

Отзыв официального оппонента
доктора медицинских наук Ковеленова Алексея Юрьевича на
диссертацию Щемелева Александра Николаевича «Характеристика
лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территориях с различающейся
генетической структурой вирусной популяции», представленную на
соискание учёной степени кандидата биологических наук по
специальностям 1.5.10 вирусология, 3.3.8 Клиническая лабораторная
диагностика

Актуальность темы выполненной работы

Интерес к представленной в диссертационной работе проблеме связан с тем, что по состоянию на 2023 год в мире зарегистрированы порядка 40 миллионов человек, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Вирусы, ответственные за эту глобальную пандемию, распространяющуюся из Центральной Африки, принадлежат к девяти филогенетически различным субтипам (AD, FN, J и K), нуклеотидные последовательности которых отличаются друг от друга на 25-35%, суб-субтипам (A1, A2, F1 и F2), отличие между которыми составляет 15-20%. Существующие геноварианты могут рекомбинировать, приводя к появлению новых форм, классифицируемых как циркулирующие рекомбинантные формы (CRF) и уникальные рекомбинантные формы (URFs). Распределение субтипов / суб-субтипов ВИЧ в мире неоднородно и варьирует в зависимости от географического региона. В Восточной Европе и Центральной Азии, включая страны, ранее входившие в состав СССР, более 50% инфекций ВИЧ вызваны субтипом А с заметным вкладом субтипа В и CRF.

В последние десятилетия ежегодное число новых случаев инфицирования среди взрослого населения в мире оставалось практически неизменным. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии остается напряженной. Несмотря на снижение количества новых случаев инфекции в Российской Федерации, кумулятивное количество пациентов продолжает нарастать, что является существенным экономическим бременем для страны.

Первые случаи ВИЧ-инфекции в Российской Федерации начались среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), а выявляемые при этом изоляты характеризовались как сравнительно однородные варианты суб-субтипа А1, отличающегося от других вариантов субтипа А, имеющих, впрочем, низкую распространенность в мире. Впоследствии данный геновариант ВИЧ получил обозначение IDU-A (от Injecting Drug Users) или AFSU в соответствии с географическим ареалом (от former Soviet Union

countries), а несколько лет назад при пересмотре номенклатуры этот уникальный вирус выделили в отдельный суб-субтип ВИЧ А6. Второй геновариант ВИЧ, получивший распространение в этом регионе после эпидемий, суб-субтип В, обозначаемый как IDU-В или BFSU и относящийся к монофилетической кладе, также отличается от последовательностей субтипа В, циркулирующих в Западной Европе.

С изменением доминирующего пути передачи ВИЧ в России с наркотического на половой соотношение субтипов ВИЧ также изменилось. Общая доля суб-субтипов не-А6 увеличилась с 7% в 2000 году до 10–20% в 2010 году, случаи инфекций, вызванных суб-субтипом А6, снизились с 91,75% в 2000–2001 годах до 70,55% в 2014–2015 годах при одновременном росте распространенности субтипов В, С и CRFs. Вирус субтипа В (7,9%) - наиболее часто выявляемый вариант ВИЧ не-А6, за которым примерно в 7,01% случаев следует AG-рекомбинант, далее субтип G (1,3%) и субтип С (1,06%). Несмотря на современную распространенность на территории РФ иных субтипов ВИЧ, а также рекомбинантных форм вируса, частота встречаемости суб-субтипа А6 в стране все еще превышает 70%, а в некоторых регионах достигает 90%.

Введение высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), главной целью которой является подавление репликации вируса, значительно улучшает прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов, снижает смертность и количество осложнений, связанных с ВИЧ, увеличивает выживаемость пациентов. Правильное использование препаратов фактически превратило неизбежно смертельное заболевание в хроническое состояние, поддающееся лечению путем подавления вирусной нагрузки до неопределяемых уровней и обеспечения постоянного увеличения количества CD4 + Т-лимфоцитов.

Однако несмотря на резкое улучшение показателей продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией после введения АРВТ, лекарственная резистентность вируса остается серьезной угрозой устойчивому воздействию антиретровирусных препаратов во всем мире. Высокая скорость эволюции вируса, его молекулярно-генетическая изменчивость, являющаяся результатом большого числа ошибок при репликации вируса, высоких темпов мутации и рекомбинации фермента обратной транскриптазы, а также неравномерность скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ, приводят к накоплению с течением времени мутаций лекарственной устойчивости. А такие факторы как низкая приверженность терапии, характерная для ПИН и их половых партнеров, отсутствие контроля за уровнем вирусной нагрузки в периферической крови,

безосновательное изменение схемы терапии увеличивают риск развития резистентности вируса к лекарственным средствам.

Таким образом, диссертационное исследование, направленное на молекулярно-эпидемиологический анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в регионах с различной эпидемиологической историей и отличающейся генетической структурой вирусной популяции, а также оценка распространенности и профиля мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРТ у пациентов, столкнувшихся с вирусологической неэффективностью лечения и не имеющих опыта лечения, является несомненно актуальным и своевременным.

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

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждается детальным теоретическим анализом проблемы, достаточным объемом исследований, включающим клинико-лабораторные исследования 3 011 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.

Новизна данной диссертационной работы не вызывает сомнений. Крупномасштабное исследование автором генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территориях Северо-Западного федерального округа и Гвинейской республики, и лекарственной устойчивости вируса, позволили по-новому взглянуть на проблему распространения штаммов с мутациями лекарственной устойчивости в том или ином регионе с течением времени, по мере изменения характера эпидемического процесса, в разных возрастных категориях, разных группах населения, включая уязвимые группы.

Оценка характера резистентности ВИЧ-1 в целом и по классам лекарственных препаратов у пациентов, испытавших неуспех АРТ на базе анализа массива данных, а также определение наиболее распространенных мутаций, крайне интересны и важны для вирусологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, эпидемиологов, инфекционистов.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

Описанное автором многообразие субтипов ВИЧ-1, циркулирующих на территориях Северо-Западного федерального округа и Гвинейской республики, включая уникальные рекомбинантные формы вируса, существенно дополняют имеющиеся на сегодняшний день представления о развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах с различной историей развития эпидемии ВИЧ.

Несомненную практическую значимость имеет депонирование проанализированных нуклеотидных последовательностей, исследованных образцов в международную базу GenBank, а также созданная и зарегистрированная база данных пациентов, которым проводили генотипирование с целью анализа лекарственной устойчивости ВИЧ-1, позволяющая оптимизировать работу с массивом данных о пациентах, проходящих обследование, и о выявленных вариантах ВИЧ, обладающих лекарственной устойчивостью. Кроме того, разработанный инструмент позволит расширить возможности референсных центров в проведении молекулярно-эпидемиологического расследования случаев заражения ВИЧ-инфекции.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

Материалы диссертации доложены на 18 научно-практических конференциях различного уровня, в том числе международных и зарубежных, а также отражены в 49 печатной работе, 9 из которых представлены в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования научных результатов диссертации.

Автореферат и опубликованные работы в полной мере отражают содержание диссертации, поставленные цели и задачи.

Структура и оформление работы

Диссертация оформлена в традиционном стиле, изложена на 138 страницах текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 193 источника, в том числе 61 отечественный и 132 зарубежных. Текст содержит 12 таблиц и 26 рисунков.

Во введении представлено обоснование актуальности выбранной темы диссертационной работы, определены цель и вытекающие из нее задачи, представлена научная новизна, теоретическая и практическая значимость.

Обзор литературы посвящен подробному изложению современных представлений о вирусе иммунодефицита человека, включая строение его генома, генетическое разнообразие, жизненный цикл вируса, эпидемиологическую ситуацию в мире и возможности антиретровирусной терапии.

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов, использованных для выполнения исследования. Для достижения цели и решения задач исследования были использованы биологические образцы, полученные от 3 011 ВИЧ-инфицированных пациентов из нескольких подгрупп: пациенты из Северо-Западного федерального округа, имевшие опыт неэффективной терапии и не получавшие антиретровирусные препараты, а также условно-здоровые пациенты Гвинейской Республики, среди которых производилось выявление и дальнейшее исследование ВИЧ. Подробно описаны использованные в ходе работы молекулярно-биологические методы, а также биоинформатические и статистические методы, примененные для обработки полученных данных.

Собственные результаты исследований представлены в трех главах: первая посвящена молекулярно-генетической характеристике штаммов ВИЧ, полученных от пациентов с неэффективной антиретровирусной терапией, вторая – результатам исследования штаммов ВИЧ, полученных от пациентов без опыта лечения, третья глава посвящена разработке баз данных для работы с информацией о вариантах ВИЧ, обладающих лекарственной устойчивостью.

В шестой главе, обсуждении, автором суммируются основные результаты диссертационной работы, проводится обсуждение и сравнение полученных данных и результатов их разностороннего анализа.

Работа завершается шестью выводами, отражающими суть полученных сведений и логично вытекающих из результатов работы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

В результате данного диссертационного исследования были получены сведения о молекулярно-генетических особенностях штаммах ВИЧ, как характерных для территории Российской Федерации, так и редко встречающиеся в нашей стране. Эти сведения должны быть учтены при молекулярно-эпидемиологическом анализе распространения ВИЧ-инфекции.

Кроме того, разработанные и зарегистрированные в результате базы данных могут быть использованы в рутинной работе территориальных центров по борьбе со СПИД для упрощения взаимодействия между лечащими врачами и лабораториями, выполняющими исследования по выявлению мутаций лекарственной устойчивости. Сведения, накапливающиеся в данных базах, могут быть применены при проведении эпидемиологических расследованиях случаев инфицирования ВИЧ.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы Щемелева Александра Николаевича не имею.

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

1. С какой частотой отмечается выявление первичной резистентности ВИЧ в нашем регионе и каковы тенденции изменений этого показателя за последние годы?

2. Имело ли значение количество используемых схем антиретровирусной терапии, сроки начала терапии с момента инфицирования и продолжительность терапии для развития мутаций лекарственной устойчивости?

3. Можете ли вы быть уверены, что в обследованной группе мутации развивались под воздействием АРТ или существует вероятность заражения пациентов «мутантным» вариантом вируса?

Заключение.

Диссертация Щемелева Александра Николаевича, выполненная под руководством кандидата биологических наук Останковой Юлии Владимировны и доктора биологических наук Семенова Александра Владимировича, на тему «Характеристика лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территориях с различающейся генетической структурой вирусной популяции», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10 вирусология, 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи по установлению распространенности молекулярно-генетической вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территориях с различной историей развития эпидемии и отличающейся генетической структурой вирусной популяции, включающей генотипический анализ и анализ мутаций лекарственной

устойчивости, что имеет существенное значение как для вирусологии, так и для клинической лабораторной диагностики.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости и объему проведенных исследований диссертационная работа Щемелева А.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г., № 426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г., № 1690 от 26.09.2022 г., № 101 от 26.01.2023 г.), а соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.5.10 вирусология и 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

Главный врач ГБУЗ ЛО "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями"



Ковеленов А.Ю.

Адрес: 191124, Санкт-Петербург, ул. Красного Текстильщика 10-12, строение 11

Тел. +7 (911) 250-28-79

Email: lenoblspid@lenoblspid.ru

Подпись главного врача "Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями" Ковеленова Алексея Юрьевича заверяю

Начальник отдела кадров ГБУЗ ЛО Центр СПИД

Т.В.Черная

« 7 » марта 2024 г.