

**ОТЗЫВ ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» г.
Владивосток**

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

Актуальность темы исследования

ВИЧ-инфекция остается важной медицинской и социальной проблемой, несмотря на существенные достижения последних десятилетий в области лабораторной диагностики и антиретровирусной терапии. Современные схемы лечения позволяют надежно подавлять репликацию вируса и значительно увеличивать продолжительность и качество жизни пациентов, однако эффективность медицинской помощи во многом определяется своевременностью постановки диагноза, ранним началом терапии и возможностью учитывать персонализированные особенности инфекционного процесса.

Особенно важным является изучение острой стадии ВИЧ-инфекции. Именно этот период характеризуется высокой вирусной нагрузкой, интенсивной репликацией возбудителя, быстрыми изменениями состояния иммунной системы и формированием провирусного резервуара. Вместе с тем выявление пациентов на данной стадии остается сложной клинической и лабораторной задачей, поскольку стандартные серологические маркеры в ранние сроки после заражения могут еще отсутствовать или давать неопределенный результат.

В связи с этим диссертационное исследование К.А. Елфимова, посвященное комплексному изучению острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и циркулирующей рекомбинантной формой CRF63_02A6 ВИЧ-1, представляется актуальным и практически значимым.

Дополнительную значимость работе придает ее региональная направленность. Молекулярно-эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и, в частности, на территории Сибири и Дальнего Востока характеризуется значительной распространенностью генетических вариантов суб-субтипа А6 и CRF63_02A6 ВИЧ-1. В то же время многие существующие лабораторные и прогностические подходы разрабатывались преимущественно на материале других субтипов ВИЧ-1. Поэтому изучение биологических свойств именно тех вариантов вируса, которые реально циркулируют среди российских пациентов, имеет непосредственное значение для совершенствования медицинской помощи.

Следует положительно оценить принципы формирования исследуемой когорты. В работу включались пациенты с документированным предполагаемым сроком инфицирования не более четырех недель, отрицательным или неопределенным результатом иммуноблоттинга и высокой вирусной нагрузкой, составлявшей не менее 10^6 копий РНК ВИЧ на миллилитр плазмы. Подобный подход позволил автору исследовать

действительно ранние этапы инфекционного процесса и сопоставить молекулярно-генетические характеристики вируса с клинико-лабораторными показателями пациентов.

Существенным достоинством работы является комплексность примененных методов. Автором выполнены полногеномное секвенирование и генотипирование ВИЧ-1, получение клинических вирусных изолятов, исследование их репликативных характеристик и экспериментальное определение корцепторной тропности, анализ провирусной ДНК методом цифровой ПЦР, а также секвенирование транскрипта единичных клеток.

С клинической точки зрения одним из наиболее интересных результатов является характеристика репликативных свойств исследованных вариантов ВИЧ-1. В работе показано, что для изолятов CRF63_02A6 часто был характерен фенотип *rapid/high*. С учетом имеющихся наблюдений о более высокой вирусной нагрузке и особенностях течения заболевания при инфицировании данным генетическим вариантом полученные результаты заслуживают дальнейшего изучения уже в рамках проспективного клинического наблюдения.

Особого внимания заслуживают результаты определения корцепторной тропности. Автором выявлено присутствие X4- и R5/X4-тропных вариантов ВИЧ-1 уже в острой стадии инфекционного процесса. У 8 из 14 пациентов исследуемой когорты были обнаружены вирусы, способные использовать клеточный корцептор CXCR4. Данное наблюдение является важным, поскольку использование CXCR4 традиционно связывают с более поздними стадиями заболевания и неблагоприятным характером его прогрессирования.

С практической точки зрения определение корцепторной тропности имеет значение не только для изучения патогенеза ВИЧ-инфекции, но и для выбора отдельных вариантов лекарственной терапии. Наличие X4- или двойной R5/X4-тропности исключает возможность эффективного применения антагонистов CCR5, например - маравирока. Поэтому получение надежного лабораторного заключения о тропности вируса имеет непосредственное клиническое значение.

В этой связи существенным результатом работы является проведенная автором сравнительная оценка существующих генотипических алгоритмов определения тропности. Показано, что для суб-субтипа A6 и особенно CRF63_02A6 многие используемые в настоящее время методы не обеспечивают одновременно приемлемых значений чувствительности и специфичности. Таким образом, механический перенос алгоритмов, разработанных преимущественно на других генетических вариантах ВИЧ-1, на российскую вирусную популяцию может приводить к ошибкам интерпретации.

Для решения данной проблемы К.А. Елфимовым разработан инструмент HIV-V3Augur, предназначенный для генотипического предсказания тропности на основании нуклеотидной последовательности, кодирующей участок V3-петли белка gp120.

Положительно следует оценить, что разработка реализована автором не только как вычислительная модель, но и как автономное приложение с

графическим пользовательским интерфейсом. Возможность работы без самостоятельной настройки сложного биоинформатического программного обеспечения принципиально важна при рассмотрении перспектив внедрения подобных технологий в деятельность практических вирусологических и клинико-диагностических лабораторий.

Вместе с тем автор достаточно корректно определяет область применения разработанного инструмента и указывает на необходимость его последующей независимой валидации на расширенных выборках. Представляется, что именно такой подход является необходимым этапом перед возможным переходом от исследовательского программного продукта к его использованию при принятии клинических решений.

Другим важным результатом является количественная оценка провирусного пула ВИЧ-1 в острой стадии инфекции. Автором показано, что значительный резервуар провирусной ДНК формируется уже в ранние сроки после заражения. Эти результаты имеют существенное значение для понимания того, почему даже раннее и эффективное начало антиретровирусной терапии не приводит к эрадикации инфекции. Формирование провирусного резервуара практически с первых этапов заболевания дополнительно подчеркивает необходимость максимально ранней диагностики ВИЧ-инфекции и своевременного начала лечения.

Интерес представляет и исследование транскриптома единичных клеток периферической крови. Автором выявлены признаки выраженной иммунной активации уже в острую стадию заболевания: снижение доли наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, Treg- и MAIT-клеток, увеличение CD8⁺ эффекторных клеток памяти, NK-клеток и пролиферирующих T/NK-клеток.

Обнаружены изменения экспрессии генов, связанных с воспалением, клеточным стрессом, миграцией, энергетическим метаболизмом и регуляцией сигнальных процессов. Наиболее выраженные изменения выявлены в неклассических моноцитах, которые приобретали активированный провоспалительный профиль и становились одним из центральных участников межклеточной коммуникации.

С клинической точки зрения данные этого раздела представляют интерес прежде всего, как основа для дальнейшего поиска лабораторных маркеров, позволяющих прогнозировать особенности течения ВИЧ-инфекции уже на ранних стадиях. В настоящее время полученные молекулярные признаки не могут рассматриваться как готовые клинические биомаркеры, однако выделение потенциальных маркеров прогрессирования и ранней иммунной дисфункции представляет перспективное направление последующих исследований.

Достоверность результатов обеспечивается использованием современных вирусологических, молекулярно-генетических и биоинформатических методов, четкими критериями включения пациентов, фенотипической верификацией корцепторной тропности и применением современных методов статистического анализа. Автором также корректно обозначены ограничения исследования, включая небольшой объем отдельных выборок и необходимость дальнейшей независимой валидации полученных результатов.

Автореферат изложен последовательно, содержит необходимые сведения об актуальности, цели и задачах исследования, примененных методах, научной новизне и практической значимости. Основные выводы соответствуют представленным результатам. По теме выполненной работы опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах, результаты представлены на российских научных мероприятиях.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к автореферату нет. Вместе с тем с точки зрения практического здравоохранения хотелось бы получить мнение автора по двум вопросам.

Во-первых, выявление CXCR4-использующих вариантов уже на острой стадии ВИЧ-инфекции представляется клинически значимым наблюдением. Планируется ли дальнейшее проспективное наблюдение сформированной когорты с оценкой связи ранней X4 или R5/X4-тропности с динамикой вирусной нагрузки, количества CD4+ Т-лимфоцитов, скоростью иммунологического восстановления после начала антиретровирусной терапии и другими показателями течения заболевания? Такие данные могли бы определить реальную прогностическую ценность выявленного автором феномена.

Во-вторых, какие этапы, по мнению автора, необходимы для возможного внедрения HIV-V3Augur в работу клинико-диагностических лабораторий? Представляется, что помимо расширенной независимой валидации существенное значение будут иметь стандартизация требований к исходным последовательностям, определение условий контроля качества, оценка воспроизводимости результатов в различных лабораториях и формирование понятного алгоритма клинической интерпретации полученного заключения.

Поставленные вопросы имеют преимущественно перспективный характер и не снижают научной и практической значимости выполненного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Елфимова Кирилла Артемовича «Молекулярно-генетические и вирусологические характеристики острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом A6 и CRF63_02A6 ВИЧ-1» является завершенным самостоятельным научно-квалификационным исследованием, посвященным решению актуальной задачи современной вирусологии.

Полученные результаты имеют не только фундаментальное значение, но и отчетливую клиническую направленность. Установлены особенности биологических свойств генетических вариантов ВИЧ-1, значимых для российской эпидемии, выявлена высокая частота CXCR4-использующих вариантов в острой стадии инфекции, разработан специализированный инструмент генотипического определения тропности, количественно охарактеризован ранний провирусный резервуар и получены новые сведения об иммунной дисфункции в первые сроки после инфицирования.

Особую ценность исследования составляет его направленность на решение задач, непосредственно связанных с совершенствованием

лабораторного сопровождения пациентов с ВИЧ-инфекцией, оценкой факторов прогрессирования заболевания и развитием персонализированных подходов к медицинской помощи.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, обоснованности и достоверности полученных результатов диссертационная работа К. А. Елфимова соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Елфимов Кирилл Артемович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Доктор медицинских наук, профессор, Главный врач
ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2»,
Профессор Департамента общественного здоровья
и профилактической медицины Школы медицины
и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный
федеральный университет

С.Н. Бениова

16.09.2026

Дата



Подпись С.Н. Бениовой заверяю: _____

М.Б. Никиташко

Начальник отдела кадров

ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» г.Владивосток

М.Б. Никиташко М.Б. Никиташко

16.09. 2026 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»
690922, Приморский край, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10
Тел. 8 (423) 265-24-29; 8 (423) 243-34-72; Факс: 8 (423) 243-23-15
rectorat@dvfu.ru rectorat@dvfu.ru

Сведения о организации:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая
клиническая больница №2»

Адрес: 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55, корпус №1, 3-й этаж

Телефон: +7 (423) 232-64-07

Email: office@kkb2.ru