

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Власовой Виолетты Викторовны «Особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

На сегодняшний день антиретровирусная терапия (АРТ) остается единственным эффективным средством в борьбе с глобальной эпидемией ВИЧ-инфекции. Применение антиретровирусных препаратов подавляет репликацию ВИЧ, что, в большинстве случаев, сопровождается восстановлением численности CD4⁺ Т-лимфоцитов в организме ВИЧ-инфицированных пациентов и, следовательно, повышением качества и продолжительности жизни этих людей. Диссертационная работа Власовой В.В. посвящена проблеме иммунологического неответа на антиретровирусную терапию (АРТ). При иммунологическом неответе количество CD4⁺ Т-клеток в организме ВИЧ-позитивных людей, получающих АРТ, сохраняется низким на протяжении всего периода лечения. Причины данного феномена в настоящий момент не установлены, а методы коррекции этого состояния отсутствуют. В свете этих фактов актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений.

В автореферате диссертации Власова В.В. описывает возможную роль клеточного метаболизма в нарушении восстановления популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов и обосновывает цель диссертационного исследования: установить особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных людей с различной эффективностью восстановления иммунитета в ответ на высокоактивную антиретровирусную терапию. Задачи и методы исследования полностью соответствуют поставленной цели, методологические аспекты описаны достаточно подробно. Выводы исследования также полностью соответствуют задачам.

На основании полученных данных диссертант описывает различия в метаболизме CD4⁺ Т-клеток ВИЧ-инфицированных неответчиков на терапию, пациентов со стандартным ответом на терапию и здоровых доноров. Власова В.В. отмечает, что значительные изменения касаются CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти, полученных от иммунологических неответчиков на лечение. Клетки этих пациентов потребляют значительно больше глюкозы и жирных кислот, чем таковые здоровых доноров, и содержат больше аутофагосом. Важным моментом стало установление того факта, что в CD4⁺ Т-клетках памяти иммунологических неответчиков снижена активность гликолиза и окислительного фосфорилирования митохондрий. Автор предполагает, что эти нарушения могут быть связаны с истощением CD4⁺ Т-лимфоцитов памяти.

По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 8 – в научных журналах, которые включены в Перечень ВАК и/или индексируются в международных базах Web of Science, Scopus, RSCI.

Автореферат написан грамотным языком, логично выстроен и дает полное представление о сути и объеме проведенной работы. Принципиальных замечаний и вопросов к работе нет.

Таким образом, на основании автореферата можно заключить, что диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны на тему: «Особенности метаболизма $CD4^+$ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию» является законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача определения метаболических особенностей $CD4^+$ Т-клеток, полученных от ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на антиретровирусную терапию, имеющая существенное значение для специальности 3.2.7. Иммунология, биологические науки.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Власовой В.В. полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями), а ее автор, Власова Виолетта Викторовна, достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Подтверждаю свое согласие на обработку персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Литвинова Лариса Сергеевна
доктор медицинских наук, доцент,
директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий,
профессор кафедры фундаментальной медицины
Высшей школы медицины
ОНК «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)»
Балтийского Федерального университета
имени Иммануила Канта



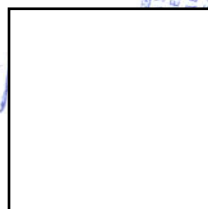
Литвинова Л.С.

19 марта 2025 года

Название и адрес организации: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта». Адрес: 236041, Россия, г. Калининград, ул. А. Невского, д.14. Тел. +7 (4012) 59-55-95, E-mail: post@kantiana.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента Литвиновой Ларисы Сергеевны заверяю:

ученый секретарь ученого совета БФУ
им. И. Канта, канд. физ-мат. наук, доцент



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Власовой Виолетты Викторовны «Особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Антиретровирусная терапия (АРТ) остаётся единственным эффективным методом борьбы с эпидемией ВИЧ-инфекции. Её применение подавляет репликацию ВИЧ, что в большинстве случаев сопровождается восстановлением популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов у пациентов и улучшением качества их жизни. Диссертационная работа Власовой В.В. фокусируется на проблеме иммунологического неответа на АРТ, при котором количество CD4⁺ Т-клеток сохраняется на низком уровне даже при длительном лечении. Иммунологический неответ повышает риск развития как СПИД-ассоциированных, так и СПИД-неассоциированных заболеваний, что негативно влияет на качество и продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных лиц. Причины этого феномена остаются неясными, а методы коррекции отсутствуют, что делает исследование чрезвычайно актуальным.

В автореферате диссертации Власова В.В. предлагает оригинальную гипотезу: нарушения метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов могут быть ключевым фактором, препятствующим восстановлению иммунитета. На основании этой гипотезы диссертант ставит целью работы выявить особенности биоэнергетического обмена в клетках пациентов с различной эффективностью иммунологического ответа на терапию. Задачи и методы исследования логично выстроены и соответствуют поставленной цели. Научные положения и выводы, представленные в автореферате, обоснованы результатами проведенного автором исследования.

Исследование показало, что низкая эффективность регенерации CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков связана с метаболическими нарушениями в этих клетках. Установлено, что при ВИЧ-инфекции в CD4⁺ Т-лимфоцитах возрастает интенсивность захвата глюкозы, при этом данный показатель достигает максимальных значений в группе иммунологических неответчиков. Кроме того, CD4⁺ Т-клетки этих пациентов поглощают больше экзогенных жирных кислот, демонстрируют высокую потребность в нейтральных аминокислотах и имеют высокий уровень

аутофагии. Тем не менее, интенсивность гликолиза и митохондриального дыхания в $CD4^+$ Т-лимфоцитах памяти иммунологических неответчиков была существенно снижена.

Таким образом, автор делает заключение о том, что низкая эффективность регенерации у ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков связана с метаболическими нарушениями в этих клетках. Полученные данные расширяют наше понимание механизмов, препятствующих восстановлению $CD4^+$ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных неответчиков на терапию.

Для разделения иммунологических ответчиков и неответчиков выбрана граница в 350/мкл $CD4^+$ Т-клеток в крови, из текста автореферата остается 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 описываются так: «повышена доля пролиферирующих $CD4^+$ Т-лимфоцитов», «поглощали значительно больше глюкозы», «содержали больше аутофагосом», «отличались повышенной экспрессией ASCT2», «содержали значительно больше PD-1-позитивных и TIGIT-позитивных элементов». При этом отсутствуют и числа, и графики отражающие количественные различия, но присутствует достоверность различий, что указывает на то, что в диссертантом проведена количественная оценка результатов. Указанные замечания имеют дискуссионный характер и не умаляют научной ценности работы.

Материалы диссертации В.В. Власовой представлены на 5 научных конференциях в 2021-2024 гг. По теме работы опубликовано 11 работ, в том числе 8 – в научных журналах, которые включены в Перечень ВАК и/или индексируются в международных базах Web of Science, Scopus, RSCI.

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны на тему: «Особенности метаболизма $CD4^+$ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленная на соискание ученой 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 особенностей биоэнергетического обмена $CD4^+$ Т-лимфоцитов ВИЧ-

инфицированных пациентов с различной эффективностью иммунологического ответа на терапию.

По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Власовой В.В. полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями), а ее автор, Власова Виолетта Викторовна, достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

Согласна на обработку моих персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.

Цаплина Ольга Анатольевна,
кандидат биологических наук,
с.н.с. лаборатории цитологии
одноклеточных организмов ФГБУН
Институт цитологии РАН



Цаплина О.А.

«7» апреля 2025 года

Название и адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук. Адрес: 194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий проспект, д. 4. Тел. +7 (812) 297-18-29, E-mail: cellbio@incras.ru



Письмо руки Цаплиной О.А.
07.04.2025
О.А. канцелярией



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Власовой Виолетты Викторовны «Особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология

Диссертационная работа Власовой В.В. посвящена механизмам иммунологического неответа на антиретровирусную терапию (АРТ) ВИЧ-инфекции. Этот феномен наблюдается у 10–40% ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих вирусологически эффективное лечение, и заключается в слабом восстановлении численности CD4⁺ Т-лимфоцитов. Вследствие сохраняющегося дефицита CD4⁺ Т-клеток иммунологические неответчики на АРТ особенно уязвимы к оппортунистическим инфекциям и имеют более высокие риски заболеваемости и смертности в сравнении с пациентами со стандартным ответом на терапию. Широкое распространение данного феномена и отсутствие терапевтических методов коррекции иммунологического неответа на АРТ обуславливают актуальность диссертационного исследования В.В. Власовой

В настоящей работе проблема неответа рассматривается через призму метаболизма иммунных клеток. Автор предполагает, что нарушение регенерации CD4⁺ Т-лимфоцитов у иммунологических неответчиков может быть связано с изменениями в обменных процессах данных клеток. В ходе работы автор использовал современные методы исследования для определения интенсивности потребления метаболических субстратов и биоэнергетической активности CD4⁺ Т-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов со стандартным ответом на терапию и иммунологических неответчиков на АРТ. В результате было выявлено изменение обменных процессов в CD4⁺ Т-лимфоцитах памяти иммунологических неответчиков. Показано, что у таких пациентов CD4⁺ Т-клетки памяти, являющиеся ключевым звеном в регенерации CD4⁺ Т-лимфоцитов, потребляют больше метаболических субстратов, чем аналогичные клетки здоровых доноров, но значительно уступают им по интенсивности гликолиза и митохондриального дыхания.

Полученные данные расширяют текущее представление о патогенетических механизмах, препятствующих эффективному восстановлению CD4⁺ Т-лимфоцитов в организме ВИЧ-инфицированных неответчиков на терапию. Кроме того, результаты исследования могут быть использованы для разработки новых подходов к лечению ВИЧ-инфицированных больных с иммунологическим неответом на АРТ, направленных на повышение качества и продолжительности жизни таких пациентов.

Результаты диссертационной работы были неоднократно представлены на Всероссийских и международных научных конференциях. По материалам диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 8 – в научных журналах, которые включены в Перечень ВАК и/или индексируются в международных базах Web of Science, Scopus,

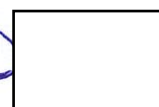
RSCI. Автореферат оформлен согласно требованиям ВАК. Принципиальных замечаний и вопросов к работе нет.

Заключение:

Таким образом, судя по автореферату, диссертационная работа Власовой Виолетты Викторовны на тему: «Особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленная на соискание ученой 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. По актуальности, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Власовой В.В. полностью соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (с послед. изменениями), а ее автор, Власова Виолетта Викторовна, достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

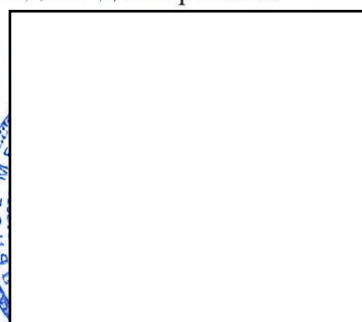
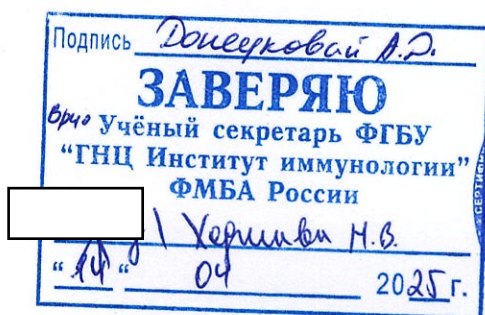
Данные об авторе отзыва:

Донецкова Альмира Дмитриевна
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории
дифференцировки лимфоцитов
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Донецкова А.Д.

Я, Донецкова Альмира Дмитриевна, согласна на обработку моих персональных данных и включение их в аттестационное дело диссертанта.




Донецкова А.Д.

Название и адрес организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел. +7 (499) 617-10-27, E-mail: info@nrcii.ru