

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию на соискание ученой степени
доктора химических наук Анисенко Андрея Николаевича
на тему: «Постинтеграционная репарация ВИЧ-1 и ингибиторы
этого процесса»
по специальности 1.5.3. Молекулярная биология

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальнейшей проблемой современной медицины является борьба с заболеванием, вызываемым вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) – ВИЧ-инфекцией, которая за короткий срок привела к заражению и смерти миллионов человек. Применяемые химические соединения улучшили ситуацию для инфицированных людей, однако они токсичны для человека, нарушают обмен веществ и не могут избавить организм от интегрированного вируса.

Несмотря на успехи в создании ингибиторов обратной транскриптазы, интегразы и протеазы ВИЧ, появление резистентных штаммов вируса требует поиска новых мишеней для антиретровирусных препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости. Исследование молекулярных механизмов взаимодействия вирусных и клеточных белков, влияющих на репликацию, является важным направлением, которое должно способствовать разработке новых терапевтических подходов. Поэтому актуальность темы диссертации: «Постинтеграционная репарация ВИЧ-1 и ингибиторы этого процесса» очевидна и не вызывает сомнений.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций,
сформулированных в диссертации

Автор корректно формулирует цели и задачи исследования, опираясь на понимание современной научной литературы, накопленные к настоящему времени отечественные и зарубежные данные литературы.

Автор использует при проведении исследований самые современные методы молекулярной биологии, вирусологии, биохимии и клеточной биологии, корректные методы статистической обработки для анализа полученных данных. Все эксперименты, проведенные автором и представленные в работе, были проведены минимум в трех биологических повторах, а статистическую достоверность различий полученных данных оценивали с помощью встроенного пакета средств статистической обработки программы GraphPad Prism 8.0.1.

Основные положения и выводы логично вытекают из полученных экспериментальных данных, подкреплены статистически значимыми результатами. Это обеспечивает научную обоснованность и достоверность сформулированных положений, что придает работе высокий уровень академической значимости.

Достоверность, новизна исследования и практическая значимость, полученных результатов

Достоверность результатов обеспечена использованием выборок, соблюдением методологических протоколов и высокой степенью воспроизводимости данных.

Научная новизна заключается в следующем:

1. Впервые детально описана роль киназ DNA-РК и АТМ из PIKK-семейства в постинтеграционной репарации ВИЧ-1. Их активация зависит от способности интегразы ВИЧ-1 формировать комплекс с Ku70 субъединицей DNA-РК;

2. Детально описан механизм действия конъюгатов олигонуклеотидов с эозином как ингибиторов, нарушающих взаимодействие интегразы и Ku70. Показано критическое значение длины олигонуклеотидной части конъюгата, а также гетероциклических оснований в его составе для проявления им ингибирующего действия.

3. Показано, что аминокислотные остатки I72, S73 и I76 белка Ku70 играют ключевую роль в связывании интегразы, а остаток S69 выполняет вспомогательную функцию.

4. На клеточной модели ВИЧ-инфекции показано, что s17 подавляет ранние этапы репликации ВИЧ-1, препятствуя корректному протеканию постинтеграционной репарации ВИЧ-1, при этом данный ингибитор не влияет на основную клеточную функцию белка Ku70.

Таким образом, представленные в диссертационной работе результаты вносят существенный вклад в понимание молекулярных механизмов постинтеграционной репарации ВИЧ-1 и расширяют представления о важных механизмах этого процесса и особенностях репликации ВИЧ-1.

Впервые автором продемонстрировано, что низкомолекулярные соединения, блокирующие взаимодействие интегразы и белка Ku70, нарушают ранние этапы репликации вируса, следовательно, такие соединения в будущем могут дать начало новому классу препаратов для терапии ВИЧ-инфекции.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 8. «Молекулярная вирусология и противовирусные вещества», 11. «Молекулярное моделирование, в том числе предсказание и дизайн белковых структур, предсказание вторичных структур РНК, моделирование динамики макромолекулярных комплексов, моделирование белок-белковых взаимодействий, а также взаимодействий белков с низкомолекулярными соединениями и нуклеиновыми кислотами» и пункту 11. «Молекулярное моделирование, в том числе предсказание и дизайн белковых структур, предсказание вторичных структур РНК, моделирование динамики макромолекулярных комплексов, моделирование белок-белковых взаимодействий, а также взаимодействий белков с низкомолекулярными соединениями и нуклеиновыми кислотами» паспорта специальности «1.5.3. Молекулярная биология».

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 15 научных работ, отражающих содержание диссертации, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных к защите в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Содержание и оформление диссертационной работы

Диссертационная работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 204 страницах машинописного текста, иллюстрирована 5 таблицами, 64 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Список литературы включает 411 источников.

Во «Введении» обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, определена новизна и практическая значимость работы, описаны методы исследования, положения, выносимые на защиту, апробации результатов и личный вклад автора в работу.

В обзоре литературы подробно рассмотрены классические типы антиретровирусных препаратов (АРВП) – ингибиторы вирусных ферментов; блокаторы взаимодействия вирусных белков с белками клетки; ингибиторы проникновения вируса в клетку; ингибиторы, действующие на сборку и разборку вирусного капсида; соединения, блокирующие взаимодействия интегразы ВИЧ-1 с клеточными белками.

Представлены материалы об антиретровирусных препаратах длительного действия, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции. Интересны данные о разрабатываемых подходах к удалению ВИЧ или глубокому ингибированию ВИЧ-инфекции.

В «Заключении» обзора литературы суммируются достоинства и недостатки современной АРВП, обосновываются новые подходы к преодолению существующих проблем АРВП.

В целом, литературный обзор информативен, написан хорошим языком и дает всеобъемлющую информацию о проблемах и перспективах лечения ВИЧ-инфекции.

Раздел «Результаты и обсуждение» отражает результаты собственных исследований автора и включает в себя изучение киназ ATM и DNA-PKcs – ключевых клеточных регуляторов постинтеграционной репарации ВИЧ-1; других потенциальных участников постинтеграционной репарации ВИЧ-1; разработки ингибитора взаимодействия интегразы ВИЧ-1 и клеточного белка Ku70.

Таким образом, эти разделы представляет собой структурированное и наглядное оформленное изложение результатов исследования диссертанта, которые успешно решают поставленные исследовательские задачи. Полученные результаты сопровождаются рисунками и таблицами. В заключении автор обобщает ключевые моменты работы. На основании полученных результатов сформированы корректные выводы, которые соответствуют поставленным задачам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и резюмирует выводы диссертационной работы Анисенко Андрея Николаевича.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

После прочтения диссертации и автореферата возникло несколько вопросов дискуссионного плана:

1. В случае использования s17 в составе лекарства какие побочные действия можно ожидать в организме человека? Белок Ku70 является многофункциональным, присутствует в цитоплазме и плазматической мембране и участвует не только в репарации ДНК.

Белок необходим, в частности, для транскрипции, репликации, инициирует развитие врождённого иммунитета, апоптоза, старения, аутоиммунных процессов.

2. Относятся ли аминокислотные остатки в белке Ku70, с которыми связывается молекула s17, к консервативным? Возможно ли существование в клетках человека, в которых происходит репликация ВИЧ, изоформ Ku70, которые не будут взаимодействовать с препаратом s17?

3. Могут ли происходить пострансляционные модификации в аминокислотных остатках Ku70, связывающихся с s17 и влияющих на связь мишени с лигандом?

4. В представленной работе имеются отдельные орфографические неточности. Например, в рисунке 1. Однако эти замечания носят не принципиальный характер и не снижают общую положительную оценку научной и практической значимости исследования.

Заключение

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.3. Молекулярная биология (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова. Диссертационное исследование оформлено согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание

ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Анисенко Андрей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности

1.5.3. Молекулярная биология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор
заведующий отделом молекулярной вирусологии и противовирусных препаратов, заведующий лабораторией противовирусных и дезинфекционных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Носик Дмитрий Николаевич

27 апреля 2026 г.

Контактные данные:

тел.: +7 (499) 193-30-01, e.mail: dnnosik@yandex.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация: «03.00.06 – Вирусология».

Адрес места работы: 123098, г. Москва, ул.Гамалеи, дом 18.

Подпись д.м.н, профессора Носика Д.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи»

Минздрава России, к.б.н.

Сысолятина Е.В.