

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Елфимова Кирилла Артемовича
«Молекулярно-генетические и вирусологические характеристики острой
стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02А6 ВИЧ-
1», представленную на соискание ученой степени кандидата
биологических наук по специальности 1.5.10. «Вирусология»**

ВИЧ-инфекция на протяжении нескольких десятилетий остается одной из наиболее значимых инфекционных болезней. Несмотря на существенный прогресс в антиретровирусной терапии и возможность длительного подавления репликации вируса, сохраняются нерешенными вопросы формирования и персистенции вирусных резервуаров, взаимодействия ВИЧ с иммунной системой хозяина и факторов, определяющих особенности дальнейшего течения заболевания и потенциальной мишенью для новых терапевтических вмешательств.

Особый интерес в этом отношении представляет острая стадия ВИЧ-инфекции, поскольку именно в ранний период заболевания формируются вирусологические и иммунологические предпосылки, которые определяют характер последующего инфекционного процесса. Не менее существенное значение имеет рассматриваемое генетическое разнообразие ВИЧ-1. Для Российской Федерации особую эпидемиологическую значимость имеют субтип А6 и циркулирующая рекомбинантная форма CRF63_02А6, биологические свойства которых исследованы в значительно меньшей степени, чем свойства широко распространенных в мире субтипов В и С.

В связи с этим диссертационное исследование К. А. Елфимова, направленное на комплексное изучение молекулярно-генетических и вирусологических характеристик острой ВИЧ-инфекции, вызванной вариантами А6 и CRF63_02А6, представляется своевременным и актуальным как с позиций фундаментальной вирусологии, так и с точки зрения клинической инфектологии.

Для достижения поставленной цели автором использован комплекс современных методов исследования. Проведены полногеномное секвенирование и генотипирование клинических изолятов ВИЧ-1, изоляция инфекционного вируса и экспериментальное определение его корцепторной тропности, цифровая ПЦР для исследования провирусного резервуара, секвенирование РНК единичных клеток, а также современные методы биоинформатического и статистического анализа. Существенным достоинством представленной работы следует считать сочетание молекулярно-генетических методов с классическими вирусологическими подходами, в частности использование экспериментально установленного

фенотипа вирусных изолятов для оценки точности генотипического прогнозирования их тропности.

Особого внимания заслуживают результаты исследования корецепторной тропности ВИЧ-1. Автором показано, что среди клинических изолятов присутствовали не только R5-тропные варианты, традиционно ассоциируемые с ранними стадиями ВИЧ-инфекции, но также X4- и R5/X4-тропные штаммы. Выявление вирусов, способных использовать корецептор CXCR4, уже на острой стадии инфекции представляет значительный интерес, поскольку появление таких вариантов связывают с более быстрым снижением числа CD4⁺ Т-лимфоцитов и прогрессированием заболевания. Полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения связи генетического варианта вируса, его корецепторной тропности и клинического течения ВИЧ-инфекции.

Практически значимой частью исследования является сравнительная оценка существующих методов генотипического предсказания тропности. Автором показано, что алгоритмы, удовлетворительно работающие для глобально распространенных вариантов ВИЧ-1, не всегда обеспечивают необходимое сочетание чувствительности и специфичности в отношении суб-субтипа A6 и особенно CRF63_02A6. В результате была разработана собственная модель HIV-V3Augur, основанная на анализе нуклеотидной последовательности V3 региона гена, который кодирует часть белка gp120 в гене *env* ВИЧ-1. Следует отметить, что разработанный алгоритм реализован в виде программы с графическим интерфейсом, что позволяет использовать его в работе практических лабораторий без специализированной биоинформатической подготовки персонала.

Клиническое значение данного направления определяется прежде всего тем, что сведения о корецепторной тропности ВИЧ-1 необходимы при рассмотрении возможности использования препаратов, воздействующих на этап взаимодействия gp120 ВИЧ и клеточного рецептора CCR5, который необходим для проникновения вируса в клетку. В этой связи разработка подходов, учитывающих генетические особенности вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Российской Федерации, представляется перспективной. Вместе с тем возможность применения разработанного алгоритма в клинической практике должна быть окончательно определена после его независимой валидации на расширенных выборках клинических изолятов.

Интересными являются и результаты количественной оценки провирусного ландшафта ВИЧ-1. Уже на острой стадии инфекции автором обнаружен значительный пул клеточно-ассоциированной провирусной ДНК. Полученные данные подтверждают, что гетерогенный провирусный резервуар формируется уже на ранних этапах инфекционного процесса, что имеет существенное значение для понимания механизмов последующей персистенции ВИЧ.

Значительный объем новых данных получен при исследовании транскриптома единичных моноклеаров периферической крови. Анализ

клеток пациентов с острой ВИЧ-инфекцией позволил выявить выраженную перестройку клеточного состава и функционального состояния иммунных клеток. Показаны изменения в популяциях CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK-клеток, моноцитов и регуляторных клеточных популяций. Особый интерес представляют данные о неклассических моноцитах CD14⁺CD16⁺⁺, приобретающих выраженный провоспалительный профиль и занимающих центральное положение в сети межклеточных взаимодействий. Эти результаты расширяют представления о механизмах ранней иммунной дисфункции при ВИЧ-инфекции и создают основу для дальнейшего поиска маркеров ее прогрессирования.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечиваются использованием современных вирусологических, молекулярно-генетических и биоинформатических методов, соответствующих поставленным задачам, а также применением адекватных методов статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, логически связаны с представленными результатами, а сформулированные выводы отражают основные результаты выполненного исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях. Основные результаты исследования апробированы на профильных научных конференциях.

Автореферат написан научным языком, хорошо структурирован и дает достаточно полное представление о цели и задачах исследования, использованных методических подходах, научной новизне и практической значимости полученных результатов.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к представленному автореферату нет. Вместе с тем выявление вариантов вируса, способных использовать рецептор CXCR4, у значительной части обследованных пациентов уже в острой стадии ВИЧ-инфекции представляется весьма интересным и требует дальнейшего подтверждения на расширенной выборке. В перспективе представлялось бы целесообразным оценить связь фенотипически установленной тропности вируса с динамикой вирусной нагрузки, количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов, скоростью иммунологического прогрессирования заболевания и результатами раннего начала антиретровирусной терапии. Подобное исследование позволило бы более определенно оценить клиническую и прогностическую значимость выявленного автором феномена.

Кроме того, разработанный программный инструмент HIV-V3Augur представляется перспективным, однако ограниченное количество доступных фенотипированных последовательностей, прежде всего CRF63_02A6, определяет необходимость его последующей независимой, желательно многоцентровой, валидации. Данное обстоятельство отмечено и самим автором и не снижает научной значимости выполненной работы, а определяет направление дальнейших исследований.

Заключение

Автореферат диссертации Елфимова Кирилла Артемовича «Молекулярно-генетические и вирусологические характеристики острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02A6 ВИЧ-1» отражает основные положения выполненной диссертационной работы.

Представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для развития вирусологии и изучения патогенеза ВИЧ-инфекции. Полученные автором результаты обладают научной новизной, имеют теоретическую и практическую значимость.

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.

Профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Попов Александр Федорович

Подпись Попова Александра Федоровича заверяю:
Директор департамента кадрового администрирования
ФГАОУ ВО ДВФУ
«23» сентября 2026

Наумова Л.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес: 690091, Приморский край, г. Владивосток, остров Русский, п. Аякс, 10, тел. 8 (800) 550 38 38. Факс: 8 (423) 243 23 15; e-mail: rectorat@dvfu.ru, сайт: <https://www.dvfu.ru/>