

О Т З Ы В

на автореферат диссертации **Елфимова Кирилла Артемовича**
«Молекулярно-генетические и вирусологические характеристики острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02A6 ВИЧ-1»,
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.10 - Вирусология

Несмотря на то что современная антиретровирусная терапия позволяет людям с ВИЧ жить долго и сохранять высокое качество жизни, она не обеспечивает полного устранения вируса из организма и требует пожизненного лечения. Поэтому изучение ранних этапов инфекции, когда формируется устойчивый вирусный резервуар, сохраняет актуальность. Особый интерес представляют распространённые в России генетические варианты ВИЧ-1 — А6 и CRF63_02A6, особенности которых изучены недостаточно. Исследование их корцепторного тропизма, состава провирусного резервуара и изменений в иммунных клетках может уточнить механизмы взаимодействия вируса с организмом и создать основу для совершенствования диагностики и разработки подходов к длительному контролю инфекции без постоянной терапии.

Высокопроизводительное секвенирование открывает новые возможности для изучения ВИЧ и его взаимодействия с организмом человека. Эти технологии позволяют подробно характеризовать генетическое разнообразие вируса, выявлять изменения его генома и исследовать молекулярные процессы в клетках при инфекции. Полученные данные помогают уточнять механизмы развития заболевания и сохранения вируса в организме, создавая основу для совершенствования диагностики и разработки новых подходов к лечению.

Диссертационная работа Елфимова К. А. посвящена комплексному исследованию вируса и клеточного ответа при острой ВИЧ-1-инфекции. Цель работы — комплексная характеристика молекулярно-генетических и вирусологических особенностей острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной вариантами А6 и CRF63_02A6.

Автореферат последовательно излагает обоснование исследования, применённые методы, основные результаты и выводы. Работа посвящена актуальной проблеме и сочетает современные экспериментальные и вычислительные подходы. В работе проведено комплексное исследование образцов пациентов с острой ВИЧ-1-инфекцией, вызванной генетическими вариантами А6 и CRF63_02A6. Выполнены секвенирование вирусных геномов и филогенетический анализ, получены вирусные изоляты и

экспериментально определён их корецепторный тропизм. Разработан и оценён алгоритм прогнозирования тропизма по последовательности V3-петли белка Env. С помощью цифровой ПЦР оценено содержание предположительно интактных и дефектных провирусов, а посредством секвенирования РНК отдельных клеток исследованы изменения транскрипционной активности иммунных клеток и предполагаемые межклеточные взаимодействия.

К достоинствам работы следует отнести сочетание молекулярно-генетических, экспериментальных и биоинформатических подходов к исследованию вариантов ВИЧ-1 A6 и CRF63_02A6. Секвенирование вирусных геномов дополнено экспериментальным определением корецепторного тропизма, что позволяет сопоставлять генетические характеристики вируса с его биологическими свойствами. Анализ транскриптомов единичных клеток расширяет исследование за счёт оценки неоднородности клеточного ответа на инфекцию. Самостоятельным результатом является разработка программного инструмента для прогнозирования тропизма и оценка его работы на фенотипически охарактеризованных изолятах. При этом убедительность отдельных выводов и перспективы практического применения программы зависят от объёма выборок и дальнейшей независимой валидации.

Основные результаты диссертации опубликованы в трех статьях в рецензируемых журналах из рекомендованного списка ВАК и представлены на различных конференциях.

Среди замечаний и возникших вопросов можно отметить следующие:

- 1) Неясно соотношение выборок, использованных на разных этапах исследования: на с. 14 указаны 19 фенотипированных изолятов, тогда как на рис. 3 представлены данные для 21 изолята. Для анализа провирусного резервуара в выводе 1 указаны 15 случаев острой инфекции. Необходимо пояснить состав каждой выборки, причины различий в численности и степень их перекрытия.
- 2) На с. 14 распределение R5-, X4- и R5/X4-тропных изолятов приведено для объединённой выборки пациентов с острой и хронической инфекцией, после чего сформулирован вывод о присутствии CXCR4-использующих вариантов в острой фазе. Для проверки этого вывода необходимо отдельно указать число изолятов каждого типа тропизма среди 14 пациентов с острой инфекцией.

- 3) Заявления о приоритете в выводах 1–3 требуют более строгого обоснования:
- а) В выводах 1 и 3 заявления “впервые” основаны преимущественно на применении известных подходов к A6 и CRF63_02A6. При этом недостаточно разграничены приоритет получения данных для этих генотипов и содержательная новизна результатов относительно ранее опубликованных исследований. Приоритет исследования конкретных генотипов не заменяет обоснования содержательной научной новизны.

Оценка целостности провирусной ДНК методом цифровой ПЦР описана Bruner и соавт. в 2019 г. (10.1038/s41586-019-0898-8), а анализ транскриптомов отдельных клеток при ранней ВИЧ-инфекции — Kazer и соавт. в 2020 г (10.1038/s41591-020-0799-2). Поэтому необходимо конкретизировать, какие результаты настоящей работы дополняют или изменяют ранее сформированные представления.

- б) Заявление «впервые в России» в выводе 2 требует уточнения с учётом ранее опубликованной разработки SCOTCH (10.1093/bioinformatics/bty170), использующей ансамбль моделей Random Forest со стекингом для прогнозирования тропизма субтипа А. В публикации по SCOTCH у соавтора Дмитрия Фришмана указана аффилиация с российской организацией — Санкт-Петербургским государственным политехническим университетом. Поэтому необходимо пояснить критерий национального приоритета и конкретизировать, в чём заключается новизна разработанного подхода относительно SCOTCH.
- 4) В выводе 3 выявленные различия интерпретируются как изменения, вызванные острой ВИЧ-инфекцией. Однако сравнение трёх пациентов с тремя здоровыми донорами без наблюдения в динамике позволяет установить ассоциации, но не подтвердить причинную связь. Кроме того, не указано распределение пациентов по A6 и CRF63_02A6; без сравнения с другими генетическими вариантами невозможно определить специфичность обнаруженных изменений для этих генотипов.
- 5) В выводах 3–4 не указано, в каких клеточных популяциях выявлены перечисленные изменения экспрессии генов; в выводе 4 также не приведено направление этих изменений. Такая конкретизация необходима для биологической интерпретации результатов анализа транскриптомов единичных клеток.
- 6) В выводе 4 перечисленные гены названы специфическими маркерами прогрессирования заболевания, хотя в автореферате не представлены данные последующего наблюдения и связи их экспрессии с клиническими исходами. Следовательно, их прогностическое значение в рамках настоящего исследования не установлено. Если же связь с прогрессированием для этих генов была установлена

ранее, корректно написать «гены, ранее ассоциированные с прогрессированием», а не «выявлены маркеры прогрессирования».

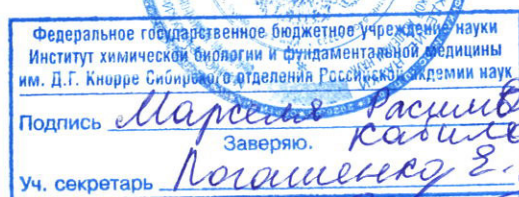
Основные выводы работы опираются на полученные результаты и соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Замечания касаются преимущественно точности формулировок научной новизны и границ интерпретации отдельных результатов и не снижают общей положительной оценки работы.

Автореферат свидетельствует о том, что представленная диссертационная работа соответствует требованиям Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 - вирусология.

Я, Кабилов Марсель Расимович, даю согласие на включение и дальнейшую обработку своих персональных данных при подготовке документов аттестационного дела соискателя ученой степени Елфимова Кирилла Артемовича.

Рук. ЦКП «Геномика», к.б.н.

Кабилов М.Р.



01.10.2026г.

Кабилов Марсель Расимович, к.б.н., с.н.с., рук. Центра коллективного пользования «Геномика», Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; 630090, г. Новосибирск, пр-т Ак. Лаврентьева, 8; тел.: (383) 363-51-13, e-mail: kabilov@niboch.nsc.ru