

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника академии

по научной работе

доктор медицинских наук профессор

Е.Ивченко



2025 г.

Рег. № 4/16/158

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации о научной и практической значимости диссертации Киреева Дмитрия Евгеньевича на тему: «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

ВИЧ-инфекция остаётся одной из самых серьёзных проблем глобального здравоохранения. Эпидемия ВИЧ-инфекции оказывает значительное негативное влияние на общество, экономику и здравоохранение. С начала своего широкого распространения в 1980-х годах вирусом иммунодефицита было инфицировано более 85 миллионов человек, а более 40 миллионов человек умерли. Эпидемия ВИЧ-инфекции сокращает продолжительность жизни, снижает репродуктивный потенциал и производительность труда населения, увеличивает расходы на медицинскую помощь. При этом несмотря на возрастающее финансирование и некоторое снижение заболеваемости поражённость ВИЧ-инфекцией во многих регионах мира, включая Российскую Федерацию, возрастает.

Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией осложнен в связи с неспецифическими клиническими проявлениями в период острой стадии болезни, длительным бессимптомным носительством и стигматизацией заболевания. В 2022-м году около 14% от общего числа инфицированных ВИЧ не знали о своём статусе. А среди тех, кому был поставлен диагноз, 24% не принимали антиретровирусные препараты. Эти данные указывают на ограничения существующей системы эпидемиологического надзора.

В то же время за последние десятилетия значительное развитие получили методы секвенирования, а также биоинформатические методы анализа. С их помощью стало возможным более глубокое изучение особенностей развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Раннее выявление очагов заболевания, уточнение путей передачи возбудителя, оценка уровня лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и другие задачи могут быть в настоящее время решены с помощью современных технологий.

В связи с вышеизложенным актуальность представленной диссертационной работы, направленной на совершенствование системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией путём использования методов биоинформатического анализа, не вызывает сомнения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате выполненного исследования впервые получена информация о 7164 уникальных нуклеотидных последовательностях ВИЧ-1 и определены особенности циркуляции вируса в Российской Федерации. Получены новые данные об уровне и структуре лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в стране. Доказано, что на современном этапе (2020-2022 гг.) происходит достоверный рост резистентности ВИЧ-1 к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Автором исследования впервые определены количественные критерии генетического сходства вариантов ВИЧ-1, позволяющие оценить вероятность эпидемиологической связи между ВИЧ-инфицированными лицами с учетом

предполагаемого времени инфицирования. Получены данные о приблизительном периоде времени и странах, откуда происходили заносы редких для России генетических вариантов ВИЧ-1. С помощью анализа молекулярных кластеров вируса показано в каких уязвимых группах населения происходит наиболее активная передача вируса.

Значимость полученных соискателем результатов для практической деятельности

Результаты исследования имеют высокую значимость, как для науки, так и для практического здравоохранения. В ходе выполнения работы были зарегистрированы в качестве медицинских изделий наборы реагентов для определения лекарственной устойчивости ВИЧ-1 с помощью различных методов секвенирования, разработано и запатентовано программное обеспечение, позволяющее осуществлять работу с нуклеотидными последовательностями вируса иммунодефицита. Филогенетический анализ в стандартизированном виде применён для расследования внутрибольничных очагов заболевания. Автором определён уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1, что позволяет оптимизировать закупки антиретровирусных препаратов и повысить эффективность лечения ВИЧ-инфекции. Разработаны базы данных, которые обеспечивают возможность применения биоинформатических методов анализа в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа Киреева Д.Е. состоит из введения, 10 глав (обзора литературы; главы, описывающей материалы и методы исследования; 8 глав собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, терминов и определений, списка литературы и 8 приложений. Работа изложена на 277 страницах и иллюстрирована 27 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 250 источников, в том числе 65 отечественных и 185 зарубежных.

Обзор литературы включает данные, характеризующие развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации, анализ генетической и лекарственной устойчивости, современных лабораторных подходов и методик секвенирования ВИЧ-1, применения биоинформатических методов в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Во второй главе «Материалы и методы» подробно представлены материалы, их количество и методы исследования по направлениям.

В третьей главе представлены результаты анализа действующей системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в России, проведённого с целью определения целесообразности внедрения и применения в данной системе биоинформатических методов.

Четвертая глава содержит описание процесса разработки, характеристик и принципов использования новых наборов реагентов для получения нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, которые позволили секвенировать более обширные области генома вируса различными способами.

В пятой главе описан процесс создания электронных баз данных для сбора, хранения и анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 и информации о ВИЧ-инфицированных пациентах и результаты их практического применения в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации.

В шестой главе описаны результаты применения биоинформатических методов в ходе эпидемиологических расследований случаев инфицирования ВИЧ-1, предположительно связанных с оказанием медицинской помощи.

В седьмой главе представлены результаты анализа выявления резистентных вариантов ВИЧ-1 и оценки динамики лекарственной устойчивости вируса на территории Российской Федерации. Показана распространённость мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1, важных с точки зрения эпидемиологического надзора, к препаратам классов ингибиторы протеазы и обратной транскриптазы среди пациентов без опыта

терапии, описана лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к препаратам класса ингибиторы интегразы.

Восьмая глава содержит результаты эпидемиологического анализа разнообразия генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Российской Федерации.

В девятой главе представлены результаты оценки развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в центральном федеральном округе с помощью кластерного анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 и сопутствующей информации о пациентах. Показаны результаты применения биоинформатических методов при изучении особенностей распространения эпидемии ВИЧ-инфекции, а также кластерного анализа нуклеотидных последовательностей в ходе ретроспективного и оперативного эпидемиологического анализа.

Десятая глава посвящена непосредственно совершенствованию эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией путём использования биоинформатических методов на основе полученных автором результатов исследования.

Закключение и выводы диссертации логично и последовательно вытекают из поставленной цели и задач. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ, отражает основное содержание диссертационной работы и дает полное представление о цели, задачах, методах, результатах исследования, выводах и положениях, выносимых на защиту. Материалы диссертации представлены и публично обсуждены на значительном количестве региональных, всероссийских и международных совещаниях, конференциях и конгрессах (более 30 мероприятий).

Полнота изложения диссертации в работах, опубликованных соискателем

По теме диссертационного исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 18 – в изданиях, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты

диссертации на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук», установленный Министерством науки и высшего образования Российской Федерации. Соискателем в соавторстве получены свидетельства о государственной регистрации 2 баз данных и 3 программ для ЭВМ, регистрационные удостоверения на 2 медицинских изделия.

Личное участие автора в получении результатов диссертационного исследования

Автором лично разработан план и дизайн исследования, проведён анализ публикаций и нормативных документов по теме, сформулированы цель и задачи работы. 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. Автором организован сбор клинического материала и клинико-эпидемиологической информации о пациентах, лично применены и сравнены между собой биоинформатические программы, проведён анализ результатов исследования и их статистическая обработка. Автором сформулированы выводы и разработаны рекомендации, подготовлены публикации результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Тема, положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации Киреева Д.Е. соответствуют пунктам 2, 5, 6 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты и выводы диссертационной работы Киреева Д.Е. были использованы при подготовке методических документов федерального уровня (МУ 3.1.3342-16 «Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией», МР 3.1.5.0075/1-13 «Надзор за распространением штаммов ВИЧ,

резистентных к антиретровирусным препаратам», МР 3.1.0366-25 «Использование генотипирования и филогенетического анализа при проведении эпидемиологического расследования случаев ВИЧ-инфекции и гепатита С», проект МР «Мониторинг за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам, и лабораторные методы выявления маркеров генетической устойчивости к вирусу иммунодефицита человека» и проект МР «Применение молекулярно-биологических и биоинформатических методов в рамках эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией»), Санитарных Правил и Норм (пункты 615 и 668 в СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).

Результаты исследования внедрены в работу референс-центра по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, включены в сертификационные циклы тематического усовершенствования специалистов «ПЦР-диагностика инфекционных заболеваний» и «Методы лабораторной диагностики лекарственной устойчивости ВИЧ и определения тропизма ВИЧ на основе метода секвенирования», проводимых на базе учебного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к представленной диссертации и автореферату Киреева Д.Е. нет. Присутствуют отдельные редакционные замечания, например, опечатки и погрешности в оформлении подписей и легенд к рисункам. Упомянутые замечания не затрагивают существа выполненной работы.

Вопросы

В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В работе, в основном, проводился анализ нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, содержащих гены протеазы и обратной

транскриптазы. Могут ли для решения поставленных задач использоваться другие регионы генома ВИЧ-1, и насколько схожими будут в таком случае результаты?

2. Применимы ли предложенные в исследовании методологические подходы для изучения эпидемического процесса других инфекционных болезней?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Киреева Дмитрия Евгеньевича на тему «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки) является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы: совершенствование системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией путём разработки молекулярно-биологических методов и применения биоинформатического анализа, что имеет важное социально-экономическое и народно-хозяйственное значение.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму проведённых исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и рекомендаций полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а ее автор Киреев Дмитрий Евгеньевич, по совокупности представленных материалов, актуальности темы выполненной диссертации, научно-практической значимости и ценности полученных результатов, личному вкладу – достоин присуждения учёной степени доктора

медицинских наук по научной специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

Диссертация, автореферат и отзыв ведущей организации на диссертацию обсуждены и одобрены на заседании кафедры (общей и военной эпидемиологии) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 12 от 08 июля 2025 года.

Профессор кафедры (общей и военной эпидемиологии)
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук профессор

« 8 » июля 2025 г.

Жоголев Сергей Дмитриевич

Подпись д.м.н. профессора Жоголева Сергея Дмитриевича заверяю:

Врио начальника отдела (организации научной работы
и подготовки научно-педагогических кадров)
кандидат медицинских наук

« 16 » 07 2025 г.



Латыпов Ильдар Фанисович

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6
Тел.: 8 (812) 667-71-18
E-mail: vmeda-nio@mil.ru
Веб-сайт: <http://www.vmeda.mil.ru>