

Заключение комиссии диссертационного совета 64.1.010.01

в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по диссертации Киреева Дмитрия Евгеньевича «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология

Научный консультант — Покровский Вадим Валентинович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий специализированным научно-исследовательским отделом 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 человека.

Комиссия диссертационного совета отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция по совершенствованию эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации с применением молекулярно-генетических и биоинформатических методов;

предложены научно-практические подходы, обеспечивающие оптимизацию применения биоинформатических методов в ходе эпидемиологических расследований случаев инфицирования ВИЧ-1, предположительно связанных с оказанием медицинской помощи;

доказана эффективность применения электронных баз данных при проведении мониторинга за лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 и в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией;

введен алгоритм применения кластерного анализа нуклеотидных последовательностей в ходе проведения ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа.

Теоретическая значимость обоснована тем, что:

доказаны положения, свидетельствующие о возможности совершенствования эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией путем применения молекулярно-генетических и биоинформатических методов, позволяющих фундаментально изучить эпидемический процесс этой инфекции;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных и информативных методов исследования, включающий: эпидемиологический, молекулярно-биологический, биоинформатический методы, а также проведена статистическая обработка полученных результатов;

изложены тенденции, описывающие динамику заболеваемости ВИЧ-инфекцией в период с 1997 по 2022 гг. на территории Российской Федерации среди различных уязвимых групп и совокупного населения;

раскрыты особенности распространения эпидемии ВИЧ-инфекции с применением биоинформатических методов и установлено, что активность распространения ВИЧ-1 в группе лиц, парентерально употребляющих наркотики, с течением времени снижается, в то время как среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, этого не наблюдается, а также при снижении количества новых случаев ВИЧ-инфекции среди молодых людей возрастает доля людей среднего и старшего возраста;

изучена распространенность и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к препаратам классов нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы, а также проведена оценка клинико-эпидемиологических параметров, ассоциированных с резистентностью вируса;

проведена модернизация алгоритмов и подходов по применению биоинформатических методов в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией, включая случаи ВИЧ-инфекции, вызываемые лекарственно-устойчивыми вариантами вируса.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены в практическую деятельность методические рекомендации 3.1.5.0075/1-13. 3.1.5. «Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. ВИЧ-инфекции. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам. Методические рекомендации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 20.08.2013), методические указания 3.1.3342-16 «3.1. Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Методические указания» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.02.2016), методические рекомендации 3.1.0366-25 «Использование генотипирования и филогенетического анализа при проведении эпидемиологического расследования случаев ВИЧ-инфекции и гепатита С» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 19 февраля 2025 г.). Результаты исследования послужили материалом к добавлению разделов о необходимости сбора генетических данных (пункт 668) и применении филогенетического анализа (пункт 615) в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 года № 4). Итоги научной деятельности реализованы в разработке и совершенствовании баз данных: «База данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам» (№ 2020620803 от 19 мая 2020 г.), «База данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам в странах Восточной Европы и Центральной Азии» (№ 2023620937 от 21 марта 2023 г.). Результаты исследования применены в разработке и создании программ для

ЭВМ: «АмплиСенс Resist» (свидетельство о государственной регистрации № 2020610175 от 10 января 2020 г.), «Российская система агрегирования информации об устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам «RuHIV» (свидетельство о государственной регистрации № 2024617383 от 01 апреля 2024 г.), «Система агрегирования информации об устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам «ЕЕСАНIV» (свидетельство о государственной регистрации № 2023615805 от 20 марта 2023 г.). Результаты исследования реализованы в разработке и создании медицинских изделий: набор реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» (ПУ № ФСР 2008/02414 от 11 апреля 2012 года) для выявления мутаций ЛУ ВИЧ-1 в генах протеазы, обратной транскриптазы, интегразы, а также определения тропизма ВИЧ-1 методом классического секвенирования, набор реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-NGS» (ПУ № РЗН 2018/6940 от 16 марта 2018 года) для выявления мутаций ЛУ ВИЧ-1 в генах протеазы, обратной транскриптазы, интегразы, определения тропизма ВИЧ-1, а также определения всей кодирующей области генома вируса методом массового параллельного секвенирования. Полученные результаты научной деятельности внедрены в работу референс-центра по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Результаты диссертационной работы используются в лекционном материале сертификационных курсов «ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний» и «Методы лабораторной диагностики лекарственной устойчивости ВИЧ и определению тропизма ВИЧ на основе метода секвенирования», проводимых на базе учебного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

определены перспективы практического использования полученных результатов с целью совершенствования эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, , повышения охвата ВИЧ-инфицированных лиц исследованиями лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и сбора геномных данных о возбудителе;

созданы информационно-аналитические ресурсы – Российская база данных и база данных стран Восточной Европы и Центральной Азии, которые на основании данных резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам, позволяют осуществлять мониторинг лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и применяться в качестве инструментов в геномном эпидемиологическом надзоре;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией и разработан проект методических рекомендаций «Применение молекулярно-биологических и биоинформатических методов в рамках эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены в соответствии с действующими нормативно-методическими документами на сертифицированном оборудовании с применением эффективных диагностических средств и методов, адекватных поставленным задачам, основаны на данных эпидемиологических и лабораторных исследований;

теория построена на проверяемых данных лабораторных и эпидемиологических исследований, большом объеме материала (клинические образцы от 4812 пациентов, собранные в период с 2009 по 2022 гг.), а также на соответствии методической базы проведенных исследований принципам доказательной медицины;

идея базируется на анализе научных данных и обобщении передового опыта отечественных и зарубежных ученых, комплексной оценке результатов эпидемиологических, молекулярно-биологических, биоинформатических и лабораторных исследований;

использованы современные методики сбора и анализа информации, сравнения данных литературы, что свидетельствует о соответствии полученных диссертантом результатов, защищаемых научных положений и концепции современному уровню развития науки;

установлено качественное совпадение авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по тематике ВИЧ-инфекции;

использованы современные методики сбора и обработки исходной эпидемиологической и лабораторной информации, дизайн исследования соответствует поставленным задачам и отвечает существующим требованиям, что позволяет рассматривать представленные результаты, научные положения, выводы и рекомендации как обоснованные и достоверные.

Личный вклад соискателя заключается в разработке плана и дизайна исследования, проведения анализа публикаций и нормативных документов по теме, формулировке цели и задач работы. Автором разработаны и валидированы наборы реагентов для определения нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, подготовлена техническая документация. Автор непосредственно участвовал в разработке концепции и структуры электронных баз данных, а также их валидации; проводил секвенирование фрагментов генома ВИЧ-1 в части клинических образцов. Соискателем организован сбор клинического материала и клинико-эпидемиологической информации о пациентах, лично применены и сравнены между собой биоинформатические программы, проведен анализ результатов исследования и их статистическая обработка. Сформулированы выводы и разработаны рекомендации, подготовлены публикации результатов исследований.

Основные результаты по теме диссертационной работы опубликованы в 36 печатных работах, в том числе 18 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации. В рамках выполненной работы подготовлены двое методических рекомендаций, методические указания, внесены 2 раздела в СанПиН, получены 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 2 регистрационных удостоверения на медицинские изделия. Результаты диссертационного исследования представлены,

доложены и обсуждены на более чем 30 региональных, всероссийских и международных совещаниях, конференциях и конгрессах.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Основные положения, результаты и выводы полностью согласуются с современными представлениями об эпидемиологии ВИЧ-инфекции, особенностях развития эпидемического процесса и факторов риска.

Использование современных методологических подходов, статистическая обработка цифровых данных, объективность выбора в изложении концептуальных положений диссертации и правильная интерпретация научных результатов и выводов позволяют считать полученные результаты достоверными и обоснованными.

Комиссия диссертационного совета пришла к выводу о том, что диссертация Киреева Дмитрия Евгеньевича «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов» на соискание ученой степени доктора наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология представляет собой научную квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней ВАК Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата (доктора) медицинских наук.

Диссертация соответствует профилю диссертационного совета.

В качестве ведущей организации рекомендуется утвердить Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего

образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

В качестве официальных оппонентов предлагаются:

Захарова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель института дезинфектологии Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Троценко Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

30.05.2025г

Заключение подготовили:

Доктор медицинских наук

Доктор медицинских наук

Доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Шулакова

Т.Н. Ермак

А.В. Кравченко

Подпись Н.И. Шулаковой Т.Н. Ермак
А.В. Кравченко заверяю
Ученый секретарь Н.И. Шулакова
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора