

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, Лиознова Дмитрия Анатольевича на диссертационную работу Киреева Дмитрия Евгеньевича на тему: «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Эпидемиологический надзор является важной составляющей мероприятий, направленных на предотвращение распространения инфекционных заболеваний и обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Современное развитие молекулярно-биологических методов и биоинформатического анализа дало возможность изучения эпидемического процесса инфекционных заболеваний на новом уровне.

На протяжении длительного времени секвенирование ВИЧ использовали, прежде всего, для мониторинга резистентности вируса к антиретровирусным препаратам, а также в ходе исследований очагов заболевания, предположительно связанных с оказанием медицинской помощи.

Однако современные исследования показали, что биоинформатические методы могут быть применяться более широко, в том числе для уточнения путей передачи ВИЧ, определения границ очагов заболевания и оценки эффективности противоэпидемических мероприятий.

Таким образом, диссертация Д.Е. Киреева, посвященная совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией с использованием методов биоинформатического анализа, является актуальным научным направлением, востребованным наукой и практикой.

Диссертация выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской работы в Федеральном бюджетном учреждении науки

«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается применением широкого спектра современных методов исследований, а также репрезентативной выборкой биологического материала, полученного от 4812 больных.

Достаточный объем проведенных исследований, использование адекватных поставленным задачам подходов с применением широкого спектра эпидемиологических, молекулярно-биологических и биоинформатических методов, современная статистическая обработка полученных данных делают убедительными полученные результаты и обосновывают достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

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

Научная новизна диссертационного исследования заключается в разработке и внедрении молекулярно-генетических и биоинформатических методов в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией. Так, автором впервые сформирован уникальный массив данных, включающий 7164 нуклеотидные последовательности возбудителя с детальными эпидемиологическими характеристиками пациентов. На основании комплексного анализа установлены закономерности циркуляции генетических вариантов ВИЧ-1 на территории страны с начала эпидемиологического наблюдения за данной инфекцией.

Получены новые данные о распространенности лекарственной устойчивости ВИЧ-1, которые также имеет важное практическое значение. Установлен статистически значимый рост распространенности мутаций к

НИОТ, ННИОТ и ИП среди пациентов без опыта терапии в 2020-2022 гг. по сравнению 2005-2019 гг. Максимальные показатели резистентности отмечены к препаратам класса ННИОТ (невирапин и эфавиренз - 10,4%).

Разработаны объективные критерии генетического сходства изолятов ВИЧ-1 на основании полученных данных о скорости вирусной эволюции (0,41% в год в консервативном регионе *pol* и 1,99% в год в вариабельном регионе *env*).

Представляют интерес данные о значимых изменениях в структуре циркулирующих вариантов, в частности, повышение генетического разнообразия ВИЧ-1 на территории страны и снижение доли субтипа А6 с 91,2% до 78,4% среди регистрируемых случаев болезни. Кроме того, определены основные источники заноса редких вариантов (страны Западной Европы, США, Таиланд, Куба).

Применение кластерного анализа в отношении геномных данных вируса и сопутствующей информации о пациентах позволило выявить недорепортирование случаев передачи ВИЧ-1, происходящих в ходе гомосексуальных контактов ($p < 0,01$).

Значимость результатов исследования для науки и практики

Теоретическая значимость работы заключается в разработке методологических подходов к применению молекулярно-генетических и биоинформатических методов анализа, обеспечивающих углубленное изучение эпидемического процесса ВИЧ-инфекции. Предложенные методы анализа геномных и эпидемиологических данных позволили уточнить структуру путей передачи возбудителя, дать краткосрочный прогноз развития эпидемии и усовершенствовать эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией.

Практическая значимость работы заключается в установлении распространенности и структуры лекарственной устойчивости ВИЧ-1, что должно способствовать повышению эффективности терапии и оптимизации расходов на закупку антиретровирусных препаратов.

Автором разработаны и зарегистрированы в качестве медицинских изделий наборы реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» и «АмплиСенс HIV-Resist-NGS», предназначенные для секвенирования и определения лекарственной устойчивости ВИЧ-1. Проведена адаптация электронных баз данных мониторинга лекарственной устойчивости ВИЧ RuHIV и EECANIV для интеграции биоинформатического анализа геномных данных в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 18 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации. Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на более чем 30 региональных, всероссийских и международных конгрессах, конференциях и совещаниях.

Результаты научной деятельности легли в основу методических рекомендаций и методических указаний, в добавления разделов в Санитарные Правила и Нормы. Диссертантом получены свидетельства о государственной регистрации 2 баз данных и 3 программ для ЭВМ, 2 регистрационных удостоверений на медицинские изделия.

Результаты диссертационной работы используются в деятельности референс-центра по мониторингу за ВИЧ и ВИЧ-ассоциированными инфекциями ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Структура и оформление диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле на 277 страниц, включает 27 таблиц и 28 рисунков. Библиографический список содержит 250 источников, из которых 65 – отечественные и 185 – зарубежные.

Обзор литературы посвящен анализу распространения ВИЧ-инфекции в мире и России, генетической изменчивости ВИЧ-1, механизмам формирования лекарственной устойчивости и современным методам секвенирования. На основе анализа научных публикаций рассмотрены

области применения и этапы внедрения биоинформатических подходов в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в разных странах.

Глава «Материалы и методы» позволяет судить о значительном объеме исследованного материала и научно-технологическом уровне применявшихся методов исследования.

Результаты собственных исследований представлены в восьми последующих главах диссертации, которые логически и последовательно дополняют друг друга. Глава 3 включает анализ системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации с обоснованием применения биоинформатических методов.

Глава 4 описывает разработку, валидацию и регистрацию в качестве медицинских изделий наборов реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-Seq» и «АмплиСенс HIV-Resist-NGS».

Глава 5 посвящена созданию электронных баз данных для хранения и анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 и клинико-эпидемиологической информации о ВИЧ-инфицированных пациентах. Представлена Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВ-препаратам, которая применялась для сбора информации и ее последующего анализа, и аналогичная база для стран Восточной Европы и Центральной Азии.

Глава 6 оценивает эффективность биоинформатических методов при расследовании случаев инфицирования ВИЧ-1, предположительно связанных с оказанием медицинской помощи. На основе выявленных неопределенных результатов сформулированы рекомендации по повышению эффективности применения биоинформатики в эпидемиологических расследованиях. Получены данные о скорости эволюции в консервативной и вариабельной областях генома ВИЧ-1, сделаны предложения по повышению достоверности результатов филогенетического анализа.

Глава 7 содержит оценку уровня и структуры лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в России на основе оценки данных 2740 пациентов, зарегистрированных в 2005-2022 гг.

В главе 8 проводится анализ генетического разнообразия ВИЧ-1 в России. Основным циркулирующим вариантом остается суб-субтип А6, однако его доля снизилась с более чем 90% (до 2007 г.) до 78,4% (2018–2022 гг.). Значительный размер исследуемой выборки позволил выявить 37 пациентов, инфицированных редкими генетическими вариантами, завезенными из США, Таиланда, Кубы и ряда стран Западной Европы.

Глава 9 посвящена оценке эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Центральном Федеральном округе с применением кластерного анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1. Автором установлено, что наиболее активное распространение вируса наблюдалось среди мужчин, имеющих секс с мужчинами, носителей CRF63_02A6 и лиц старше 40 лет. Снижение скорости передачи было зарегистрировано среди потребителей инъекционных наркотиков и подростков. Отдельно на примере пилотного региона показана эффективность применения кластерного анализа с целью выявления групповых очагов ВИЧ-инфекции.

В главе 10 сформулированы предложения по совершенствованию трех подсистем эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией с использованием биоинформатических методов. Отдельно стоит отметить предложения по проведению оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа собранных геномных и клинико-эпидемиологических данных с последующим использованием результатов для оптимизации проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В «Заключении» обсуждаются полученные результаты, проводится их сопоставление с зарубежными данными и оценка эффективности внедрения биоинформатики в систему эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Практические рекомендации обоснованы и логически вытекают из полученных данных.

Диссертация дополнена 8 приложениями, включающими соглашения о сотрудничестве, регистрационные удостоверения, свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и баз данных.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по сути работы и ее оформлению нет.

При знакомстве с диссертацией возникли вопросы к автору:

1. Повышает ли применение секвенирования нового поколения (NGS) вероятность удачного расследования очага?
2. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости среди ВИЧ-1 суб-субтипа А6 была достоверно ниже только для наивных пациентов или без учета наивности/опыта терапии?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Киреева Дмитрия Евгеньевича на тему: «Эпидемиологический надзор за инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека 1 типа, с применением биоинформатических методов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки), выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Вадима Валентиновича Покровского, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема оптимизации системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией с использованием современных молекулярно-генетических методов, что имеет важное народно-хозяйственное значение.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Д.Е. Киреева соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.2.2. Эпидемиология (медицинские науки).

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

Официальный оппонент:

Директор Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор



Дмитрий Анатольевич Лиознов

30.07.2025

Подпись д.м.н., профессора Д.А. Лиознова заверяю:
Начальник отдела кадров
ФГБУ «НИИ гриппа им.
А.А. Смородинцева»
Минздрава России

Светлана Дмитриевна Цыганкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России). 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17, телефон: +7 (812) 499-15-00, e-mail: dlioznov@yandex.ru.