

ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, профессора Красновой Елены Игоревны на автореферат диссертации Елфимова Кирилла Артемовича на тему «Молекулярно-генетические и вирусологические характеристики острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02A6 ВИЧ-1», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – Вирусология

Актуальность исследования определяется высокой фундаментальной и практической значимостью изучения молекулярно-генетических и вирусологических особенностей генетических вариантов ВИЧ-1, формирующих современную эпидемию ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации. Особого внимания заслуживают суб-субтип А6, являющийся наиболее распространённым в России, и рекомбинантный вариант CRF63_02A6, преимущественно регистрируемый в Сибирском Федеральном округе. Несмотря на их существенный вклад в структуру эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ, биологические особенности данных вариантов, в том числе закономерности взаимодействия вируса с клетками хозяина в острой стадии инфекции, остаются изученными недостаточно.

Новизна подхода к изучению острой стадии инфекции. В работе впервые проведено комплексное исследование острой стадии ВИЧ-инфекции (стадии 2Б–2В по Российской классификации), вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02A6, с применением методов молекулярной генетики, вирусологии и клеточной иммунологии. Впервые с использованием цифровой ПЦР и метода IPDA охарактеризован провирусный пул с количественной оценкой интактных и дефектных провирусов при острой ВИЧ-инфекции, вызванной данными генетическими вариантами. Полученные результаты расширяют представления о закономерностях формирования вирусного резервуара на ранних этапах инфекционного процесса и имеют значение для разработки стратегий, направленных на эрадикацию ВИЧ. Разработано программное обеспечение для генотипического прогнозирования тропности ВИЧ-1. Созданная автором модель машинного обучения HIV-V3Augur направлена на решение проблемы недостаточной точности существующих алгоритмов, включая Genv2pheno и WebPSSM (при анализе генетических вариантов ВИЧ-1, распространённых на территории РФ). Предложенный подход позволяет прогнозировать тропность вируса к корцепторам CCR5 и CXCR4 без проведения трудоёмкого фенотипического исследования. Разработанный метод имеет практическое значение при определении возможности назначения антиретровирусного препарата маравирок (антагониста CCR5).

Новизна исследования заключается также в выявлении специфических механизмов иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции на клеточном уровне. Применение технологии секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq) позволило провести анализ молекулярных изменений в отдельных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток.

Установлено раннее перепрограммирование сигнальных путей в CD4+ и CD8+ Т-клетках памяти (T_{cm}, T_{em}), сопровождающееся изменением экспрессии генов, участвующих в регуляции клеточной пролиферации, вирусной репликации и механизмах уклонения вируса от иммунного ответа, в том числе снижением экспрессии HLA-C. Впервые показано, что при острой ВИЧ-инфекции неклассические моноциты (CD14+CD16++) приобретают ведущую роль в системе межклеточных взаимодействий, формируя центральный регуляторный узел и характеризуясь провоспалительной направленностью транскриптомных изменений. Полученные результаты раскрывают молекулярно-клеточные механизмы формирования дисрегуляции иммунного ответа и вирусной персистенции на ранних этапах инфекционного процесса, расширяя фундаментальные представления о патогенезе ВИЧ-инфекции и создавая предпосылки для поиска новых потенциальных терапевтических мишеней.

Практическая значимость и возможности внедрения в клиническую практику. Программное обеспечение HIV-V3Augur реализовано в виде автономного приложения с графическим пользовательским интерфейсом, что дает возможность его широкого использования в лабораториях без необходимости специальной подготовки. Это создаёт предпосылки для внедрения разработанного инструмента в практику генотипического определения тропности ВИЧ-1 и его использования при обосновании выбора антиретровирусной терапии. Полученные данные об особенностях иммунного ответа при инфекции, вызванной доминирующими на территории РФ генетическими вариантами ВИЧ-1, могут быть использованы для совершенствования подходов к мониторингу пациентов, а также для оценки перспективности иммунотерапевтических вмешательств.

Достоверность полученных в диссертационном исследовании результатов. Диссертационная работа выполнена на достаточном по объёму клиническом материале, имеет завершённый характер и основана на применении современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием современных стандартизированных методов, что обеспечивает достоверность представленных результатов, сформулированных выводов и основных положений диссертации. Практические рекомендации имеют чёткую клиническую направленность и логически вытекают из результатов проведённого исследования. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Основные результаты диссертационной работы представлены в научных публикациях и доложены на научно-практических конференциях.

Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Заключение

Таким образом, на основании содержания автореферата, диссертационная работа Елфимова Кирилла Артемовича на тему «Молекулярно-генетические и вирусологические характеристики острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02А6 ВИЧ-1», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по

Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.01.2023 г. № 101), предъявленным к диссертациям на соискание ученых степеней, а её автор, Елфимов Кирилл Артемович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. – Вирусология.

Краснова Елена Игоревна

Адрес: 630091, Россия, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск,
Красный проспект, д. 52
Телефон: 8 (383) 203-50-81
E-mail: rectorngmu@yandex.ru

