

УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального
государственного бюджетного
учреждения науки Пермского
Федерального исследовательского
центра Уральского отделения
Российской академии наук,

д.ф.-м.н.

О.А. Плехов

2024г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского
Федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской
академии наук

Диссертация «Особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию» выполнена в лаборатории молекулярной иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского Федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (далее - ИЭГМ УрО РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Власова Виолетта Викторовна работала в ИЭГМ УрО РАН в лаборатории экологической иммунологии в должности лаборанта (2019-2021 гг); с 2021 г. по настоящее время - в лаборатории молекулярной иммунологии в должности младшего научного сотрудника.

В 2019г. с отличием окончила Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», присуждена квалификация магистр по специальности «Биология» (диплом магистра № 105931 0206701 от 08.07.2019).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 г. Федеральным государственным бюджетным учреждением науки Пермским Федеральным исследовательским центром Уральского отделения Российской академии наук (далее - ПФИЦ УрО РАН; справка № 117700\6546-153).

Научный руководитель - Сайдакова Евгения Владимировна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ИЭГМ УрО РАН.

По итогам обсуждения принято следующее **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**:

Оценка выполненной работы. В диссертации Власовой В.В. содержатся новые научно-обоснованные результаты в области иммунологии ВИЧ-инфекции. Диссертация является актуальной, законченной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой автором проведен анализ метаболических свойств CD4⁺ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов со стандартным и дискордантным ответом на антиретровирусную терапию. В диссертации 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: определении основной идеи, методологии и общей концепции диссертационного исследования, планировании научной работы, анализе современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, получении и интерпретации экспериментальных данных, подготовке публикаций и выступления на конференциях.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Проверка первичной документации проведена Комиссией в составе: председатель – заместитель директора ИЭГМ УрО РАН по научной работе, с.н.с. лаборатории микробиологии техногенных экосистем, д.б.н. Егорова Д.О.; в.н.с. лаборатории клеточной биологии и нанобиотехнологии, д.б.н. Заморина С.А.; н.с. лаборатории микробиологии техногенных экосистем, к.б.н. Ястребова О.В. (приказ директора ИЭГМ УрО РАН № 1252/27 от 21.06.2024 г). Первичная документация соответствует материалам исследования, представлена в полном объеме и признана достоверным материалом, который соответствует выполненной работе. Составлен акт проверки первичной документации от 24.06.2024 г.

Обоснованность полученных результатов обусловлена современным научно-методическим уровнем исследования, применением современных методов исследования с использованием сертифицированного оборудования, методов математического анализа, адекватных поставленным задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором данных.

Актуальность проблемы. Актуальность изучаемой проблемы обусловлена тем, что в настоящее время имеет место увеличение доли ВИЧ-инфицированных пациентов с дискордантным ответом на антиретровирусную терапию (АРТ). Вопрос о том, почему у части пациентов подавление вирусной нагрузки не сопровождается восстановлением иммунной системы, остается открытым. Этот феномен, известный как «иммунологический неответ» на АРТ, способствует развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований, нейрокогнитивных расстройств, СПИД и смерти. Без понимания механизмов формирования иммунологического неответа на АРТ невозможна разработка новых стратегий лечения ВИЧ-инфицированных лиц. Поэтому исследование вопросов, связанных с нарушением восстановления иммунитета у больных, получающих антиретровирусную терапию, является важной и актуальной задачей иммунологии.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые были определены метаболические характеристики $CD4^+$ Т-клеток памяти у ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследование показало, что низкая эффективность регенерации иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих лечение, связана с метаболическими нарушениями в этих клетках. Кроме того, впервые было показано, что нарушение обменных процессов в $CD4^+$ Т-клетках памяти ассоциировано с истощением регенерирующих клеток.

Теоретическая и практическая значимость работы. Данное исследование имеет высокую теоретическую значимость благодаря установлению связи между метаболизмом $CD4^+$ Т-клеток памяти и их пролиферативным потенциалом. Автор показал, что слабая регенерация $CD4^+$ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ, связана с угнетением биоэнергетических путей – аэробного гликолиза и окислительного фосфорилирования – в $CD4^+$ Т-клетках памяти. Эти данные расширяют понимание механизмов, препятствующих регенерации $CD4^+$ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных неответчиков на АРТ.

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

Результаты получены впервые и сопоставимы с Российским и мировым уровнем исследований.

Ценность научных работ соискателя. Ценность научных работ Власовой В.В. заключается в расширении теоретических представлений о метаболических особенностях $CD4^+$ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц с неполным восстановлением иммунитета при приеме антиретровирусной терапии. Научные

работы Виолетты Викторовны опубликованы в центральных и региональных изданиях. Публикации используются в научной деятельности ученых, занимающихся проблемами ВИЧ-инфекции, а также в учебном процессе.

Внедрение полученных результатов исследования в практику. Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (курсы «Иммунология» и «Клеточные технологии»), а также внедрены в научно-исследовательскую работу лаборатории молекулярной иммунологии ИЭГМ УрО РАН.

Научная специальность, которой соответствует диссертация. По тематике, методам исследования диссертационная работа полностью соответствует пп. 4 и 5 паспорта специальности научных работников 3.2.7. Иммунология (биологические науки).

Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах. Диссертационная работа выполнялась в рамках государственного задания ПФИЦ УрО РАН («Исследование функциональной активности лейкоцитов и клеток опухолевых линий в условиях хронических инфекций и под влиянием соединений химического и биологического происхождения»; № государственной регистрации темы: 124021900006-5). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ПФИЦ УрО РАН.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 11 научных работах, из них 8 статей - в изданиях, входящих в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (перечень ВАК РФ) и/или индексируемых в международных базах данных Scopus и/или Web of Science. Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

Наиболее значимые публикации:

1. Метаболические свойства активированных CD4⁺ Т-клеток памяти ВИЧ-инфицированных иммунологических неответчиков на высокоактивную антиретровирусную терапию / В.В. Власова, Е.В. Сайдакова, Л.Б. Королевская, Н.Г. Шмагель, В.А. Черешнев, К.В. Шмагель // Доклады Российской Академии Наук. Науки о Жизни. – 2021. – Т.501, № 1. – С.538–542.

2. Особенности метаболизма наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов и CD4⁺ Т-клеток памяти в покое и при пролиферации / В.В. Власова, Е.В. Сайдакова, Л.Б.

Королевская, Н.Г. Шмагель, К.В. Шмагель // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2022. – Т.7, № 5-1. – С.167–178.

3. Власова, В.В. Метаболические свойства Т-лимфоцитов и методы их регуляции / В.В. Власова, К.В. Шмагель // *Биохимия*. – 2023. – Т. 88, №11. – С. 2251–2270.

4. Functional exhaustion of CD4⁺ T-cells in HIV/HCV coinfectd HAART-treated patients / V.V. Vlasova, L.B. Korolevskaya, O.A. Loginova, N.G. Shmagel, E.V. Saidakova // *Medical Immunology (Russia)*. – 2023. – Т. 25, №4. – С. 837-843.

5. Власова, В.В. Особенности экспрессии ингибиторных рецепторов PD-1 и TIMIT на CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах различной степени зрелости / В.В. Власова, Е.В. Сайдакова // *Российский иммунологический журнал*. – 2024. – Т. 27, №3. – С. 553-558.

Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя. Власова Виолетта Викторовна – сформировавшийся научный работник. Диссертационная работа Власовой В.В. «Особенности метаболизма CD4⁺ Т-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих антиретровирусную терапию», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в развитие специальности 3.2.7. Иммунология, т.к. 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 Власовой В.В. по актуальности проблемы, полноте изложения, новизне результатов, научно-практической значимости соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней» (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм. и доп. от 30.07.2014, 21.04.2016, 02.08.2016, 29.05.2017, 28.08.2017, 01.10.2018, 20.03.2021, 11.09.2021, 26.09.2022, 26.01.2023, 18.03.2023, 26.10.2023, 25.01.2024, 16.10.2024), а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.2.7. Иммунология.

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

Заключение принято на заседании проблемной комиссии Института экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского Федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

Присутствовало на заседании 13 чел., из них 5 докторов наук. Результаты голосования: «за» - 13 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 3 от «11» октября 2024 г.

Председатель проблемной комиссии:
Директор Института экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук -
филиала Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Пермского Федерального исследовательского центра
Уральского отделения Российской академии наук
д.м.н., профессор



С.В. Гейн