

ОТЗЫВ

**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»**

от

**доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой
инфекционных болезней факультета усовершенствования врачей
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения
Московской области «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
Скляр Лидии Федоровны**

Актуальность темы исследования

ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее значимых инфекционных болезней человека. Несмотря на значительные успехи антиретровирусной терапии, позволяющей эффективно подавлять репликацию вируса и предотвращать развитие тяжелого иммунодефицита, сохраняется необходимость дальнейшего изучения механизмов персистенции ВИЧ-1, особенностей иммунного ответа и факторов, определяющих темпы прогрессирования заболевания. Особое значение имеет исследование острой стадии ВИЧ-инфекции, поскольку именно в данный период наблюдается чрезвычайно высокая вирусная нагрузка, происходит интенсивное взаимодействие вируса с клетками иммунной системы, формируется провирусный резервуар и закладываются предпосылки для последующих нарушений иммунного гомеостаза. В связи с этим изучение вирусологических и иммунологических процессов, происходящих в первые недели после инфицирования, имеет как фундаментальное, так и существенное клиническое значение. Дополнительную актуальность диссертационной работе К.А. Елфимова придает исследование суб-субтипа А6 и циркулирующей рекомбинантной формы CRF63_02A6 ВИЧ-1. Данные генетические варианты имеют существенное эпидемиологическое значение для Российской Федерации, тогда как значительная часть накопленных в мировой литературе

сведений о биологических свойствах ВИЧ-1 получена преимущественно для субтипа В и ряда других широко распространенных вариантов (субтипа С, CRF01_AE, CRF02_AG и др.). Недостаточно изученными остаются особенности инфекционного процесса, вызванного суб-субтипом А6 и CRF63_02A6 ВИЧ-1, их корецепторной тропности, формирования провирусного резервуара и иммунных нарушений в острую стадию инфекции.

Целью представленной работы являлась комплексная характеристика молекулярно-генетических и вирусологических особенностей острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02A6 ВИЧ-1.

Для решения поставленных задач автором использован широкий комплекс современных методов. Проведено полногеномное секвенирование и генотипирование клинических изолятов, выполнено выделение инфекционных штаммов ВИЧ-1, исследованы их репликативные свойства и фенотипическая корецепторная тропность. Наряду с этим проведена оценка провирусного ландшафта методом цифровой ПЦР, а также исследован транскрипт единичных моноклеаров периферической крови.

Следует положительно отметить четкие критерии формирования основной когорты. В исследование включались пациенты в острой стадии ВИЧ-инфекции с предполагаемым сроком инфицирования не более четырех недель, отрицательным или неопределенным результатом иммуноблоттинга и вирусной нагрузкой не менее 10^6 копий РНК ВИЧ-1/мл. При характеристике пациентов учитывались стадия заболевания, количество CD4⁺ Т-лимфоцитов, вирусная нагрузка, предполагаемый путь инфицирования, генетический вариант вируса, его репликативный фенотип и корецепторная тропность.

Одним из наиболее интересных результатов работы является выявление значительной доли вирусов, способных использовать корецептор CXCR4 уже в острой стадии инфекционного процесса. Полученный результат заслуживает особого внимания, поскольку традиционные представления предполагают преимущественное доминирование R5-тропных штаммов в ранние сроки заболевания, тогда как появление CXCR4-использующих вариантов чаще

связывают с более поздними стадиями ВИЧ-инфекции. С клинической точки зрения данный результат представляет существенный интерес. Появление или присутствие CXCR4-использующих вариантов ВИЧ ассоциируется с расширением спектра клеток-мишеней, более быстрым снижением количества CD4+ Т-лимфоцитов и неблагоприятным течением ВИЧ-инфекции. Кроме того, определение корецепторной тропности имеет значение при рассмотрении возможности назначения лекарственных средств, действие которых связано с блокированием взаимодействия белка gp120 ВИЧ и клеточного рецептора CCR5.

Существенным достоинством исследования является экспериментальное определение тропности клинических изолятов с использованием клеточных линий U87.CD4.CCR5 и U87.CD4.CXCR4. Наличие фенотипически охарактеризованных изолятов позволило автору объективно оценить применимость существующих генотипических методов прогнозирования тропности к российским вариантам ВИЧ-1. На основании полученных результатов К.А. Елфимовым разработан специализированный инструмент HIV-V3Augur для генотипического прогнозирования корецепторной тропности на основе последовательности V3-петли gp120.

Практическая ценность данной разработки повышается благодаря ее реализации в виде автономного программного обеспечения с графическим пользовательским интерфейсом. Это позволяет рассматривать HIV-V3Augur как перспективный вспомогательный инструмент для вирусологических и в дальнейшем клинико-диагностических лабораторий, не располагающих специальной биоинформатической подготовкой персонала. Вместе с тем автор обоснованно указывает на необходимость дальнейшей независимой валидации модели на более крупных выборках и улучшения ее прогностических свойств в отношении суб-субтипа А6.

Отдельный важный раздел диссертационной работы посвящен изучению провирусного резервуара. Полученные данные свидетельствуют о том, что гетерогенный вирусный резервуар формируется чрезвычайно рано,

что имеет принципиальное значение для понимания пожизненной персистенции ВИЧ-1.

Значительный научный интерес представляет проведенный автором анализ транскриптома единичных клеток периферической крови в острую стадию ВИЧ-инфекции. Показано снижение доли наивных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, Treg- и MAIT-клеток на фоне увеличения представленности CD8⁺ эффекторных Т-клеток памяти, NK-клеток и пролиферирующих Т/NK-клеток. Эти изменения свидетельствуют о выраженной иммунной активации и потенциальном истощении ключевых антивирусных популяций уже на раннем этапе заболевания. Особого внимания заслуживает выявленная перестройка экспрессии генов, связанных с воспалительным ответом, клеточным стрессом, миграцией и внутриклеточным сигналингом. Автором также выявлена дисрегуляция сигнальных путей TGF- β и mTOR, а наиболее выраженные транскриптомные изменения обнаружены в неклассических моноцитах CD14⁺CD16⁺⁺, которые приобретают активированный провоспалительный профиль и занимают центральное положение в реконструированной сети межклеточных взаимодействий.

Полученные результаты представляют значительный интерес для понимания иммунопатогенеза ранней ВИЧ-инфекции. Выявленные изменения позволяют предполагать, что уже в острую фазу формируются признаки иммунной дисфункции и функционального истощения отдельных клеточных популяций, обычно более характерные для последующих стадий заболевания.

С клинической точки зрения особенно перспективным представляется дальнейшее изучение обнаруженных молекулярных и клеточных изменений как потенциальных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции. В частности, интерес представляет сопоставление экспрессии *CXCR4*, *IL1B*, *OLR1* и других выявленных факторов с динамикой вирусной нагрузки, количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов и эффективностью антиретровирусной терапии.

Достоверность представленных результатов обеспечивается использованием современных вирусологических, молекулярно-генетических

и биоинформатических методов, фенотипическим подтверждением корецепторной тропности, применением цифровой ПЦР и технологии секвенирования транскриптома единичных клеток. Использованные методы статистической обработки соответствуют характеру полученных данных и поставленным задачам.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертационной работы, ее цели, задачи, основные результаты, научную новизну и практическую значимость. По материалам исследования опубликованы работы в рецензируемых научных изданиях, результаты представлены на профильных российских научных мероприятиях.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Вместе с тем выявление X4- и R5/X4-тропных вариантов ВИЧ-1 у значительной части пациентов уже в острой стадии заболевания представляется важным с клинической точки зрения и закономерно ставит вопрос о его прогностической значимости.

Представляет интерес, планируется ли дальнейшее проспективное наблюдение сформированной когорты для оценки связи раннего использования корецептора CXCR4 с динамикой количества CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки, скоростью иммунологического восстановления после начала антиретровирусной терапии и дальнейшим клиническим течением ВИЧ-инфекции. Получение таких данных позволило бы определить, насколько обнаруженная автором высокая частота CXCR4-использующих вариантов может рассматриваться не только как интересная вирусологическая характеристика A6 и CRF63_02A6, но и как потенциальный прогностический фактор.

Кроме того, в работе выявлен ряд молекулярных изменений, потенциально связанных с прогрессированием заболевания и ранней иммунной дисфункцией, включая изменения экспрессии *CXCR4*, *OLR1*, *IL1B* и других генов. В связи с этим хотелось бы уточнить мнение автора о том,

какие из обнаруженных молекулярных признаков представляются ему наиболее перспективными для дальнейшей клинической валидации и возможно ли в перспективе сформировать на их основе лабораторную панель для оценки риска неблагоприятного течения ВИЧ-инфекции уже на ранней стадии заболевания.

Высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер, определяют возможные направления продолжения исследования и не снижают научной и практической значимости выполненной работы.

Заключение

Диссертационная работа Елфимова Кирилла Артемовича «Молекулярно-генетические и вирусологические характеристики острой стадии ВИЧ-инфекции, вызванной суб-субтипом А6 и CRF63_02А6 ВИЧ-1» представляет собой завершенное самостоятельное научно-квалификационное исследование, в котором решена актуальная научная задача, имеющая значение для развития современной вирусологии и изучения патогенеза ВИЧ-инфекции. В работе получены новые данные о биологических свойствах эпидемически значимых для Российской Федерации генетических вариантов ВИЧ-1, установлены особенности их корецепторной тропности, разработан специализированный инструмент генотипического прогнозирования, количественно охарактеризован ранний провирусный резервуар и выявлены особенности иммунной дисфункции на уровне отдельных клеточных популяций. Полученные результаты имеют фундаментальное и практическое значение, а их дальнейшее развитие может способствовать совершенствованию лабораторной диагностики, прогнозированию течения ВИЧ-инфекции и персонализации подходов к ведению пациентов.

По актуальности, научной новизне, объему выполненного исследования, методическому уровню, достоверности и значимости полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г.

№ 842 «О порядке присуждения ученых степеней», 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.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России №662 от 01.07.2015г.), необходимых для работы диссертационного совета 64.1.001.01.

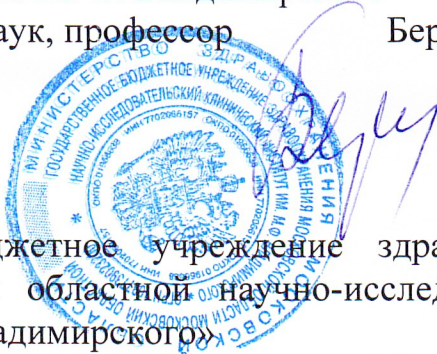
Заведующая кафедрой инфекционных болезней
факультета усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

« 18 » сентября 2026 г.

Скляр Лидия Федоровна

Подпись д.м.н., профессора Скляр Лидии Федоровны заверяю
Ученый секретарь ученого совета
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
доктор медицинских наук, профессор

Берестень Наталья Фёдоровна



Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»
(ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского)
129110 г. Москва, ул. Щепкина 61/2
Телефон: (499) 674-0709, эл. почта: moniki@monikiweb.ru
официальный сайт: <https://www.monikiweb.ru>