

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Киреева Дмитрия Евгеньевича на тему «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

В настоящее время ВИЧ-инфекция остается значимой проблемой общественного здравоохранения во всем мире, требующей постоянного совершенствования подходов к профилактике, диагностике и лечению. В Российской Федерации борьба с ВИЧ-инфекцией является приоритетным направлением государственной политики в сфере здравоохранения. Несмотря на определенные успехи в снижении заболеваемости и увеличении охвата антиретровирусной терапией, ВИЧ-инфекция продолжает оказывать существенное влияние на социально-экономическое развитие страны, обуславливая значительные прямые и косвенные экономические затраты. В связи с этим разработка и внедрение новых, более эффективных методов эпидемиологического надзора, позволяющих оперативно отслеживать динамику распространения инфекции и выявлять ключевые факторы риска, представляется важной задачей. В частности, перспективным направлением является применение биоинформатических методов анализа генетических данных вируса в сочетании с клинико-эпидемиологическими данными пациентов. В то время как в развитых странах данный подход уже доказал свою эффективность, в Российской Федерации он пока не получил широкого распространения, что обуславливает актуальность разработки и внедрения молекулярно-генетических подходов в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

В рамках выполнения диссертационной работы автор разработал комплекс подходов с использованием биоинформатических методов анализа, которые позволят усовершенствовать эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией с точки зрения его точности и эффективности. В результате проведения работы были впервые определены количественные критерии генетического родства вариантов ВИЧ-1, позволяющие объективно на основе молекулярно-генетических методов оценивать наличие эпидемиологических связей между пациентами. Определена скорость генетической дивергенции вирусов от эпидемиологически связанных лиц: 0,41% в год для консервативной области генома (PR-RT) и 1,99% в год для вариабельной области (V3 петля gp120).

Продемонстрирована практическая значимость внедрения в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией таких методов как филогенетический и кластерный анализ. Так, результаты анализа молекулярных кластеров продемонстрировали недооцененный вклад полового пути передачи ВИЧ-1 среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ). Данное наблюдение подчеркивает необходимость совершенствования системы эпидемиологического мониторинга и сбора данных о путях передачи ВИЧ-инфекции.

Представлена разработка диагностических систем и электронных баз данных для получения нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 и их дальнейшего сбора и анализа совместно с эпидемиологической информацией, получаемой от пациентов. В рамках диссертационного исследования были разработаны и зарегистрированы в качестве медицинских изделий для диагностики *in vitro* наборы

реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» и «АмплиСенс HIV-Resist-NGS», и базы данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (Российская и для стран ВЕЦА). Это позволило провести комплексную оценку генетического разнообразия и лекарственной устойчивости в динамике за весь период наблюдения: было отмечено значимое увеличение распространенности лекарственной устойчивости (ЛУ) к ингибиторам протеазы и обратной транскриптазы, вместе с тем, распространенность резистентности к ингибиторам интегразы оставалась относительно низкой и составила 0,28%; одновременно, выявлены изменения в структуре генетического разнообразия ВИЧ-1, характеризующиеся увеличением доли не-А6 вариантов. Полученные данные подчеркивают актуальность комплексного мониторинга ЛУ и генетического разнообразия ВИЧ-1 для оптимизации стратегий борьбы с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и разработки научно обоснованных рекомендаций по терапии.

Автореферат дает полное представление о структуре и содержании диссертационной работы, ее актуальности, новизне, практической и теоретической значимости, методологии исследования. Исходя из представленных в автореферате данных, проведенное исследование имеет завершённый вид, автором успешно решены поставленные задачи, обоснованность и достоверность результатов определяются достаточным объемом выборки (7164 нуклеотидная последовательность), использованием современных эпидемиологических, молекулярно-генетических, биоинформатических и статистических методов. Основные результаты, представленные в диссертационной работе, опубликованы в 36 научных работах, в т.ч. в 18-и научных работах, включенных в Перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Автореферат написан грамотным языком, четко и логично структурирован и хорошо иллюстрирован. К незначительным недостаткам работы можно отнести небольшое количество грамматических ошибок и незначительные неточности изложения и оформления (например, отсутствие легенды на Рис. 7). Так же хотелось бы задать автору несколько вопросов по содержанию работы и результатам, а именно:

1) При проведении диссертационного исследования была собрана выборка, содержащая 4812 пациентов с ВИЧ-инфекцией. В работе на Рисунке 2 представлена динамика количества полученных нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 от этих пациентов в зависимости от периода забора крови. Сравнивали ли Вы данную динамику в зависимости от даты постановки диагноза «ВИЧ-инфекция»? Насколько дата сбора крови для исследования «отстает» от предполагаемой и/или официальной даты инфицирования? И насколько это может оказывать влияние при определении генетического варианта вируса с течением времени?

2) Чем объясняется статистически значимая высокая распространенность мутаций ЛУ ВИЧ-1 для генетического варианта CRF63_02A6?

Отмеченные незначительные недостатки работы никак не умаляют ее практической и теоретической значимости, а диссертация Киреева Дмитрия Евгеньевича «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. – «Эпидемиология», является законченной научно-квалификационной работой.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым 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., № 1786 от 26 октября 2023 г., № 62 от 25 января 2024 г. и № 1382 от 16 октября 2024 г., с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2025), а ее автор Киреев Д.Е. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.) необходимых для работы диссертационного совета 64.1.010.01.

Гущин Владимир Алексеевич,

доктор биологических наук

Руководитель отдела эпидемиологии,

Заведующий лабораторией механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов
ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России

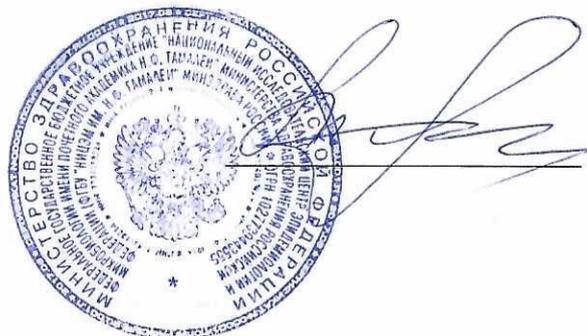
Подпись д.б.н. Гущина В.А. заверяю:

Сысолятина Елена Владимировна

Ученый секретарь ученого совета

ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

кандидат биологических наук



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, г. Москва, ул Гамалеи, д.18. Тел.: +7 (499) 193-30-01, факс: +7 (499) 193-61-83, E-mail: info@gamaleya.org

« 8 » сентября 2025 г.