

СТЕНОГРАММА

заседания Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук
(протокол № 14)

г. Екатеринбург

16 апреля 2025 г.

Председатель – Черешнев В.А., председатель Совета 24.1.063.01, академик РАН,
д.м.н., профессор

Секретарь – Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н.

**ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ:
ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА CD4+ Т-ЛИМФОЦИТОВ ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ
ТЕРАПИЮ,**

представленной Власовой В.В. на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
по специальности 3.2.7. Иммунология

Научный руководитель:

- Сайдакова Е.В., д.б.н., доцент

Официальные оппоненты:

- Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент (г. Челябинск);

- Бобкова М.Р., д.б.н. (Москва);

Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Екатеринбург - 2025

Черешнев В.А., председатель Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 24.1.063.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН (далее – дис. совета), академик, д.м.н., профессор. Предлагает начать заседание. Время 12:00. И у нас две защиты сегодня, обе – кандидатские диссертации. На сегодняшних заседаниях из четырёх оппонентов трое будут онлайн. Необходимо определиться с регламентом для выступления официальных оппонентов (нужны определённые рамки). Анализ предыдущих выступлений официальных оппонентов показал, что оппоненты у нас выступают от 7 минут до 40. А на последнем заседании оказалось, что по 35 минут выступали оппоненты. Поэтому предлагаю установить какие-то границы средние, в 10-15 минут, сосредоточившись в основном на вопросах и дискуссии. А так, если у нас будет два выступления по 40 минут, то это полтора часа. И за этим временем нам надо следить.

Информирует о том, что заседание проводится в очном и дистанционном режимах. Предлагает перейти к первой защите.

Нам необходимо выяснить наличие кворума, о том, кто присутствует, кто отсутствует – слово учёному секретарю. Пожалуйста.

Предоставляет слово учёному секретарю Журавлёвой Ю.А. для оглашения списка присутствующих на заседании.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета, к.б.н. Оглашает список присутствующих на заседании членов дис. совета.

А именно:

	ФИО	Ученая степень, ученое звание, шифр специальности в совете	Формат присутствия на заседании	
			очно	онлайн
1	Черешнев Валерий Александрович	председатель совета 24.1.063.01, академик РАН, д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
2	Юшков Борис Германович	зам. председателя совета, член-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.3.3, биологические науки	очно	
3	Тузанкина Ирина Александровна	зам. председателя совета, д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
4	Журавлёва Юлия Александровна	ученый секретарь совета 24.1.063.01, к.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	
5	Бердюгина Ольга Викторовна	д.б.н., 3.2.7, биологические науки	очно	

6	Гусев Евгений Юрьевич	д.м.н., профессор, 3.2.7, медицинские науки	очно	
7	Давыдова Евгения Валерьевна	д.м.н., доцент, 3.3.3, биологические науки	очно	
8	Данилова Ирина Георгиевна	д.б.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
9	Забокрицкий Николай Александрович	д.м.н., доцент, 3.2.7, биологические науки	очно	
10	Зурочка Александр Владимирович	д.м.н., профессор, ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
11	Зурочка Владимир Александрович	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
12	Ковальчук Людмила Ахметовна	д.б.н., доцент, 3.3.3, биологические науки		онлайн
13	Никитина Лариса Валерьевна	д.б.н., 3.3.3, биологические науки	очно	
14	Проценко Юрий Леонидович	д.б.н., с.н.с., 3.3.3, биологические науки	очно	
15	Сарапульцев Алексей Петрович	д.б.н., 3.3.3, биологические науки		онлайн
16	Саркисян Нарине Гришаевна	д.м.н., 3.2.7, медицинские науки	очно	
17.	Чистякова Гузель Нуховна	д.м.н., проф., ЗДН РФ, 3.2.7, медицинские науки	очно	
Итого – 17 чел.			15	2

Таким образом, на заседании сегодня присутствуют 17 человек. По специальности защищаемой диссертации 3.2.7. Иммунология биологической науки – 4 человека. Остальные члены совета представляют специальности: патологическая физиология, биологические науки – 6 человек, и иммунология, медицинские науки – 7 человек.

Дистанционно принимают участие 2 человека: Ковальчук Людмила Ахметовна, д.б.н., доцент, и Сарапульцев Алексей Петрович, д.б.н.

Отсутствуют по уважительной причине 6 членов дис. совета:

- Бейкин Яков Борисович, д.м.н, проф., засл. врач России, 3.2.7. медицинские науки;
- Бершицкий Сергей Юрьевич, д.б.н., 3.3.3, биологические науки;
- Лагерева Юлия Геннадьевна, д.б.н., 3.2.7, биологические науки;
- Сарапульцев Пётр Алексеевич, д.м.н., проф. ЗДН РФ, 3.2.7, биологические науки;
- Семёнов Александр Владимирович, д.б.н., 3.2.7, биологические науки;
- Соловьёва Ольга Эдуардовна, д.ф.-м.н., проф., 3.3.3, биологические науки.

Напоминает о том, что все члены совета, присутствующие очно, должны расписаться в явочном листе. Во время заседания членам совета запрещено покидать зал заседания, все должны находиться в поле зрения камеры, иначе они не будут учтены при подсчёте кворума. У членов совета, участвующих онлайн, всегда должны быть включены

камера и микрофон. В случае возникновения технических неполадок, если прервётся связь с участвующим дистанционно, объявляется 15-минутный перерыв.

Голосование будет электронным, посредством системы Телеграмм, поскольку присутствуют члены совета онлайн.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Спасибо большое. Предлагает членам дис. совета отключить телефоны, поскольку по последним защитам к некоторым дис. советам у ВАК были замечания: хождение по залу, кто-то вышел и т.д. Просматривают все заседания, замечания копятя и потом присылаются. И целый ряд работ завернули, потому что какие-то требования не были выполнены. Например, было такое замечание: «вот у вас там на экране должно быть пять человек, а было трое». Показывают пустые изображения – значит, «кворума не было, не обсуждали. Работу повторить». Я просто хочу сказать, вот такие детали нам важно учитывать, чтобы нам защиты диссертаций «не заворачивали». Постараемся учесть все требования. Голосование будет дистанционно в обеих защитах. Мы уже голосовали через Телеграм, здесь ничего особого нет. Тогда переходим к защите непосредственно. Власова Виолетта Викторовна, соискатель. Пожалуйста, Виолетта Викторовна, проходите на трибуну.

Оглашает *повестку заседания*:

Защита диссертационной работы *Власовой Виолетты Викторовны*, младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала ФГБУН Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН. Тема диссертации: «ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА CD4⁺ Т-ЛИМФОЦИТОВ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ, ПРИНИМАЮЩИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Научный руководитель - *Сайдакова Евгения Владимировна*, доктор биологических наук, доцент, зав. лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» УрО РАН (г. Пермь);

Официальные оппоненты:

- *Конькова-Рейдман Алена Борисовна*, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск);

- *Бобкова Марина Ридовна*, доктор биологических наук, главный специалист лаборатории биологии лентивирусов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва).

Ведущая организация – Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Слово для освещения поступивших в дис.совет документов по диссертации учёному секретарю.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. В аттестационном деле имеются следующие документы соискателя. Это:

- заявление Власовой Виолетты Викторовны от 10 февраля 2025 года о приеме диссертации к публичной защите;
- личный листок по учёту кадров;
- копия диплома магистра с отличием (выдана Пермским государственным национальным исследовательским университетом в 2019 году, присвоена квалификация магистра);
- справка об обучении и сдаче кандидатских экзаменов, выдана Пермским федеральным исследовательским центром УрО РАН в 2023 году;
- информация о размещении кандидатской диссертации на сайте Института иммунологии и физиологии УрО РАН от 10 февраля 2025 года, одновременно она размещена в системе ФИС ГНА;
- информация о размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ИИФ УрО РАН от 15 февраля 2025 года;
- объявление о защите и размещении автореферата кандидатской диссертации на сайте ВАК от 15 февраля 2025 года;
- информационная справка о Власовой Виолетте Викторовне;
- диссертация и автореферат на правах рукописи. Проверка оригинальности по системе «Антиплагиат» показала оригинальность диссертации вместе с цитированием и самоцитированием - 93,5%;
- справка о сдаче диссертации и двух экземпляров автореферата в библиотеку УрО РАН от 14 февраля 2025 года (своевременно, за 2 месяца до защиты);
- два акта внедрения результатов диссертационного исследования;
- список научных трудов по теме диссертации, насчитывающий 11 публикаций, 8 работ в изданиях из списка ВАК и/или индексирующихся в международных базах данных Scopus и WoS. Остальные - в иных изданиях и материалах всероссийских и международных конференций;
- реестр рассылки автореферата диссертации от 11 марта 2025 года в 33 организации, из них 8 обязательных и 25 дополнительных адресов по специальности 3.2.7. Иммунология;

- приказ директора ИИФ УрО РАН Соловьевой Ольги Эдуардовны № 20 от 07.04.2025 года и ходатайство председателя диссертационного совета Черешнева Валерия Александровича о проведении заседания по защите диссертации Власовой В.В. в очном и удалённом интерактивном режиме;

- согласие Власовой Виолетты Викторовны на проведение заседания дис. совета по защите её диссертационной работы в очном и дистанционном режимах;

- заявления членов диссертационного совета Сарапульцева Алексея Петровича и Ковальчук Людмилы Ахметовны, а также официальных оппонентов Коньковой-Рейдман Алены Борисовны и Бобковой Марины Ридовны об участии в заседании дис. совета в режиме онлайн.

Все документы соответствуют требованиям п. 29 «Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук», утверждённого приказом Минобрнауки России от 10.11.2017 г. № 1093.

Зачитывает *характеристику*:

Власова Виолетта Викторовна с 2013 года по 2019 год обучалась на кафедре иммунологии и микробиологии биологического факультета Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ). В 2020 году после защиты магистерской диссертации и окончания с отличием ПГНИУ стала соискателем в Пермском федеральном исследовательском центре УрО РАН (ПФИЦ УрО РАН).

Научно-исследовательской работой занимается в лаборатории молекулярной иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, в которой работает в должности младшего научного сотрудника.

Виолетта Викторовна владеет современными иммунологическими, биохимическими, математико-статистическими методами исследования, имеет хорошую теоретическую подготовку.

В настоящее время имеет 29 статей в реферируемых журналах, из них 17 – в изданиях, рецензируемых в Scopus или Web of Science.

Виолетта Викторовна была исполнителем проекта РФФИ с 2021 по 2023 год.

И за время своей работы в институте показала себя как ответственный, доброжелательный сотрудник, пользуется уважением коллег, принимает активное участие в научно-исследовательской работе Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН. Соискатель достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук.

Характеристика подписана директором Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, д.м.н., профессором Гейном Сергеем Владимировичем.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Есть ли вопросы к ученому секретарю? Все понятно. Спасибо большое. Виолетта Викторовна, Вам предоставляется слово для доклада, 20 мин.

Власова В.В., соискатель. Представляет результаты диссертационного исследования (*Доклад на DVD-диске*).

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Предлагает членам дис. совета задавать вопросы. Пожалуйста, Ирина Георгиевна.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Хотелось бы задать вопрос: вот, если мы берем Т-лимфоциты, у них преобладает какой обмен – аэробный или анаэробный? И какое соотношение?

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Ирина Георгиевна, если мы говорим о покоящихся Т-лимфоцитах, то у них, конечно, преобладает метаболизм, завязанный на окислительном фосфорилировании митохондрий. Они усиливают продукцию молочной кислоты только при пролиферации.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Скажите, пожалуйста, а это вот потребление: усиление глюкозы, жирных кислот и усиление пролиферативного ответа, оно с чем связано? Много очень субстратов, а куда они деваются потом?

Власова В.В., соискатель. К сожалению, в рамках этого исследования мы не смогли ответить на этот вопрос. Скорее всего, чтобы найти метаболические пути, в которых накапливаются эти источники углерода, нужно будет провести либо метаболомный анализ, либо осуществить какой-то трейсинг метаболитов. У нас в планах на дальнейшее исследование как раз запланирован метаболомный анализ, чтобы посмотреть, какие макромолекулы накапливаются, и какие пути могут быть ответственными за активное потребление субстратов.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Если у Вас происходит ингибирование как одного обмена, так и другого обмена, все эти клетки должны гибнуть, а они у Вас не гибнут. Почему?

Власова В.В., соискатель. Они как раз активно гибнут в ходе пролиферации. Ранее было показано, что когда клетки неотвечиков вступают в деление, они либо активно уходят в апоптоз, либо делятся асимметрично, то есть одна клетка воспроизводится, а вторая все-таки погибает.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Если у Вас блокируется и один, и другой тип обмена, они просто не могут расти, а Вы говорите, что они пролиферируют.

Власова В.В., соискатель. Возможно, здесь лучше сказать не «подавляется», а снижается их активность, то есть не полностью снижается их способность поддерживать свою жизнедеятельность митохондриальным дыханием, просто они делают это не так эффективно, допустим, как клетки здоровых доноров.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Пожалуйста, Александр Владимирович, Ваши вопросы.

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. У меня такой первый вопрос. С какой концентрацией Т-хелперов больные относятся не к ВИЧ-инфицированным, а уже к больным СПИДом?

Власова В.В., соискатель. Уважаемый Александр Владимирович, насколько я понимаю, сейчас стадия СПИД определяется скорее по клиническим проявлениям, чем по числу CD4+ Т-лимфоцитов.

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Нет, есть лабораторный критерий, есть клинический. Клинический – это CD4+ Т-лимфоциты.

Власова В.В., соискатель. У меня есть данные только о критерии по абсолютной численности CD4+ Т-лимфоцитов: менее 200 клеток в микролитре, это уже предельное значение.

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. У какого количества неотчетчиков количество клеток было ниже 200 в микролитре? У Вас там порог - 350 клеток в микролитре. А вот ниже 200 в микролитре были ли такие пациенты?

Власова В.В., соискатель. Да, они были. Я, к сожалению, не могу представить данные о том, какая часть относилась к категории пациентов с числом CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 клеток в микролитре, но здесь на слайде представлен разброс, то есть интерквартильный размах по этому показателю.

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. У меня такой чисто технический вопрос. Вот если у части пациентов было меньше 200 клеток, то это уже получается диагноз не «ВИЧ-инфекция», а диагноз «СПИД» с огромным проявлением дефицита. Насколько правильно было бы этих пациентов всех объединять как ВИЧ-инфицированных? Это клинический диагноз, поэтому, если меньше двухсот клеток, ставится не ВИЧ-инфицирование, а именно стадия синдрома приобретённого иммунодефицита. Это уже другая стадия.

Власова В.В., соискатель. Да, я поняла Вас, спасибо.

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Насколько правильно было в Вашем исследовании, не выделяя вот этот процент, относить их чисто к ВИЧ-инфицированным?

Власова В.В., соискатель. В данном исследовании пациенты подбирались так, чтобы у них была одинаковая стадия ВИЧ-инфекции, то есть у них у всех стоит стадия 4А. Это нельзя ещё отнести к СПИДу, то есть это не 4В...

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Ну, так надо было нижнюю границу отмечать: от 200 до 350. Это немножко, ну, как говорится, технически неверно.

Власова В.В., соискатель. Да, поняла Вас, спасибо.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Предоставляет слово Никитиной Ларисе Валерьевне.

Никитина Л.В., д.б.н. Скажите, пожалуйста, Виолетта Викторовна, 350 - число CD4+ Т-клеток в крови, эта граница, она чем-то определена, почему Вы её брали? И вот 351 – это ещё ответчик, а 349 – это уже неответчик, получается?

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Лариса Валерьевна, да, эта граница не столько абсолютная, сколько общепринятая. То есть большинство исследователей сходятся на том, что пациенты с числом CD4+ Т-клеток менее 350 в микролитре относятся к неответчикам. Некоторые рассматривают более жёсткую границу, то есть менее 200 клеток в микролитре. И есть исследователи, которые оценивают, точнее, интерпретируют неответ по процентному приросту CD4+ Т-лимфоцитов в процессе лечения. Но они не нашли такого широкого распространения, поэтому мы используем наиболее активно цитируемую литературу.

Никитина Л.В., д.б.н. Хорошо, спасибо. И ещё скажите, пожалуйста, новизна Вашей работы конкретно в чем?

Власова В.В., соискатель. В данной работе впервые были проанализированы относительно многосторонне (то есть и со стороны потребления субстратов, и со стороны биоэнергетики) свойства CD4+ Т-клеток памяти у неответчиков на терапию. То есть у ВИЧ-инфицированных пациентов вообще данные в литературе представлены, но по иммунологическому неответу эти данные представлены впервые в этой работе.

Никитина Л.В., д.б.н. Спасибо.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Ирина Георгиевна, пожалуйста.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Скажите, пожалуйста, Вы смотрели потребление глюкозы и пальмитиновой кислоты. Не рассчитали ли Вы изменение соотношения между неответчиками и ответчиками в потреблении этих продуктов? Может, там именно в этом состоит нарушение метаболизма? То есть, глюкозы, например, там 10 молекул, а пальмитиновой кислоты – 5. А вот когда у Вас неответчики, меняется их соотношение. Не смотрели ли Вы вот это?

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Ирина Георгиевна, поскольку тенденции по всем субстратам, в принципе, были одинаковые, то есть у неответчиков повышалось потребление и тех, и других субстратов, да, этот показатель мы, к сожалению, не рассматривали. И здесь ещё важную роль играет то, что немногие клетки памяти потребляли пальмитиновую кислоту из внеклеточной среды, то есть это минорная субпопуляция.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Предоставляет слово Давыдовой Евгении Валерьевне.

Давыдова Е.В., д.м.н., доцент. Виолетта Викторовна, у меня такой вопрос. Скажите, пожалуйста, можно ли связать ускоренное и усиленное потребление субстратов

с высоким уровнем аутофагии профилирующих клеток у неответчиков? Есть ли связь между этими двумя явлениями?

Власова В.В., соискатель. Позвольте, я уточню вопрос. Вы имеете в виду, связаны ли эти биохимические пути, или у них есть какой-то общий фактор?

Давыдова Е.В., д.м.н., доцент. Процесс аутофагии, он тоже связан с повышенным синтезом специальных белков, например, шаперонов, ну, или других белков в зависимости от типа. И, возможно, расходование этих субстратов как раз идёт на синтез этих вот белков, которые участвуют в процессе аутофагии. Есть ли между ними корреляционные связи, или вообще что-то, есть в литературе по этому поводу? Можете ли Вы дать вот такой ответ?

Власова В.В., соискатель. Корреляционный анализ между аутофагией и другими метаболическими параметрами мы, к сожалению, не проводили. Но я вполне допускаю, что это потребление субстратов было направлено на поддержание аутофагии, на производство необходимых белков в том числе.

Давыдова Е.В., д.м.н., доцент. Дело в том, что Вы все время немного о пролиферации говорите, а такой, в общем, энергозатратный и субстратно-затратный процесс, как аутофагия, у Вас упускается из виду. А это очень важно, потому что есть как раз современные работы, которые показывают, что именно аутофагия в клетках ВИЧ-инфицированных является основным метаболическим процессом, который оптимизирует метаболизм для реализации протекторных, защитных механизмов в этих клетках. Есть такие работы современные.

Власова В.В., соискатель. Спасибо. Мы постараемся это учесть в дальнейших исследованиях.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Ольга Викторовна, пожалуйста, Ваш вопрос.

Бердюгина О.В., д.б.н. Уважаемая Виолетта Викторовна, скажите, пожалуйста, Вы брали пациентов, у которых количество CD4 клеток меньше 200, а вторая группа больше 350. Почему Вы не брали вот эту серую зону? То есть от 200 до 350.

Власова В.В., соискатель. Пожалуйста, снова верните слайд. Спасибо. Уважаемая Ольга Викторовна, здесь крайняя граница неответа в действительности приближалась к 350 клеткам. Здесь интерквартильный размах (то есть 25 % и 70 % интервал) был от 226 до 338, то есть достаточно близко к границе. А у ответчиков мы постарались выбрать пациентов, про которых можно уверенно сказать, что они не на границе ответа-неответа, а уже преодолели эту отметку. Здесь, да, интерквартильный размах от 430 начинается. То есть немного выше 350.

Бердюгина О.В., д.б.н. А для себя Вы не смотрели вот эту серую зону? То есть они по метаболизму больше склоняются к первой группе?

Власова В.В., соискатель. Нет, к сожалению, не смотрели. Это на самом деле это тоже интересная отдельная тема для исследования, потому что некоторые учёные выделяют пациентов, у которых есть, так сказать, промежуточный ответ, Intermediate, то есть между неответом и ответом, но у нас была недостаточная выборка вот таких средних пациентов по количеству CD4 Т-лимфоцитов. Мы отдельно не проводили метаболические исследования на них.

Бердюгина О.В., д.б.н. Ещё один маленький вопрос. Скажите, пожалуйста, с какой целью Вы замораживаете CD4+ Т-лимфоциты перед исследованием? И проводили ли Вы изучение их жизнеспособности после того, как размораживали, и не влияло ли это на результаты изучения метаболизма?

Власова В.В., соискатель. В нашем исследовании мы стремились стандартизировать результаты и сделать так, чтобы при каждой экспериментальной постановке анализировать клетки всех трёх групп одновременно. Но, к сожалению, организовать забор биоматериала так, чтобы представители обеих групп всегда приходили в один и тот же день, нам не удавалось. Поэтому мы приняли решение создать такой небольшой банк биоматериала, заморозить клетки, чтобы снизить различия в исследованиях, которые вызваны разными факторами от одного дня к другому, чтобы мы точно были уверены, что мы сравниваем пациентов в одинаковых условиях.

Бердюгина О.В., д.б.н. Да, и по оценке жизнеспособности. То есть, вот Вы их разморозили, они потом были живые, эти клетки, или все?

Власова В.В., соискатель. Да, мы оценивали жизнеспособность исследуемых клеток на проточном цитофлуориметре с помощью витального красителя, и показатели во всех трёх группах были сопоставимы, и в среднем составляли где-то 97 %. То есть жизнеспособность была высокая.

Бердюгина О.В., д.б.н. Спасибо.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Гузель Нуховна, пожалуйста, Ваш вопрос.

Чистякова Г.Н., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Виолетта Викторовна, вопрос относительно третьего вывода. Вы говорите о снижении гликолиза у иммунологических неответчиков на противовирусную терапию, но при этом сравниваете с контрольной группой, у которой не было этой терапии. Относительно тех, у кого была противовирусная терапия, то есть вторая группа, есть снижение? Как можно сравнить там, где Вы не проводили противовирусную терапию?

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Гузель Нуховна, да, верно, у нас не было статистически значимых отличий по гликолизу с группой ответчиков, только со здоровыми донорами.

Чистякова Г.Н., д.м.н., проф., ЗДН РФ. По первому выводу замечание и вопрос: Вы дважды говорите «больше, больше», «потребляют больше экзогенных субстратов». Насколько? В два раза больше, полтора раза больше? Нужно было конкретики добавить.

Власова В.В., соискатель. Да, я поняла. Действительно, стоило добавить процентное увеличение. Спасибо.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Так, ещё кто-то хотел бы задать вопрос? Достаточно? Уважаемые коллеги, онлайн присутствующие? У вас есть вопросы? Не вижу поднятых рук. Видно, нет вопросов. Тогда объявляется технический перерыв.

Технический перерыв

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Продолжаем нашу работу и слово научному руководителю. Пожалуйста, Евгения Владимировна.

Сайдакова Евгения Владимировна, д.б.н., доцент, научный руководитель. Оглашает положительный отзыв (*см. на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА*) Виолетта Викторовна пришла к нам в лабораторию уже больше 10 лет назад. За это время она прошла путь, начиная как бакалавр, потом поступила в магистратуру, которую окончила с отличием, затем поступила в аспирантуру, и вот сегодня я с радостью наблюдаю, как она вышла на защиту кандидатской диссертации. За эти 10 лет, по моему мнению, она очень сильно выросла как исследователь. Она действительно освоила множество методов, причём некоторые она «с нуля поднимала» в нашей лаборатории. Это огромный труд, и я горжусь тем, что у нее это получалось. Мы всем коллективом наблюдали за тем, как она росла, как она училась работать с литературой, с биологическим материалом, со статистикой. И она за это время действительно стала значимой частью нашей жизни. И для меня большая радость, что сегодня она здесь представляет свою работу и полученные данные, которые, я считаю, действительно достойны того, чтобы по их результатам присудить Виолетте Викторовне ученую степень кандидата наук.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Спасибо большое. Тогда слово ученому секретарю для обзора поступивших отзывов: из выпускающей и ведущей организаций, и на автореферат диссертации. Пожалуйста, Юлия Александровна.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Оглашает заключение выпускающей организации - Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (*см. на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА*). В заключении указано, что диссертация Власовой Виолетты Викторовны

выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН. В период подготовки диссертации соискатель работала в лаборатории экологической иммунологии в должности лаборанта с 2019 по 2021 год, а с 2021 по настоящее время – в лаборатории молекулярной иммунологии в должности младшего научного сотрудника. В 2019 году она с отличием окончила Пермский государственный национальный исследовательский университет.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 году Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Пермским Федеральным исследовательским центром УрО РАН.

Научный руководитель – Сайдакова Евгения Владимировна, доктор биологических наук, доцент.

В заключении дана оценка выполненной работы: в диссертации Виолетты Викторовны содержатся новые научно-обоснованные результаты в области иммунологии ВИЧ-инфекции. Диссертация является актуальной, законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решены поставленные цель и задачи, работа обладает внутренним единством, что подтверждается наличием разработанного плана исследований и взаимосвязи результатов и выводов. Личное участие автора в получении научных результатов состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Указана степень достоверности результатов проведённых исследований.

Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объёме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки первичной документации. Обоснованность полученных результатов обусловлена современным научно-методическим уровнем исследования, применением современных методов исследования с использованием сертифицированного оборудования, методов математического анализа, адекватных поставленным задачам.

Актуальность изучаемой проблемы обусловлена тем, что в настоящее время имеет место увеличение доли ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным ответом на антиретровирусную терапию. Без понимания механизмов формирования иммунологического неответа невозможна разработка новых стратегий лечения ВИЧ-инфицированных лиц. Отмечена научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы: данное исследование имеет высокую теоретическую значимость, благодаря установлению связи между метаболизмом CD4⁺ Т-клеток памяти и их пролиферативным потенциалом. Практическая значимость работы заключается в

том, что полученные в исследовании результаты могут служить основой для дальнейшей корректировки протоколов ведения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ценность научной работы Власовой Виолетты Викторовны заключается в расширении теоретических представлений о метаболических особенностях CD4 положительных Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц с неполным восстановлением иммунитета. Указано внедрение полученных результатов исследования в практику: в учебный процесс кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательского университет» и в научно-исследовательскую работу лаборатории молекулярной иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН (*ИЭГМ УрО РАН*). Диссертационная работа полностью соответствует п.п. 4 и 5 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки. Диссертационная работа выполнена в рамках государственного задания ПФИЦ УрО РАН.

Результаты исследования опубликованы в 11 научных работах, из них 8 статей - в изданиях, входящих в перечень ВАК.

В рекомендациях к защите указано, что Власова Виолетта Викторовна – сформировавшийся научный работник. Диссертационная работа «Особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию» представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук, является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в развитие специальности 3.2.7. Иммунология, так как в исследовании содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития биологической отрасли знаний, а именно задачи исследования метаболических особенностей CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию.

Диссертационная работа Власова Виолетты Викторовны по актуальности проблемы, полноте изложения, новизне результатов, научно-практической значимости соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (со всеми редакциями и правками), а её автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Диссертация «Особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию» рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала Федерального государственного

бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр УрО РАН. На заседании присутствовало 13 человек, из них – 5 докторов наук, все проголосовали «за» (*протокол № 3 от 11.10.2024 г.*)

Заключение подписано председателем проблемной комиссии, директором Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, доктором медицинских наук, профессором Гейном Сергеем Владимировичем, утверждено 14 октября 2024 года директором Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, членом корреспондентом РАН, доктором физико-математических наук Плеховым Олегом Анатольевичем.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Зачитывает отзыв ведущей организации - Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (*см. на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА*).

В разделе «Актуальность темы диссертационного исследования» указано, что более 85 миллионов человек заразились вирусом иммунодефицита человека с момента начала эпидемии, и не менее 40 миллионов скончались от связанных с синдромом приобретённого иммунодефицита заболеваний. Эта статистика подчёркивает необходимость непрерывных исследований и разработки новых стратегий борьбы с инфекцией. Основополагающий механизм возобновления численности клеток в популяциях напрямую связан с явлением клеточной регенерации, которую при ВИЧ-инфекции обеспечивают CD4+ Т-лимфоциты памяти. Таким образом, несомненно, актуальна цель настоящего исследования.

В разделе «Научная новизна исследования» указано, что в ходе работы Власовой Виолетты Викторовны впервые определены метаболические особенности клеток памяти CD4+, которые имеют первостепенное значение в восстановлении CD4+ Т-лимфоцитов. Выявлен диссонанс между увеличением использования экзогенных и эндогенных источников энергии и слабой биоэнергетической активностью клеток памяти CD4+ у больных ВИЧ с иммунологической неэффективностью антиретровирусной терапии.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов заключается в том, что они позволяют расширить существующие представления о связи между метаболизмом CD4+ Т-лимфоцитов и их пролиферативным и регенераторным потенциалом.

Практическая значимость исследования заключается в открывающейся возможности персонализированного подбора антиретровирусной терапии с учётом особенностей метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов.

Даны рекомендации по использованию результатов диссертации – в исследовательских разработках, связанных с изучением ошибок иммунитета при вторичных иммунодефицитах, а также в практической деятельности врачей-иммунологов и специалистов по инфекционным заболеваниям.

Достоверность полученных результатов диссертационного исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, применением современных методов исследования. Кроме того, проанализирована апробация результатов исследования и полнота опубликования результатов в научной печати. Основные результаты были опубликованы в 11 печатных работах, в том числе 8 статей – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК и/или входящих в индексируемые базы данных Scopus и WoS.

Представлена общая характеристика диссертации с описанием глав и разделов. Написано, что диссертация Власовой Виолетты Викторовны является научным трудом, в рамках которого достигнута поставленная цель и решены задачи исследования. Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ГОСТ.

Диссертационная работа выполнена на достаточно высоком научно-методическом уровне. Структура диссертации выстроена логично, содержит необходимые разделы и характеризуется чёткостью формулировок целей, задач и результатов исследований.

Замечаний по существу нет. Хотелось бы, однако, заметить, что добавление раздела «Резюме» и подразделов глав диссертации, посвящённых перечню работ, опубликованных по материалам, изложенных в соответствующих главах, не соответствует рекомендациям по оформлению результатов диссертационных исследований. Данный комментарий не снижает значимости полученных результатов и не влияет на общую положительную оценку диссертационного исследования.

В ходе экспертизы диссертационного исследования возникли вопросы дискуссионного характера.

Первый вопрос. Как были рассчитаны объёмы выборок, на основании исследования которых можно сделать статистически обоснованные выводы? Достаточно ли исследования на столь малых группах, чтобы с уверенностью говорить об особенностях метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных лиц?

Власова В.В., соискатель. Объем выборок в поисковом исследовании такого плана сложно рассчитать статистически заранее, поэтому мы ориентировались скорее на объёмы выборок, которые мы использовали в предыдущих исследованиях. Однако после получения результатов мы всегда проводили анализ мощности исследования, который

как раз и показывает, была ли достаточной выборка, чтобы говорить о статистически значимых отличиях. В большинстве тестов этот показатель превышал 80 %, что свидетельствует о достаточной мощности и позволяет нам предположить, что текущие объёмы выборок были достаточны для того, чтобы сформулировать статистически достоверные выводы.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. *Второй вопрос.* Чем обусловлены выявленные особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц: воздействием внешних факторов, в том числе вируса, или генетическими особенностями обследованных?

Власова В.В., соискатель. На сегодняшний день существуют данные, которые говорят в пользу и первого утверждения, и второго. То есть, с одной стороны, известно, что есть факторы из внешней среды, такие как паракрезол сульфат, которые могут накапливаться в плазме крови пациентов, непосредственно в CD4+ Т-лимфоцитах памяти ВИЧ-инфицированных пациентов и вызывать у них нарушение функции митохондрии. В частности, наблюдается снижение числа митохондрий и уменьшение плотности упаковки крист. Это даёт основания полагать, что внешние факторы могут быть задействованы в формировании неответа и в формировании метаболических нарушений.

С другой стороны, были получены данные о том, что наличие полиморфизма в гене, кодирующем транспортёр глюкозы GLUT1, также тесно связано с феноменом иммунологического неответа. И у людей-носителей доминантного генотипа была повышена вероятность развития иммунологического неответа почти в 5 раз (4,7 раз, насколько я помню). И это даёт основание полагать, что генетические факторы тоже играют важную роль в формировании и метаболических нарушений, и неответа. И, конечно, можно допустить, что в конечном итоге комбинация внешних и генетических факторов может играть решающее значение при формировании метаболических нарушений.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. *Третий вопрос.* Как Вы считаете, функциональное состояние митохондрий CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных следует определять до начала терапии, при первых признаках неэффективности лечения или в динамике на протяжении всей терапии? И почему?

Власова В.В., соискатель. Наблюдение за функциональным состоянием митохондрий в динамике, конечно же, является предпочтительным вариантом, поскольку это позволит выявить первые признаки нарушений и даст возможность ранней коррекции. Но, конечно, с этим связаны определённые методологические трудности, это потребует множества ресурсов. Как компромисс можно определять эти метаболические параметры, то есть функцию митохондрии, при первых признаках неответа, чтобы вовремя диагностировать это состояние.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. *Четвёртый вопрос.* При выявлении дисфункции митохондрий CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных лиц и назначении препаратов, стимулирующих функцию митохондрий, приём таких препаратов предполагается пожизненный, параллельно с антиретровирусной терапией? Или каждый случай должен рассматриваться индивидуально?

Власова В.В., соискатель. Пока мы не знаем точно причину нарушения функции митохондрий и даже потенциальные препараты, которые будут применяться, мы не можем прогнозировать срок их приёма. Если причина метаболических нарушений будет такова, что её можно исключить один раз и навсегда, то, конечно, приём препаратов будет кратковременный. Но если же это постоянный, персистирующий фактор, то и терапия, скорее всего, будет поддерживающая на протяжении всего периода лечения.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Оглашает *заключение:* диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны на тему «Особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, выполненная под научным руководством доктора биологических наук, доцента Сайдаковой Евгении Владимировны, является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, решающей научную и практическую задачу, касающуюся анализа роли особенностей метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей с различной эффективностью восстановления иммунитета в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию, что имеет существенное значение для фундаментальной практической и клинической иммунологии. По своей актуальности, новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов, диссертационное исследование представляет собой законченную научную работу и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, согласно п.п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней». Ее автор, Власова Виолетта Викторовна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Отзыв заслушан, обсуждён и одобрен на объединённом заседании лаборатории молекулярной иммунологии, иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 17 февраля 2025 года (*протокол заседания № 1*). Отзыв подписан заведующим лабораторией молекулярной иммунологии, доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН Тотоляном Арегом Артёмовичем и заведующей лабораторией иммунологии и

вирусологии ВИЧ-инфекции, кандидатом биологических наук Останковой Юлией Владимировной. Утверждён отзыв заместителем директора по научной работе Дедковым Владимиром Георгиевичем, кандидатом медицинских наук, 17 февраля 2025 года.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Кроме того, поступило три положительных отзыва на автореферат (см. на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА). Первый отзыв поступил от доктора медицинских наук **Донецковой Альмиры Дмитриевны**, ведущего научного сотрудника лаборатории дифференцировки лимфоцитов Института иммунологии ФМБА России (Москва). Она считает, что результаты могут быть использованы для разработки новых подходов к лечению ВИЧ-инфицированных больных с иммунологическим неответом на антиретровирусную терапию, направленных на повышение качества и продолжительность жизни таких пациентов. Второй отзыв представлен доктором медицинских наук, доцентом **Литвиновой Ларисой Сергеевной**, директором Центра иммунологии и клеточных технологий, профессором кафедры фундаментальной медицины Высшей школы медицины Института медицины и наук о жизни Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта (Калининград). Она отмечает актуальность исследования, по её мнению, важным моментом стало установление того факта, что в CD4+ Т-клетках памяти иммунологических неответчиков снижена активность гликолиза и окислительного фосфорилирования митохондрий. Эти отзывы не содержат замечаний и вопросов.

Третий отзыв, поступивший от кандидата биологических наук **Цаплиной Ольги Анатольевны**, старшего научного сотрудника лаборатории цитологии одноклеточных организмов ФГБУН Института цитологии РАН (Санкт-Петербург), содержит некоторые замечания: «Для разделения иммунологических неответчиков выбрана граница в 350 клеток в микролитре крови. Из текста автореферата остаётся неясным, насколько эта граница общепринята. Кроме того, хотелось бы представлять распределение пациентов по количеству CD4+ Т-клеток в обеих группах. Оценку результатов осложняет описательное представление данных в автореферате. Многие результаты представлены так: «повышена доля пролиферирующих CD4+ Т-лимфоцитов» или «поглощали значительно больше глюкозы», «содержали больше аутофагосом», «отличались повышенной экспрессией ASCT2», «содержали значительно больше PD1-позитивных и TIGIT-позитивных элементов». При этом отсутствуют и числа, и графики, отражающие количественные различия, но присутствует достоверность различий, что указывает на то, что диссертантом проведена количественная оценка результатов. Указанные замечания имеют дискуссионный характер и не умаляют научной ценности работы».

Все эксперты, давшие отзывы на автореферат, считают, что диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны полностью соответствует требованиям раздела II

«Положения о присуждении ученых степеней», а её автор достойна присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. На это замечание кандидата наук надо ответить.

Власова В.В., соискатель. Действительно, как уже прозвучало, в том числе, от Гузели Нуховны, что описательный характер данных в автореферате мешает представить, насколько яркие эти различия в действительности. И в дальнейших исследованиях я постараюсь давать более объективные и численные данные.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Хорошо. Тогда переходим к следующему разделу – выступлениям официальных оппонентов. *(Напоминает, что они участвуют в заседании в режиме онлайн)*. Слово представляется Алене Борисовне Коньковой-Рейдман. Пожалуйста, Алена Борисовна.

Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. Глубокоуважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, меня хорошо слышно? Хорошо. Оглашает отзыв *(см. на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА)*. Позвольте перейти к квалификационным характеристикам диссертационной работы. Актуальность темы диссертации не вызывает сомнения. По данным UNAIDS, более 39 миллионов человек во всем мире инфицированы вирусом иммунодефицита человека. И антиретровирусная терапия стала важнейшим инструментом в лечении ВИЧ-инфекции, существенно улучшая качество и продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем, феномен, известный как иммунологический неответ на антиретровирусную терапию, характеризуется слабым восстановлением популяции CD4+ Т-клеток в организме ВИЧ-инфицированных пациентов и повышенным риском развития СПИД-ассоциированных и СПИД-неассоциированных заболеваний, а также уменьшением продолжительности качественной жизни ВИЧ-инфицированных больных.

По различным оценкам, дискордантный ответ наблюдается примерно у 10-40 % ВИЧ-инфицированных пациентов, которые получают антиретровирусную терапию. В литературных источниках представлены фрагментарные исследования, которые демонстрируют у иммунологических неответчиков снижение способности CD4+ Т-клеток к продуктивному делению, обусловленному нарушением функции митохондрии. Поэтому указанный комплекс нерешённых задач в диссертационной работе Власовой Виолетты Викторовны как раз свидетельствует об актуальности данной диссертационной работы. Также данное диссертационное исследование позволяет существенно расширить существующие научные концепции о механизмах дискордантного иммунологического ответа и внести вклад в разработку более эффективных терапевтических стратегий для коррекции этого состояния.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации: для достижения цели и решения задач исследования Виолеттой Викторовной Власовой, была разработана методология исследования. Работа выполнена в дизайне открытого контролируемого исследования. За период исследования были обследованы 39 ВИЧ-инфицированных пациентов и 22 здоровых добровольца. Методом простой рандомизации были сформированы изучаемые группы исследования. Следует сказать, что группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту, вирусной нагрузке ВИЧ, числу CD4+ Т-лимфоцитов перед началом антиретровирусной терапии, продолжительности инфекции, длительности терапии. Большинство пациентов, а это важно с клинической точки зрения, получало трёхкомпонентную терапию, в которую включали нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ламивудин, ингибитор интегразы долутегравир, и другие ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир, эфавирен или абакавир. То есть дизайн работы демонстрирует актуальный отбор пациентов в исследование и формирование групп, которые необходимы для сравнения и контроля.

Основной объект исследования – это иммунокомпетентные клетки крови. В работе использованы современные методы исследования: проточная цитофлюориметрия, функциональные тесты для исследования метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов. Достоверность и обоснованность результатов исследований подтверждена системой исследовательских процедур, современными методами статистической обработки, адекватными для изучаемых клинических параметров.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, чётко сформулированы, логично вытекают из результатов исследования и критического анализа литературных источников, используемых автором, в соответствии с требованиями к диссертации на соискание учёной степени кандидата биологических наук. Новизна исследования не вызывает сомнений. В рамках работы в CD4+ Т-лимфоцитах иммунологических неответчиков и ответчиков на лечение впервые были изучены такие метаболические параметры как интенсивность потребления глюкозы и жирных кислот, активность гликолиза и окислительного фосфорилирования митохондрий. Впервые показано, что низкая эффективность регенерации CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков связана с метаболическими нарушениями в клетках памяти.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования: проведенное исследование, безусловно, имеет большую теоретическую значимость. Была установлена связь между метаболизмом CD4+ Т-лимфоцитов памяти и их регенеративным потенциалом. Показано, что у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков метаболизм CD4+ Т-клеток памяти изменён: несмотря

на активное потребление субстратов, активность аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования митохондрий значительно снижена. Полученные данные дополняют, расширяют существующее представление о механизмах, препятствующих продуктивной пролиферации CD4⁺ Т-клеток памяти у ВИЧ-инфицированных неответчиков на антиретровирусную терапию.

Результаты диссертационного исследования также имеют и прикладное значение, так как на их основе могут быть разработаны новые подходы к лечению ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным иммунологическим ответом на антиретровирусную терапию.

По теме диссертации опубликованы 11 работ, в том числе 8 в научных журналах, которые включены перечень ВАК по специальности 3.2.7. Иммунология, и/или индексируются в международных базах Web of Science и Scopus.

Оценка содержания работы: диссертационная работа изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, списка сокращений, списка литературы.

Список литературы включает 423 источника. Это и иностранные работы, 396 работ на английском языке. Работа проиллюстрирована 30 рисунками и 2 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность, описано современное состояние изучаемой проблемы, чётко представлены задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, и содержатся наиболее существенные результаты, полученные автором в ходе работы. В обзоре литературы представлены существующие научные концепции о механизмах формирования иммунодефицита при ВИЧ-инфекции, особенности регенерации CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных больных, роль метаболизма в регенерации CD4⁺ Т-клеток и особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Во второй главе описаны материалы и методы. Они адекватны поставленным задачам. Их описание позволяет осуществить их точное воспроизведение. Третья глава содержит подробное описание результатов собственных исследований. Состоит из нескольких подглав. В подглаве 3.1 автор изучает регенерацию лимфоцитов в организме ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков и приходит к выводу, что активная экспрессия ингибиторных рецепторов на CD4⁺ Т-лимфоцитах памяти иммунологических неответчиков связана с истощением данных клеток. Непродуктивная пролиферация CD4⁺ Т-лимфоцитов у иммунологических неответчиков может быть связана с метаболическими изменениями в данных клетках. При этом особенности метаболизма различных субпопуляций CD4⁺ Т-лимфоцитов в настоящее время недостаточно изучены. Во второй подглаве 3.2 автор в образцах крови ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на АРТ

анализирует потребление глюкозы наивными CD4+ Т-клетками и клетками памяти в покое состоянии и при пролиферации. Снижение интенсивности аэробного гликолиза и нарушение процесса пролиферации в CD4+ Т-лимфоцитах памяти могут быть частью единого механизма адаптации к хронической иммунной активации. В подглаве 3.3 диссертант подробно исследует активное потребление метаболитических субстратов CD4 Т-лимфоцитами иммунологических неответчиков. Полученные данные демонстрируют, что у иммунологических ответчиков, по сравнению с иммунологическими ответчиками, существенно снижен уровень митохондриального дыхания в CD4+ Т-лимфоцитах памяти. В заключении обобщены основные результаты исследования, выводы логически вытекают из них и соответствуют поставленным задачам.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы нет, однако возникли вопросы, не ставящие под сомнение научную ценность исследования. Я могу озвучить вопросы?

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Да, конечно, сразу будет вопрос и ответ. Хорошо?

Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. Хорошо. *Первый вопрос.* По результатам диссертационной работы было установлено, что небольшая доля CD4+ Т-лимфоцитов потребляет из среды жирные кислоты. Известна ли субпопуляционная принадлежность этих клеток?

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Алена Борисовна, результаты нашего исследования не дают однозначного ответа на этот вопрос. Однако, согласно данным литературы (руководствуясь ими, точнее), мы можем предположить, что это, с большой вероятностью, регуляторные клетки. Поскольку на сегодняшний день это единственная субпопуляция, для которой объективно было показано наличие транспортёров, способных переносить жирные кислоты из внешней среды внутрь клетки.

Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. Я удовлетворена ответом. Я могу переходить ко второму вопросу?

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Да, конечно, пожалуйста.

Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. *Второй вопрос.* Реально ли внедрить в клиническую практику исследование метаболизма иммунных клеток с использованием технологий внеклеточных потоков? Какие препараты, стимулирующие функцию митохондрий, можно использовать в реальной клинической практике у пациентов с дискордантным иммунологическим ответом?

Власова В.В., соискатель. На мой взгляд, у технологии внеклеточных потоков есть несколько качеств, которые, как мне кажется, ценятся в лабораторной диагностике.

Это закрытая полуавтоматическая система, которая работает с определёнными расходными материалами, что, в принципе, может обеспечивать достоверные воспроизводимые данные. Единственным недостатком этой системы, конечно, является общая дороговизна исследования – и самого прибора, и расходных материалов, – и в текущей ситуации ещё и возможность импорта самого прибора. Но может быть, в дальнейшем, на базе этой технологии будут созданы другие приборы, которые используют похожий метод измерения, и тогда он станет более доступен для клинической практики.

Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. А препараты, *вторая часть вопроса*, препараты, стимулирующие функцию митохондрий?

Власова В.В., соискатель. Да, конечно, я не могу однозначно назвать препараты, которые можно назначить, поскольку я не врач, не специалист в этой области, но на данный момент в клинической практике уже используются препараты с доказанной эффективностью, которые, по крайней мере, согласно их механизму действия, могут стимулировать функцию митохондрий. Это, например, ресвератрол и его аналоги, поскольку они воздействуют на молекулу сиртуин-1, а она, в свою очередь, активизирует биогенез митохондрии. Также есть препарат бизофибрат, который также стимулирует биогенез митохондрии, но немножко другим путём: этот препарат активирует PGC-1-альфа, который, теоретически, может усилить функцию митохондрий и уже показал свою эффективность, когда его применяли для усиления функции митохондрий на клетках пациентов с онкологическими заболеваниями, чтобы нивелировать эффект истощения. Это, скорее всего, первые кандидаты для исследования могут быть.

Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. Я удовлетворена ответом. И позвольте перейти к *третьему вопросу*. Изучался ли клинический профиль ВИЧ-ассоциированных заболеваний, и были ли в изучаемой популяции пациенты с четвёртой стадией ВИЧ-инфекции?

Власова В.В., соискатель. При отборе пациентов мы учитывали клинический профиль, который получали при стандартном оказании амбулаторно-поликлинической помощи. Он включал анализ на такие заболевания, как вирусные гепатиты В и С, сифилис, туберкулёз. Мы включали в исследование пациентов, которые не имели этих заболеваний, в том числе гепатита С, который распространён у неотчетчиков. Также исключались пациенты с острыми заболеваниями и серьёзными сопутствующими патологиями. Что касается стадии, которая была поставлена всем пациентам, то все они были в стадии 4А.

Конькова-Рейдман А.Б., д.м.н., доцент, 1-й официальный оппонент. Я удовлетворена ответом, и позвольте мне перейти к *заключению*. Диссертация Власовой Виолетты Викторовны на тему «Особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-

инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология (биологические науки), заключающаяся в исследовании особенностей метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов с разной эффективностью восстановления иммунитета в ответ на антиретровирусную терапию. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней» (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Власова Виолетта Викторовна, достойна присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Спасибо большое, Алена Борисовна. Вам, Виолетта Викторовна, ответное слово.

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Алена Борисовна, благодарю за положительный отзыв на работу, за вопросы, которые Вы задавали. Они помогли мне, может быть, глубже или как-то с другой стороны посмотреть на полученные результаты, в том числе, соотнести их именно с клиническими характеристиками пациентов. Спасибо.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Спасибо большое. Слово второму официальному оппоненту Марине Ридовне Бобковой. Пожалуйста, Марина Ридовна.

Бобкова М.Р., д.б.н., 2-й официальный оппонент. Глубокоуважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые члены диссертационного совета. Позвольте мне полностью не зачитывать отзыв, потому что Алена Борисовна очень подробно дала характеристику работы (*отзыв см. на сайте ИИФ УрО РАН и в системе ФИСГНА*). Я остановлюсь на основных моментах. И прежде всего, коснусь актуальности исследования, которая вообще никаких сомнений вызывать не может, потому что и в стране, и в мире продолжается эпидемия ВИЧ-инфекции. К сожалению, несмотря на успехи антиретровирусной терапии, остановить эпидемию не удаётся, растёт как количество вновь инфицированных людей ежегодно, так и количество смертей.

Одна из проблем, связанная с лечением ВИЧ-инфицированных пациентов, заключается в том, что примерно для 10-40 % пациентов терапия оказывается неэффективной. Причем, иногда наблюдается вирусологическая неэффективность, которая проявляется наличием вирусной нагрузки, то есть продолжающейся репликацией вируса. А бывают ситуации, которые как раз описаны в данной работе, которые связаны с тем, что вирус уже не размножается, по крайней мере, видимых признаков репликации

вируса нет, а иммунологический ответ все равно недостаточен. Такие вот как раз пациенты и называются иммунологическими неответчиками. Поэтому в данной работе была поставлена задача – изучить этот феномен и понять его причины. Конечно, это очень важно, потому что недостаточный иммунологический ответ у таких пациентов зачастую бывает связан с клиническими рисками. А клинические риски касаются, прежде всего, конечно, неврологических нарушений, проблем сердечно-сосудистой системы, печени, почек. Практически все системы и органы организма человека могут быть при этом затронуты. Таким образом, актуальность таких исследований, конечно же, совершенно очевидна и внесёт в свой вклад в ограничение эпидемию рано или поздно.

Должна здесь заметить, что работа полностью соответствует паспорту специальности 3.2.7. Иммунология и, конечно, относится к отрасли биологических наук. Научная новизна работы тоже должна быть отмечена и заключается она в установлении нескольких фактов, которые ранее не были известны. В частности, действительно исследованы подробно особенности метаболизма в CD4+ Т-клеток у иммунологических неответчиков. Продемонстрирована связь этих нарушений метаболизма с низкой эффективностью регенерации, то есть восстановлением количества CD4+ Т-клеток. И, что важно отметить, их истощением. Этот феномен изучен совсем немного. Научная значимость также очень велика, поскольку вот эти причины несоответствия вирусологического и иммунологического ответа на терапию, хотя и давно уже изучаются, пока ещё изучены не полностью, и вопросов остаётся много. И то, что автор взялся ответить на вопрос, как эти нарушения связаны с метаболизмом клеток, это очень важно.

Как выяснилось в ходе работы, оказалось, что иммунная система, будучи очень мобильной, так сказать, не сдаётся сразу. Она пытается восстановить количество CD4+ Т-клеток путём регенерации клеток памяти, которые обладают таким повышенным потенциалом к регенерации, повышенным потреблением субстратов, что тоже, в общем, указывает на попытки восстановления. Но, тем не менее, попыток клеток, которые включают свои особенности метаболизма, оказывается недостаточно для восстановления, как количества клеток, так и их функций. Автор делает вывод о том, что особенности метаболизма таких клеток в том, что они как раз являются причиной нарушения восстановления числа клеток у иммунологических неответчиков.

Целью исследования было определение особенностей метаболизма. Все четыре задачи, которые были поставлены в связи с достижением этой цели, ей полностью соответствуют. И включали они анализ особенностей собственно метаболизма, оценку уровня потребления субстратов, определение интенсивности процессов клеточного дыхания. И последняя задача заключалась в анализе возможной ассоциации между всеми изученными параметрами.

Что касается формы. Работа построена абсолютно по стандартной форме, включает в себя все необходимые разделы. Текст написан очень хорошо, уверенно. Очень хороший обзор литературы, который затрагивает практически все причины иммунодефицита. Довольно полный такой обзор, который можно вообще отдельно опубликовать. Затронуты все вопросы причин гибели CD4+ Т-клеток, в том числе и вопросы гиперактивации иммунной системы. Отдельно отмечены вопросы нарушения архитектуры лимфоузлов, что тоже очень важно, редко обсуждается, но это очень важная тема. Проблемы антиретровирусной терапии также очень полно освещены в работе. В том числе роль пролиферации CD4 Т-лимфоцитов в памяти в восстановлении количества клеток. И далее автор диссертационной работы подводит читателя диссертации к вопросу о необходимости изучения причин остановки пролиферации, в том числе метаболических процессов в этом феномене.

Я не буду останавливаться на главах «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение» для того, чтобы сократить время выступления. Там очень подробно описано, как была сделана работа, как были получены результаты и что они из себя представляли. И в результате автор переходит к заключению, где формулирует основные выводы работы: описывает феномен иммунологического неответа, определяет причины неспособности клеток памяти к восстановлению численности популяции, при том, что они действительно имеют повышенный регенераторный потенциал. И обсуждаются вопросы, которые были изучены в диссертации. Автор суммирует свои собственные результаты и подходит к выводу о том, что CD4+ Т-клетки памяти неответчиков характеризуются метаболическими нарушениями. И при этом высокий уровень потребления субстратов не приводит к повышению интенсивности клеточного дыхания, а это, в свою очередь, снижает их регенераторный потенциал. По поводу оформления работы написано все в моем отзыве. Автор оформила свою диссертационную работу в полном соответствии с традиционными требованиями и в работе присутствуют все необходимые разделы, включая введение, обзор литературы, материалы и методы и т.д. Обширный библиографический список, 423 ссылки на источники литературы, а также все необходимые заключительные разделы диссертации. 30 рисунков и 2 таблицы иллюстрируют работу.

Исследование можно характеризовать как тщательно спланированное и очень детальное, цельное исследование. Вообще работа производит очень позитивное впечатление, очень хорошая, полновесная работа. Личный вклад автора, конечно, можно оценить, как очень высокий. У меня нет принципиальных замечаний по содержанию диссертационной работы, а те вопросы, которые я сейчас готовлюсь задать, они вообще никак не определяются какими-либо недостатками работы, а просто вызваны

любопытством оппонента, поскольку я и сама интересуюсь в определённой степени теми вопросами, которые в ней затрагиваются.

Первый вопрос. Как часто в Вашей нынешней практике встречаются иммунологические неотвечки? Я задаю этот вопрос в связи с тем, что в последние несколько лет серьёзным образом изменилась структура антиретровирусных препаратов, которые сейчас применяются для лечения. В частности, были внедрены новые препараты, ингибиторы, интегразы, в особенности второго поколения. И как сейчас выглядит вот эта картина с иммунологическими неотвечками в практике, в частности, в практике, с которой Вы связаны?

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Марина Ридовна, так как я не являюсь врачом, если позволите, я буду опираться здесь скорее на опыт коллег. У нас, к сожалению, есть не совсем новые данные по относительной численности иммунологических неотвечков. В частности, в 2010-х годах происходила оценка, и их доля составляла около 12 %. Но сейчас, помимо того, что, конечно, изменился и характер терапии, и стали раньше инициировать лечение для ВИЧ-инфицированных пациентов, все равно есть угроза того, что доля неотвечков повысится, потому что возрастает средний возраст ВИЧ-инфицированных пациентов, а возраст тоже является фактором риска для развития иммунологического неответа. И если мы, например, посмотрим на данные, представленные коллегами из Санкт-Петербурга, то там в 2017 году доля неотвечков уже составила 22 %, то есть мы можем из этих данных рассчитывать, что, скорее всего, в нашем случае доля тоже выросла, а не уменьшилась. Поскольку открытых данных очень мало, для полной оценки ситуации с неответом в стране, конечно, потребуется большая эпидемиологическая работа, обработка статистики. И сейчас этих данных, к сожалению, нет.

Бобкова М.Р., д.б.н., 2-й официальный оппонент. Спасибо большое за ответ. Я думаю, что у Вас ещё будет возможность на него ответить, потому что, конечно же, Вы будете продолжать свои исследования. И мне просто хотелось пожелать, чтобы Вы обратили внимание на то, о чем я говорила, и в течение ближайших лет провели сравнительное изучение доли неотвечков в зависимости от применяемых препаратов. Потому что это, скорее всего, тоже будет очень важно.

И второй вопрос касается роли хронической активации, формирования иммунодефицита. Известно, что гиперактивация иммунной системы и связанный с ней апоптоз клеток являются ведущим звеном иммунопатогенеза. В Вашей работе Вы этот показатель не оценивали, но планируете ли Вы это сделать в будущем?

Власова В.В., соискатель. Да, действительно, иммунная активация у ВИЧ-инфицированных пациентов не только определяет глубину иммунодефицита до терапии, но и степень восстановления иммунной системы после назначения антиретровирусных

препаратов. И в литературе разными коллективами уже было показано, что у иммунологических неответчиков уровень иммунной активации повышен. Мы в своей когорте пациентов также анализировали этот параметр с использованием стандартных маркеров CD38 и HLA-DR и подтвердили эти данные. Но поскольку это, так сказать, уже устоявшаяся концепция о связи иммунной активации и неответа, мы не включили в диссертационную работу. Чтобы не снизить оригинальность работы и не вводить лишние данные.

Бобкова М.Р., д.б.н., 2-й официальный оппонент. Я согласна с Вами. Перегружать работу не следует, но, возможно, в будущем Вы тоже опубликуете эти результаты. Они могут оказаться интересными для многих.

Мой *третий вопрос* касался возможности коррекции метаболических нарушений, но его уже задала Алена Борисовна, и я получила ответ, который меня вполне устраивает. Так что, если позволите, я зачитаю *заключение*. Диссертация Власовой Виолетты Викторовны на тему «Особенности метаболизма CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленная на соискании учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология, является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки, заключающаяся в определении метаболических свойств CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов со стандартным и дискордантным иммунологическим ответом на антиретровирусную терапию. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (с послед. изм. и доп.), предъявляемым к кандидатским диссертациям. А её автор, Власова Виолетта Викторовна, достойна присуждения учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология. Спасибо за внимание.

Власова В.В., соискатель. Уважаемая Марина Ридовна, благодарю Вас за положительный отзыв и отдельно благодарю Вас за Ваши рекомендации по дальнейшим исследованиям, по направлениям, в которых было бы интересно получить новые данные. Для меня это очень ценно. Спасибо большое.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Спасибо большое официальным оппонентам. А мы продолжаем нашу работу и переходим к дискуссии уже неофициально.

В ДИСКУССИИ УЧАСТВОВАЛИ:

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Уточняет, есть ли желающие выступить. Предоставляет слово Зурочке А.В. Пожалуйста, Александр Владимирович.

Зурочка А.В., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Уважаемый Валерий Александрович, глубокоуважаемые коллеги, Виолетта Викторовна. Ну, во-первых, я сразу скажу, что я полностью поддерживаю эту работу. Она соответствует требованиям ВАК, является научно-квалификационной работой по иммунологии, по биологическим наукам. А в дискуссии я хотел бы отметить один такой вот момент, который меня немножко, как говорится, расстраивает. Я уже об этом и говорил и на апробации диссертации, и сейчас, в общем-то, это немножко бросается в глаза, потому что были эти замечания высказаны в ходе дискуссии. Вот, насколько был хорошо написан автореферат докторской диссертации Вашего научного руководителя. А здесь диссертация написана нормально, а автореферат... мне, чтобы что-то понять, на какие-то контрольные точки в диссертации пришлось обратить внимание. В автореферате просто написано словами, а конкретные цифры, они в диссертации есть. То есть, приходится обращаться к диссертации, а автореферат, вот он, на мой взгляд, несколько был недоработан. То есть, скажем так, такая вот лёгкая небрежность, она, в общем-то, немножко ухудшает общий, как говорится, общий квалификационный балл для работы. Поэтому нужно, на мой взгляд, руководителю и Вам в дальнейшем, если Вы будете продолжать научные исследования в этом направлении, это учесть. А Вы, скорее всего, это будете делать, потому что это, можно сказать, условно необходимо, потому что влияние антиретровирусной терапии и число неотвечников по какой-то причине стали нарастать. Пока не совсем понятно, с чем это связано, какие могут в основе лежать механизмы и все прочее, но это реально становится очень большой проблемой для инфицированных пациентов. Что такое нарастание антиретровирусных неотвечников? В последующем, это, извините меня, летальность этих пациентов. То есть, присоединение клиники СПИДа, по сути дела, оппортунистических инфекций и так далее, и так далее. Ну, все, что характерно для синдрома приобретённого иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных. И это действительно колоссальная проблема. И она, к сожалению, будет нарастать. И поиск путей – вот, что очень интересно в этой работе. То есть здесь показаны определённые пути для поиска лекарственных препаратов, которые могли бы блокировать или там изменить, сменить вот эту вот неэффективность антиретровирусной терапии. Может быть с добавлением каких-то препаратов антиретровирусная терапия начнёт работать так, как ей положено. Поэтому это, конечно, проблема, действительно глобальная, в общем-то, она не останавливается на этой работе, ну и хотелось бы пожелать в дальнейшем успехов, но все-таки просьба писать почетче. Ну, собственно говоря, это вот моё такое небольшое

критическое замечание для будущего. Но оно ни в коем случае не умаляет эту работу, потому что мы оцениваем, в первую очередь, то, что сделано, а не то, что не сделано.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Так, пожалуйста, кто ещё? Пожалуйста, Гузель Нуховна.

Чистякова Г.Н., д.м.н., проф., ЗДН РФ. Уважаемые коллеги, несмотря на определенные замечания к работе Виолетты Викторовны, я тоже с удовольствием поддерживаю эту работу. Потому что на сегодняшний день среди ВИЧ-инфицированных пациентов порядка 40 % – это женщины репродуктивного возраста, и они рожают, и количество этих женщин на сегодняшний день не снижается. Мы проводим исследования, и надо сказать, что все-таки есть случаи, когда, несмотря на противовирусную терапию и на созданные СПИД-центры, все-таки есть случаи заражения детей. Поэтому количество этих пациентов, оно, надо сказать, не снижается. И при этом, если эта женщина беременна, у неё есть соматическая патология и метаболические нарушения, поэтому я считаю, что работа актуальна. Ну и по ответам Виолетты Викторовны понятно, что она точно в теме, и я надеюсь, что она будет продолжать эту тему, потому что это «кусочек», я так понимаю, большой глобальной темы лаборатории, которая занимается этим. Я думаю, что можно оценить работу положительно.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Пожалуйста, Ирина Георгиевна.

Данилова И.Г., д.б.н., доцент. Несомненно, работа очень хорошая, её нужно поддержать. И она мне нравится тем, что, может быть, за много лет впервые мы приступили к метаболизму клеток. Мы рассматриваем, так сказать, причины нарушения, именно которые кроются в метаболизме. Но, смотря на те показатели, которые определяла Виолетта Викторовна, конечно, выводы сделаны далеко идущие. По одному потреблению того или иного субстрата просто невозможно говорить о метаболизме клеток. Можно предположить, что вот глюкоза потребляется, потребляется пальмитиновая кислота, а куда они деваются, этого никто не знает. Поэтому мы не можем сказать точно, что происходит в данном случае в метаболизме клетки. Но я думаю, что начало положено, и они займутся и протеомом, и метаболомом, и вот, как мы с Евгенией Валерьевной тут обсуждали, что там с аутофагией, что в этой аутофагосоме есть. То есть, конечно, работа интересная, её, несомненно, нужно продолжать.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Борис Германович, пожалуйста, Вам слово.

Юшков Б.Г., член-корр. РАН, д.м.н., проф., ЗДН РФ. Уважаемый Валерий Александрович, коллеги и Виолетта Викторовна. Дело в том, что нет смысла сильно обсуждать, потому что и официальные оппоненты, и выступавшие до меня коллеги, в общем-то, дали достаточно высокую, хорошую оценку. Меня побудило выступить только

одно: хочу обратить внимание на некоторые аспекты, которые, как мне показалось, немножечко «ушли в тень», хотя могут иметь очень большое значение. То есть я хотел бы остановиться на фундаментальной части, фундаментальной составляющей этой работы. Дело в том, что то, что было здесь доложено, то, что есть в работе, по сути дела, очень интересный феномен затрагивает. В гематологии этот феномен давным-давно известен хорошо и о нем много говорят – это понятие о неэффективных поэзах. По сути дела, здесь автор сталкивается с неэффективными поэтами. Есть неэффективный эритропоэз, неэффективный лейкопоэз, и лимфоциты пока ещё никто не вычеркнул из клеток белого ряда крови. И суть этого явления, суть этого феномена состоит в том, что существует механизм выбраковки клеток. То есть нормальная регенерация клеток крови состоит в том, что клетки делятся, образуются, но образуются клетки разного качества. И в организме существуют механизмы, которые их выбраковывают. То есть для того, чтобы клетка приступила к своей функции, она проходит своеобразный этап. Если она соответствует этим качествам, она выходит в кровь и выполняет свои функции. Если нет, то в месте образования она разрушается.

И вот мне здесь показалось, что у Вас очень интересные явления. Вот Вы отмечаете пролиферацию клеток, и в то же время идёт истощение клеточного пула. Вот как это, вроде бы, так сказать, с обычными нашими критериям соединить. И второе: было очень интересно тоже в обсуждении, здесь как-то это не прозвучало, увеличение аутофагии, то есть это регулярная гибель клеток. И вот получается, если вот эту концепцию, если этот феномен неэффективного поэза распространить на Ваши результаты, то получается очень интересная вещь. В результате, так сказать, ВИЧ-инфекции, дефектные клетки начинают образовываться. И когда Вы их стимулируете, клетки начинают делиться, но образуются дефективные клетки, включается механизм самоуничтожения, и у Вас таким образом получается, что самой стимуляцией Вы приводите к истощению этих клеток. Вот отсюда можно оценивать Ваших ответчиков и неответчиков с позиции глубины процесса. На первых этапах ещё отвечают, потом уже настолько сильно разрушаются, что, в конечном счёте, уже сама по себе стимуляция приводит к истощению. Это вот уже фундаментальный подход, фундаментальный вариант, фундаментальный результат тех идей, которые прозвучали, но вот так чётко они Вами не сформулированы. Более того, может быть, это даже пригодится где-то и для расшифровки некоторых механизмов тех же иммунодефицитов, понимаете? Вот этот вот феномен неэффективных поэтов так-то обычно уходит. А так, я считаю, что работу надо поддержать.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Ещё есть коллеги, желающие выступить? Достаточно? Те, кто участвует онлайн, желают выступить? Нет? Ну, хорошо, тогда тоже два слова скажу, потому что давно знаю диссертанта. Виолетта Викторовна была студенткой на кафедре, где и Евгения

Владимировна защищала свою докторскую и кандидатскую. Она – одна из самых молодых докторов наук сейчас в Пермском исследовательском университете. И я просто хочу сказать, что вот так они работают. Наша кафедра иммунологии и микробиологии с 93-го года существует. Когда начинается распределение, то на 5 кафедр идут 100 человек, примерно по 20 должно быть. А как только набор объявляют на год, то заявляются по 40 человек на эту кафедру. То есть, умеют привлечь, и такой отбор сотрудников идет. И кандидатские, и докторские защищают молодые девушки. Как только они их выбирают? Они так бесшумно работают, чётко. С утра до вечера и так далее.

Посмотрите, какая динамика. Это все давно открыто. Это 2007-2009 год, неответ. В России Шмагели начали все это исследовать. Это была первая работа. Сначала им говорили: «Вы не так определяете, у Вас там, наверное, суперпресс какой-то экологический, поэтому вообще ничего не отвечает ни на что. Чего Вы там выдумываете? Неответ». Оказывается, и в Америке то же самое, и во всем мире. И эта «прослоечка» растёт до 30 % по различным работам. А вот в целом это то, на что Казначеев ещё обращал внимание, Казначеев Влаиль Петрович – это Новосибирск, начало 80-х годов. И он сказал о том, что грядёт нам? «Депрессия, распространённость сердечно-сосудистых заболеваний – сегодня 600-700 миллионов человек на 8 миллиардов». А депрессия уже у 500-600 и приближается к самому распространённому заболеванию. Депрессия, супрессия. И как это называл Казначеев? Он говорил «цитозекологическая усталость этноса». Это было 40 лет назад. И, оказывается, действительно: вот вам COVID-19, следом шёл вирус Хендра в Австралии, и оказалось, что все это объявилось, когда вырубили рощи в Австралии под строительство коттеджей, моментально вирус Хендра ожил. А кто там жил? Лошади. Там столица ипподромов, гонок и так далее. И это раскрутили две женщины, американка и австралийка, что вот, вот он источник-то. Вот из летучих мышей вирус переселился в лошадей. Почему? А летучие мыши начали питаться не эвкалиптовым нектаром, а отходами лошадей. И что сделали за 10 лет? Снесли все коттеджи и опять возродили рощи эвкалиптовые. И где вирус Хендры? А нет. Остался там у летучих мышей, контролируемый. А лошади все здоровые. Но 4 человека умерло и сотни лошадей. То есть можно с этим бороться.

Тушим пожары сейчас в Сибири. Какие пожары в апреле месяце, когда дождь и снег идёт? В Латинской Америке пожары начались. Что такое? Антропогенный фактор. В Африке пожары начались. Гибнут звери, гибнут растения, а вирусы, их населяющие, куда идут? Идут туда, где 36 градусов, где есть питательная среда. И единственный из всех видов животного мира, человек, он накапливается, размножается. 8 миллиардов в 50-ом году будет, а к концу века – 13 миллиардов. Вот, если вот так будет идти, все сидят и думают, а что делать-то, как?

Поэтому эта работа, она «снизу пошла», наоборот. Не из глобального экологического пресса, а «снизу». Вот, давайте разбираться. Ведь ещё 10 лет назад в норме количество лимфоцитов было 800-1200 в одном микролитре. И считалось, что если до 500 – нижняя граница, то лечить не надо. И не лечили. Вот, когда до 500 снизилось, вот теперь надо лечить. А так, вирус тренирует иммунную систему, ничего страшного, распадётся. Нормально все. Оказалось – ненормально. Численность клеток идет «вниз, вниз, вниз, вниз». И безостановочно. И поэтому, как поменялась парадигма? Сейчас только поставили диагноз ВИЧ – сразу лечить. Потому что знают исход. Ну, а СПИД, как и ВИЧ, это же стадия ВИЧ, той же инфекции, последняя. Но выделяют, насколько уже предсмертная стадия. Таких немало и в разных отделениях, и в глазном отделении, и в неврологическом, и со всеми этими аутоиммунными осложнениями, нейродегенеративными процессами.

Вам заключительное слово, Виолетта Викторовна.

Власова В.В., соискатель. Глубокоуважаемый председатель, глубокоуважаемые члены диссертационного совета, присутствующие, коллеги, разрешите выразить огромную благодарность всем, кто участвовал в подготовке, в представлении, в обсуждении, в публичной защите моей диссертации. В первую очередь, конечно же, позвольте выразить слова благодарности председателю диссертационного совета Валерию Александровичу Черешневу, учёному секретарю Юлии Александровне Журавлевой, конечно же, Елене Николаевне Денкс. Также хочу выразить большую благодарность за помощь в организации Любови Александровне. Хочу поблагодарить моего научного руководителя Евгению Владимировну. И, конечно, выразить глубокую признательность официальным оппонентам Коньковой-Рейдман Алене Борисовне и Бобковой Марине Ридовне за их критические отзывы, за положительные рецензии, за советы. Спасибо за все хорошие слова, которые вы сказали сегодня. Конечно же, благодарю ведущую организацию, Санкт-Петербургский институт имени Пастера, тоже за очень подробный отзыв, за интересные вопросы, которые позволили по-новому взглянуть и на работу, и на рекомендации практические, которые мы составили в ходе этой работы. Особую признательность хочу выразить заведующему лабораторией экологической иммунологии Шмагелю Константину Владимировичу, который принял большое участие в планировании, в написании этой работы, и всем сотрудникам лаборатории экологической иммунологии. В особенности благодарю Ларису Борисовну Королевскую. Большую признательность хочу выразить всем присутствующим. Спасибо всем за обсуждение моей работы, за положительные отзывы. Благодарю за внимание, спасибо.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Предлагает приступить к тайному голосованию. Членам дис. совета необходимо дать

оценку данной работе. Сообщает о том, что процедура голосования по результатам защиты *Власовой В.В.* будет осуществляться путем электронного голосования, в соответствии с регламентирующими документами Минобрнауки РФ. Для объяснения информации о том, как будет проводиться голосование, слово предоставляется ученому секретарю дис. совета, к.б.н. Журавлёвой Ю.А. Так, пожалуйста, Юлия Александровна, расскажите, как мы будем голосовать.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01, к.б.н. Голосование традиционно в чате диссертационного совета ИИФ УрО РАН в системе Телеграм, в который добавлены все присутствующие (очно и в дистанционном формате) члены дис. совета, есть возможность выбрать два варианта: «за» или «против».

Процедура голосования

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Голосование запущено, можно уже голосовать.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Шесть человек проголосовали. Семь. 15 уже.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Еще двое коллег. 16. Кто-то один еще не проголосовал.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Людмила Ахметовна, у Вас получилось проголосовать? Людмила Ахметовна, если Вы проголосовали, у Вас должен вот этот кружочек стать синим и галочка появиться.

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. Галочка у меня появилась.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Людмила Ахметовна, говорите, мы Вас слышим. Все хорошо, спасибо. Алексей Петрович, Вы проголосовали?

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. У всех получилось проголосовать, да? Все нормально? 16 голосов, почему?

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Техническая неполадка? Можно повторно проголосовать?

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Давайте тогда ещё раз проголосуем. Давайте ещё раз. Людмиле Ахметовне тоже сказать надо. Сейчас будет второй раз будет голосование, чтобы она знала.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Сейчас я заново создаю процесс голосования.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Людмила Ахметовна, сейчас проголосуем второй раз.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Давайте. Сейчас нам настроят систему, чтобы аннулировать первое голосование. А сейчас все повнимательнее отнесёмся, где-то один голос мы теряем. Хорошо.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Сейчас, сейчас, сейчас, я создаю голосование.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Пожалуйста, можно голосовать.

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. У меня почему-то пропал звук. У меня звук пропал.

Журавлева Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Звук не пропал. Мы Вас слышим, Людмила Ахметовна.

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. Хорошо, я слышу.

Журавлева Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Вы проголосовали сейчас ещё раз?

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. Конечно.

Журавлева Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Появилась синяя полоска напротив ответа?

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. Сейчас проверю.

Журавлева Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Проверьте, пожалуйста.

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. У меня значит так. Сбоку слева у меня есть, в общем, какой-то там кружочек, и у меня появляется галочка.

Журавлева Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Галочка, да. Всё, так и должно быть.

Журавлева Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Все равно 16 голосов. Еще раз? Давайте ещё раз.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Предлагает вариант: сначала пусть проголосуют те члены дис. совета, которые находятся в режиме онлайн, а потом мы присоединимся. Это значит, Алексей Петрович и Людмила Ахметовна, пожалуйста, с вас начинаем. Сейчас вот систему наладят снова, чтобы нулевые отметки были.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Я создала новый опрос. Сначала голосуют онлайн присутствующие. Когда появятся два голоса, тогда будут голосовать те, кто присутствует в зале.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. Никто не нажимает, никто не нажимает. Онлайн голосуют. Так, это Алексей Петрович проголосовал? Так, Людмила Ахметовна, как Вы?

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. У меня вообще куда-то все пропало, у меня пропал Телеграм.

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Появилось новое голосование, Людмила Ахметовна. Вам нужно зайти в Телеграм, в чат «Диссертационный совет ИИФ УрО РАН». Вы зайдите заново.

Ковальчук Л.А., д.б.н., доцент. Все получилось.

(По техническим причинам и трудностями, возникшими при голосовании у кого-то из членов дис. совета, голосование было проведено трижды. При последнем голосовании (результаты двух предыдущих голосований были аннулированы) у всех участников заседания получилось проголосовать).

Журавлёва Ю.А., ученый секретарь Совета 24.1.063.01, к.б.н. Все проголосовали, 17 голосов.

Таким образом, голосование состоялось. Голосование положительное. И сегодня, 16 апреля 2025 года, по результатам защиты Власовой Виолетты Викторовны, результаты голосования таковы:

«За» присуждение учёной степени кандидата биологических наук проголосовало 17 человек, против - 0.

Черешнев В.А., председатель дис. совета 24.1.063.01, академик, д.м.н., проф. С чем мы всех и поздравляем. Теперь нам надо проголосовать за заключение дис. совета. Посмотрите, пожалуйста (*попросил вывести на экран заключение*). Есть замечание у кого-то? Все нормально? Да. Хорошо. Тогда кто за то, чтобы поддержать проект заключения, прошу проголосовать. Против, воздержался, нет?

Ну что ж, отличная защита, подготовленный диссертант, прошедший многие муки, но вышедший победителем. Так что поздравляем. Поздравляем и мужа, который тут точно переживает, Сергей Игоревич.

Еще раз всех поздравляю.

Открытым голосованием Заключение дис. совета утверждается единогласно.

В соответствии с п.32 «Положения о присуждении ученых степеней» единогласным открытым голосованием принимается следующий текст **заключения**:

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная идея о нарушении метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективным восстановлением иммунитета,

обогащающая научную концепцию о механизмах формирования иммунологического неответа на антиретровирусную терапию (АРТ);

предложен новый подход к своевременному выявлению ВИЧ-инфицированных пациентов, склонных к формированию иммунологического неответа на лечение, на основании функционального состояния митохондрий CD4⁺ Т-лимфоцитов;

доказано наличие взаимосвязи между метаболическими характеристиками CD4⁺ Т-лимфоцитов, а также уровнем пролиферации и истощения данной клеточной популяции у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ;

введен новый способ оценки метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов, полученных от ВИЧ-инфицированных больных с различной эффективностью восстановления иммунитета в ответ на АРТ, основанный на технологии анализа внеклеточных потоков и проточной цитометрии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение о том, что нарушение метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти у ВИЧ-инфицированных лиц с дискордантным ответом на терапию регистрируется на фоне активной пролиферации и истощения CD4⁺ Т-клеток;

применительно к проблематике диссертации эффективно использован комплекс современных методов исследования (многоцветная проточная цитофлюориметрия, люминесцентный анализ, технология анализа внеклеточных потоков), позволяющих всесторонне оценить метаболические свойства CD4⁺ Т-лимфоцитов, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов и здоровых людей;

изложены факты, свидетельствующие о наличии нарушений в метаболизме CD4⁺ Т-клеток, полученных от ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на АРТ;

раскрыты противоречия между высоким уровнем пролиферации и низкой биоэнергетической активностью CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти у ВИЧ-инфицированных неответчиков на терапию;

изучены причинно-следственные связи между нарушением регенерации CD4⁺ Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции и метаболическими свойствами CD4⁺ Т-клеток памяти;

проведена модернизация алгоритма оценки метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов на основе анализа потребления экзогенных субстратов, уровня аутофагии, активности биоэнергетических путей, внутриклеточного содержания АТФ и АДФ.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены:

- новые методики оценки метаболизма иммунных клеток - в научно-исследовательскую деятельность лаборатории молекулярной иммунологии «ИЭГМ УрО РАН»;

- образовательные технологии, основанные на результатах диссертационного исследования, - в учебный процесс кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (по дисциплинам «Иммунология» и «Механизмы иммунитета»);

определены перспективы практического использования предложенного способа оценки метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов для оценки рисков отсутствия иммунологического ответа на антиретровирусную терапию;

создана система практических рекомендаций для своевременного выявления ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых с высокой степенью вероятности не сформируется иммунологический ответ на АРТ;

представлены предложения по дальнейшему совершенствованию методов диагностики и коррекции иммунологического неответа на антиретровирусную терапию.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

результаты получены на сертифицированном оборудовании, с использованием коммерческих наборов для проведения лабораторных исследований, стандартизированных калибровочных и контрольных материалов; показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

теория построена на известных, проверяемых данных, опубликованных в научной литературе по проблеме исследования иммунологического неответа на АРТ, и полученных автором результатах;

идея базируется на анализе полученных данных и обобщении опыта ведущих специалистов в области иммунологии ВИЧ-инфекции и, в частности, иммунологического неответа на терапию;

использовано сравнение авторских данных с данными, полученными ранее в работах отечественных и зарубежных исследователей по данной тематике;

установлено качественное совпадение ряда авторских результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

использованы современные методики сбора и обработки экспериментальных данных, адекватные методы статистического анализа.

Личный вклад соискателя состоит:

во включенном участии на всех этапах исследования: планировании научной работы; определении методологии и общей концепции диссертационного исследования, основной идеи, цели и постановке задач; получении исходных данных в научных

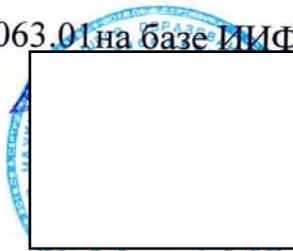
экспериментах; обработке и интерпретации экспериментальных данных, апробации результатов исследования и подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Диссертационное исследование охватывает основные вопросы поставленной научной задачи, соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, концептуальности и взаимосвязи выводов с поставленной целью и задачами.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Власовой В.В. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 3.2.7. Иммунология, т.к. в исследовании решена конкретная научная задача по оценке метаболических свойств CD4+ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов с разной эффективностью восстановления иммунитета в ответ на антиретровирусную терапию, имеющей значение для развития биологической науки.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с изм. и доп. от 21 апреля, 2 августа 2016 г., 29 мая, 28 августа 2017 г., 1 октября 2018 г., 20 марта, 11 сентября 2021 г., 26 сентября 2022 г., 26 января, 26 октября 2023 г., 25 января, 16 октября 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Власова В.В. достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Председатель дис. совета 24.1.063.01 на базе ИИФ УрО РАН,
академик РАН, д.м.н., проф.



В.А. Черешнев

Ученый секретарь дис. совета 24.1.063.01 на базе ИИФ УрО РАН,
к.б.н.



Ю.А. Журавлёва

«16» апреля 2025 года