % пациентов без опыта антиретровирусной терапии, что обусловлено не полным подавлением репликации ВИЧ у части находящихся на лечении пациентов и ведет к селекции и распространению резистентных штаммов. У 10,0 % пациентов обнаруживалась резистентность к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (далее – ННИОТ), у 2,1 % пациентов к препаратам класса ингибиторов протеазы (далее – ИП) и у 1,9 % пациентов к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (далее – НИОТ). Среди пациентов с неэффективной АРТ 60,6 % имели лекарственную устойчивость ВИЧ (49,4 % к препаратам класса НИОТ, 47,3 % к препаратам класса ННИОТ и 6,4 % к препаратам класса ИП).

В целом, заболеваемость ВИЧ-инфекцией в РФ в последние годы имеет тенденцию к снижению. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в 2023 г. составила 40,04 человек на 100 тыс. населения, что на 7,5 % ниже, чем в 2022 г. и 23,5 % ниже среднемноголетнего показателя (СМП) за предшествующий период, исключая 2020 и 2021 гг. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в регионах Сибири, Урала и Приволжья. Показатели заболеваемости превысили средний уровень по стране в 34 субъектах Российской Федерации в 2023 г. Пораженность ВИЧ-инфекцией на 31 декабря 2023 г. составила 817,6 человек на 100 тыс. населения России. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией, превышающий среднее значение по стране, имели 24 субъекта Российской Федерации, в этих регионах к концу 2023 г. проживало более трети (35,8 %) всего населения страны, в них же было зарегистрировано 51,9 % новых выявленных случаев ВИЧ-инфекции.

В Красноярском крае пораженность ВИЧ-1 составила 1325,2 человек на 100 тыс. населения. По этому показателю Красноярский край находится на 10 месте среди регионов РФ. Однако по показателю заболеваемости в 2023 г. (80,5 человек на 100 тыс. населения) этот регион находится на втором месте, уступая только Чукотскому автономной округу. При этом, в 2023 г. в Красноярском крае уровень заболеваемости упал относительно среднемноголетнего показателя (2011-2019, 2022 г.) на 21,8%, что указывает на успехи в профилактике и лечении ВИЧ-инфекции в регионе. Но, как я уже упоминал выше – генетическая изменчивость ВИЧ-1 в условиях антиретровирусной терапии может приводить к появлению вариантов вируса со сниженной чувствительностью к химиопрепаратам. Это повышает важность исследования

актуальных, циркулирующих вариантов ВИЧ-1 на предмет наличия биологически значимых мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к терапии.

Автор обоснованно подчеркивает, что генетическое разнообразие ВИЧ-1, включая появление рекомбинантных форм и мутаций, обуславливающих возникновение лекарственной устойчивости, требует постоянного мониторинга. Таким образом, данное исследование направлено на глубокое понимание генетического разнообразия ВИЧ-1 и последствий его распространения, что позволит выработать более эффективные стратегии борьбы с этой инфекцией. В связи с изложенным, представленное Ладой Владимировной диссертационное исследование, цель которого заключалась в изучении молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-1, циркулирующих на территории Красноярского края, представляется крайне актуальным, а также имеет фундаментальное и прикладное значение (является особенно значимым в первую очередь для локальной системы здравоохранения).

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Ладой Владимировной в ее работе использовался комплексный подход с применением широкого спектра экспериментальных и аналитических подходов, включая статистическую обработку полученных результатов.

Научные положения, рекомендации, выводы и заключение, сформулированные в диссертации, обоснованы объемом и логичностью проведенных исследований, использованием актуальных молекулярно-биологических и биоинформационных методов исследования на современном оборудовании. Полученные результаты подвергнуты адекватной статистической обработке. Основные положения, выносимые на защиту, и выводы логично следуют из поставленных автором задач и полученных результатов. Результаты исследования Лады Владимировны получили экспертную оценку специалистов и были допущены к публикации в высокорейтинговых рецензируемых журналах.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационного исследования Максименко Л.В. не вызывает сомнений. В первую очередь новизна формируется за счет проведения исследования в конкретном регионе РФ. Автором представлены результаты многолетнего (6,6 лет, 2017-2024 г.) молекулярно-генетического исследования генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Красноярском крае. Получены новые, актуальные данные о генетическом разнообразии ВИЧ-1 в одном из регионов РФ, который, по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, характеризуется высоким уровнем заболеваемости.

Обнаружены и охарактеризованы впервые выявленные CRF133_A6B и CRF147_A6B ВИЧ-1. Этот результат дополняет ранее представленные в докладах Роспотребнадзора о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации данные об обнаруженных в России CRF.

Для генетических вариантов ВИЧ-1, выявленных в результате диссертационного исследования, с использованием Стэнфордской базы данных по лекарственной устойчивости ВИЧ выполнен поиск мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к действию АРВП.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.

Работа Максименко Л.В. представляет собой самостоятельный законченный научный труд. Исходя из того, что молекулярно-эпидемиологические характеристики ВИЧ-1 имеют региональные особенности (в т.ч. на уровне стран), представленные автором данные о генетическом разнообразии, в том числе о выявлении новых рекомбинантных форм ВИЧ-1 в Красноярском крае весомый вклад в общее понимание развития эпидемии ВИЧ-инфекции не только в России, но и в мире.

Депонирование нуклеотидных последовательностей в международную базу данных GenBank также имеет практическое значение, дополняя имеющийся массив данных о генетическом разнообразии ВИЧ-1. Мировым научным сообществом эти данные могут быть использованы для масштабного исследования особенностей изменчивости вируса.

С практической точки зрения наиболее важным представляется анализ мутаций, обуславливающих снижение чувствительности циркулирующих в Красноярском крае вариантов ВИЧ-1 к антиретровирусной терапии. Полученные результаты уже позволили локально, в регионе, действовать «здесь и сейчас»: гибко менять схемы приема АРВП, а также, по возможности, включать этап оценки лекарственной устойчивости вируса перед планированием лечения.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах.

Полученные Максименко Л.В. результаты были неоднократно представлены научной общественности в форме устных докладов на международных научных конференциях. С участием автора по теме диссертационного исследования опубликовано 14 тезисов и 4 статьи в журналах, индексируемых в базах РИНЦ, Web of Science и Scopus.

Высокий уровень проведенных исследований и полученных результатов подтверждается метриками журналов, в которых они были опубликованы: квартили Q1 и Q2, импакт-фактор 2,6 – 14,3. При этом, в двух наиболее рейтинговых публикациях (Q1, импакт-фактор 14,3) Лада Владимировна – первый автор.

В целом, автореферат и опубликованные работы в достаточной мере отражают содержание диссертации, поставленные цели и задачи, полученные результаты.

Структура и оформление работы.

Диссертационная работа оформлена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов и их обсуждения, заключения (включает в себя также рекомендации по практическому использованию), перечня использованных сокращений, а также выводов и списка литературы. Работа изложена на 202 страницах, содержит 19 таблиц и 32 рисунка. Библиографический список включает 279 источников, из которых 32 – русскоязычные.

В разделе «Введение» Лада Владимировна обосновала актуальность исследования, сформулировала цель и задачи работы, ее научную новизну, теоретическую и практическую значимость, а также представила основные положения, выносимые на защиту. Также автором кратко описаны методология и методы исследования, охарактеризованы объем и общая структура диссертации, приведены данные о степени достоверности и апробации результатов

исследования, а также их представлению в виде публикаций. Кроме того, автором описан личный вклад в исследование и выражена благодарность коллегам. Указано, что диссертация соответствует паспорту научной специальности 1.5.10 «Вирусология» по пунктам 4, 8 и 10.

В главе «Обзор литературы» автором дан обстоятельный анализ литературных данных по теме исследования. Глава соответствует тематике диссертационной работы и содержит общую информацию о ВИЧ-1 (классификация, структура вириона, жизненный цикл), механизмах изменчивости и резистентности вируса к лекарственным препаратам. Кроме того, охарактеризована эпидемиологическая ситуация в России и мире.

Глава «Материалы и методы» содержит обширный перечень использованных автором экспериментальных и аналитических методов исследования. Многообразие использованных Ладой Владимировной методов характеризует ее как квалифицированного научного сотрудника, а выполненную ею научную работу — как объемное и многогранное исследование, выполненное на высоком методическом уровне с использованием современных методов и подходов.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из трех основных разделов, посвященных, соответственно, клинико-эпидемиологической характеристике 800 ВИЧ-инфицированных лиц, анализу генетического разнообразия ВИЧ-1 в Красноярской крае и выявлению известных мутаций, обуславливающих возникновение лекарственной устойчивости ВИЧ-1.

В главе «Обсуждение результатов» автор суммирует и структурирует полученные результаты. Помимо обсуждения результатов и их сопоставления с известными литературными данными Лада Владимировна затрагивает и методологические аспекты исследования генетического разнообразия и лекарственной устойчивости ВИЧ-1. В частности, приводит обоснование целесообразности использования высокопроизводительного секвенирования вместо секвенирования методом Сэнгера. Кроме того, автор обсуждает эпидемиологические характеристики выявленных в ходе работы генетических вариантов ВИЧ-1 и их влияние на генетическое разнообразие вируса.

В разделе «Заключение» автор кратко резюмирует раздел «Обсуждение результатов» и предлагает рекомендации для более эффективного противодействия ВИЧ-инфекции в Красноярском крае.

Выводы диссертации четко сформулированы, обоснованы, соответствуют поставленным задачам и достаточно полно отражают результаты, полученные автором.

Аннотация диссертации достаточно полно и адекватно отражает ее основные положения и содержание. В ней дана общая характеристика работы, описаны методы исследования и основные результаты, из которых следуют выводы.

В целом, диссертация соответствует специальности, по которой она представлена к защите, написана ясно и логично, а ее оформление отвечает существующим требованиям.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Результаты и выводы, представленные Максименко Л.В., могут быть интегрированы в дальнейшие работы по изучению генетического разнообразия и изменчивости ВИЧ-1. Нуклеотидные последовательности, размещенные в базе данных GenBank, могут быть использованы на аналитических этапах исследований не только в России, но и в мире.

Основываясь на полученных автором результатах, можно заключить, что целесообразно осуществлять регулярную оценку генетического разнообразия ВИЧ-1, а также, на основе анализа мутаций, оценивать прогнозируемую лекарственную устойчивость перед назначением антиретровирусной терапии.

Вопросы и замечания к диссертационной работе

Работа однозначно оценивается положительно. Присутствие в тексте диссертации незначительного количества опечаток, орфографических и синтаксических ошибок, естественно, никоим образом не ставит под сомнение научную ценность и практическую значимость работы.

Однако, есть несколько вопросов и комментариев:

1) Стр. 136. Автор указывает, что для сравнительной оценки распространенности мутаций лекарственной устойчивости выборка ВИЧ-инфицированных лиц была поделена на две части: до 2019 г. и после. Почему именно 2019 г.?

Автор приводит данные о разнице в путях передачи ВИЧ-1 в этих двух группах (до 2019 г. и после). Если предположить, что причиной разделения на две группы послужило именно это, то, возможно, имеет смысл рассматривать корреляцию между путями передачи и наличием замен лекарственной устойчивости. Если же цель в анализе лекарственной устойчивости в динамике, то, возможно стоило проводить анализ «по годам»? К тому же, возникает вопрос: могло ли инфицирование произойти «до 2019 года», а диагностика — после?

2) Насколько корректно использовать формулировки «анализ лекарственной устойчивости» и «анализ мутаций лекарственной устойчивости» в главах 2 и 3 соответственно, если этот анализ заключается не в экспериментальной оценке эффективности АРВП, а исключительно в поиске известных мутаций в геноме вируса *in silico*.

3) Стр. 87. Автор указывает, что для 455 вариантов ВИЧ-1 фрагмент IN не был амплифицирован, по причине того, что на территории Красноярского края назначение ИИ в схемах АРТ ограничено. Учитывая, например, возможность заносов ВИЧ-1 не только из других регионов РФ, но и из других стран, насколько оправдан отказ от секвенирования IN на основании редкого использования ИИ в Красноярском крае?

4) Хотелось бы увидеть более акцентированное сравнение полученных результатов с данными, полученными в других регионах РФ.

5) Использование расширенных названий ВИЧ-1 на филогенетических деревьях (с указанием страны/региона) значительно упростило бы их восприятие.

Заключение

Диссертационная работа Максименко Лады Владимировны «Молекулярно-генетический анализ современной популяции ВИЧ-1 в Красноярском крае», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой автором приведены результаты изучения молекулярно-генетических особенностей ВИЧ-1, циркулирующих на территории Красноярского края в течение 6,6 лет (2017-2024).

Диссертация и автореферат полностью соответствуют критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор, Максименко Лада Владимировна, несомненно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

Официальный оппонент: старший научный сотрудник
ФГБУ «Федеральный исследовательский центр
фундаментальной и трансляционной медицины»,
Научно-исследовательский институт вирусологии,
e-mail: sobolev.riov@yandex.ru
Тел. +7 961-228-42-78
кандидат биологических наук



Соболев Иван Андреевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный
исследовательский центра фундаментальной и трансляционной медицины»,
г. Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, д. 2
телефон/факс приемной: +7(383)333-64-56.

Личную подпись Соболева И.А. заверяю
вед. специалист отдела кадров ФИЦ ФТМ
"20" мая 2025 г. подпись Е.Б. Венедиктова

