

Заключение диссертационного совета МГУ.014.2

по диссертации на соискание ученой степени доктора наук

Решение диссертационного совета от «19» мая 2026 г. № 16

О присуждении Анисенко Андрею Николаевичу, гражданину РФ, ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Постинтеграционная репарация ВИЧ-1 и ингибиторы этого процесса» по специальности 1.5.3. Молекулярная биология принята к защите диссертационным советом 11 марта 2026 года, протокол № 13.

Соискатель Анисенко Андрей Николаевич 1992 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Структурно-функциональные особенности взаимодействия интегразы ВИЧ-1 и клеточного белка Ku70» защитил в 2018 году, в диссертационном совете МГУ.015.4, созданном на базе МГУ имени М.В. Ломоносова.

Соискатель работает в должности доцента кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре химии природных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный консультант – доктор химических наук, профессор Готтих Марина Борисовна, заведующий отделом химии нуклеиновых кислот НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Официальные оппоненты:

Лаврик Ольга Ивановна – доктор химических наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией биоорганической химии ферментов, Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН,

Хандажинская Анастасия Львовна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,

Носик Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом молекулярной вирусологии и противовирусных препаратов, заведующий лабораторией противовирусных и дезинфекционных средств, Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области молекулярной биологии, а также наличием публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях.

Соискатель имеет 29 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 15 работ, из них 15 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

1. **Anisenko A.**, Knyazhanskaya E., Isagulians M., Gottikh M. A qPCR assay for measuring the post-integrational DNA repair in HIV-1 replication // Journal of Virological Methods. 2018. Vol. 262. PP. 12-19. Импакт-фактор 1,9 (JIF). EDN: YBKMLZ. 1,34 п. л.

2. **Анисенко А.Н.**, Готтих М.Б. Участие клеточных систем репарации ДНК в репликации ВИЧ-1. Молекулярная биология. 2019. Т. 53, №3. С. 355-366. Импакт-фактор 0,755 (РИНЦ). EDN: ZCYNBB. 2,00 п. л.

Anisenko A.N., Gottikh M.B. Role of Cellular DNA Repair Systems in HIV-1 Replication // Molecular Biology (Moscow). 2019. Vol. 53, № 3. PP. 313–322. Импакт-фактор 1,2 (JIF). EDN: FVCPHA. 1,67 п. л.

3. Knyazhanskaya E., **Anisenko A.**, Shadrina O., Kalinina A., Zatsepin T., Zalevsky A., Mazurov D., Gottikh M. NHEJ pathway is involved in post-integrational DNA repair due to Ku70 binding to HIV-1 integrase // Retrovirology. 2019. Vol. 16. P. 30. Импакт-фактор 3,9 (JIF). EDN: LHLIVH. 2,84 п. л.

4. **Anisenko A.**, Kan M., Shadrina O., Brattseva A., Gottikh M. Phosphorylation Targets of DNA-PK and Their Role in HIV-1 Replication // Cells. 2020. Vol. 9, №8. P. 1907. Импакт-фактор 5,2 (JIF). EDN: ENCDDK. 4,50 п. л.

5. Galkin S., Rozina A., Zalevsky A., Gottikh M., **Anisenko A.** A Fluorescent Assay to Search for Inhibitors of HIV-1 Integrase Interactions with Human Ku70 Protein, and Its Application for Characterization of Oligonucleotide Inhibitors // Biomolecules. 2020. Vol. 10, № 9. P. 1236. Импакт-фактор 4,8 (JIF). EDN: GZTSBD. 2,65 п. л.

6. **Anisenko A.**, Shadrina O., Garanina I., Gottikh M. Transcriptome dataset of HEK293T cells depleted of one of the subunits of the DNA-PK complex: Ku70, Ku80 or DNA-PKcs // Data in Brief. 2021. Vol. 39. P. 107596. Импакт-фактор 1,4 (JIF). EDN: QCIBWI. 0,81 п. л.

7. Ilgova E., Galkin S., Khrenova M., Serebryakova M., Gottikh M., **Anisenko A.** Complex of HIV-1 Integrase with Cellular Ku Protein: Interaction Interface and Search for Inhibitors // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, № 6. P. 2908. Импакт-фактор 4,9 (JIF). EDN: HCWOLP. 2,82 п. л.

8. Shadrina O., Garanina I., **Anisenko A.**, Kireev I., Gottikh M. Transcriptome analysis of

HEK 293T cells revealed different significance of the depletion of DNA-dependent protein kinase subunits, Ku70, Ku80, and DNA-PKcs // *Biochimie*. 2022. Vol. 199. PP. 139-149. Импакт-фактор 3,0 (JIF). EDN: YQPMYI. 1,81 п. л.

9. Rozina A., **Anisenko A.**, Kikhai T., Silkina M., Gottikh M. Complex Relationships between HIV-1 Integrase and Its Cellular Partners // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. P. 12341. Импакт-фактор 4,9 (JIF). EDN: JQXKZW. 4,30 п. л.

10. **Anisenko A.**, Nefedova A, Agapkina Y, Gottikh M. Both ATM and DNA-PK Are the Main Regulators of HIV-1 Post-Integrational DNA Repair // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 5. P. 2797. Импакт-фактор 4,9 (JIF). EDN: IATZLQ. 2,00 п. л.

11. **Anisenko A.**, Galkin S., Mikhaylov A., Khrenova M., Agapkina Y., Korolev S., Garkul L., Shirokova V., Ikonnikova V., Korlyukov A., Dorovatovskii P., Baranov M., Gottikh M. KuINins as a New Class of HIV-1 Inhibitors That Block Post-Integration DNA Repair // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 24. P. 17354. Импакт-фактор 4,9 (JIF). EDN: RJMWQM. 2,65 п. л.

12. **Анисенко А.Н.**, Нефедова А.А., Киреев И.И., Готтих М.Б. Постинтеграционная репарация ВИЧ-1 сопряжена с активацией клеточных протеинкиназ DNA-PK и ATM и фосфорилированием их мишеней // *Биохимия*. 2024. Т. 89, №6. С. 1117-1128. Импакт-фактор 0,856 (РИНЦ). EDN: XLBUOU. 2,00 п. л.

Anisenko A.N., Nefedova A.A., Kireev I.I., Gottikh M.B. Post-integrational dna repair of HIV-1 is associated with activation of the DNA-PK and ATM cellular protein kinases and phosphorylation of their targets // *Biochemistry (Moscow)*. 2024. Vol. 89, № 6. PP. 1122–1132. Импакт-фактор 2,2 (JIF). EDN: GHTDUF. 1,84 п. л.

13. Molchanova M., Ikonnikova V., **Anisenko A.**, Gottikh M., Baranov M., Mikhaylov A. The cycloaddition reaction of benzothiazolium ylides with α -cyanocinnamamides: the synthesis of structural analogs of inhibitors of HIV-1 post-integrational repair // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2024. Vol. 60, № 9-10. – PP. 544-548. Импакт-фактор 1,0 (JIF). EDN: HJFPEA. 0,84 п. л.

14. Агапкина Ю.Ю., Пономарева Т.Ю., Вдовина М.В., Зиганшин Р.Х., Розина А.А., **Анисенко А.Н.**, Готтих М.Б. Новые клеточные партнеры интегразы ВИЧ-1 и их роль в репликации вируса // *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2025. Т. 522, №1. С. 324-329. Импакт-фактор 0,471 (РИНЦ). EDN: ZKGVGE. 1,00 п. л.

Agapkina Y.Y., Ponomareva T.Y., Vdovina M.V., Ziganshin R.H., Rozina A.A., **Anisenko A.N.**, Gottikh M.B. New cellular partners of HIV-1 integrase and their role in viral replication // *Doklady biochemistry and biophysics*. 2025. Vol. 522, № 1. PP. 279–284. Импакт-фактор 0,731 (РИНЦ). EDN: BDIQIH. 1,00 п. л.

15. Фейгин С.Е., Кихай Т.Ф., Агапкина Ю.Ю., **Анисенко А.Н.**, Готтих М.Б., Королев С.П. Клеточные белки HSP60 и SAHN как негативные регуляторы ранних этапов репликации ВИЧ-1 // Биохимия. 2025. Т. 90, №11. С. 1754-1764. Импакт-фактор 0,856 (РИНЦ). EDN: NCNILT. 1,84 п. л.

Feigin S.E., Kikhai T.F., Agapkina Y.Y., **Anisenko A.N.**, Gottikh M.B., Korolev S.P. Cellular proteins HSP60 and SAHN as negative regulators of the early stages of HIV-1 replication // Biochemistry (Moscow). 2025. Vol. 90, № 11. PP. 1643–1651. Импакт-фактор 2,2 (JIF). EDN: WWUWNB. 1,50 п. л.

Автору принадлежит основная роль в проведении данного исследования, включая определение научных приоритетов, постановку целей и задач, планирование и непосредственное проведение экспериментов, разработку и адаптацию методик, анализ и интерпретацию результатов, обобщение полученных данных, а также подготовку публикаций и выступлений на конференциях. Некоторые исследования были проведены сотрудником кафедры химии природных соединений химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова: Агапкиной Ю.Ю., сотрудником кафедры физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова – Хреновой М.Г., сотрудниками НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ имени М.В. Ломоносова – Королевым С.П и Киреевым И.И., сотрудником факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова – Залевским А.О., дипломниками и аспирантами химического факультета и факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ имени М.В. Ломоносова, выполнявшими свою работу под руководством автора диссертации в лаборатории химии нуклеиновых кислот кафедры химии природных соединений: Галкиным С.О., Ильговой Е.А., Касьяновой М.М., Нефедовой А.А., Розиной А.А., Шулеповой А.А., Щигал О.Е. Автор принимал непосредственное участие в работах, проводимых в Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, сотрудниками Михайловым А.А. и Зиганшиным Р.Х. Личный вклад автора является весомым во всех 15 работах [1-15]. Автором разработан принцип метода и валидирован сам метод оценки эффективности постинтеграционной репарации ВИЧ-1 в работе [1], собрана, систематизирована и проанализирована литература по участию клеточных белков из систем репарации в жизненном цикле ВИЧ-1 [2], по известным мишеням фосфорилирования ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-РК) [4], а также по участию клеточных партнеров интегразы ВИЧ-1 на ранних этапах репликации вируса [9].

Проведены эксперименты по выяснению роли каталитической функции DNA-РК в постинтеграционной репарации ВИЧ-1 [3]. Разработан и валидирован метод поиска ингибиторов взаимодействия интегразы ВИЧ-1 и клеточного белка Ku70, проведены эксперименты по оценке ингибирующих свойств серии конъюгатов олигонуклеотидов с эозином, а также были сформулированы цели и задачи экспериментов по молекулярному моделированию комплексов интегразы с такими конъюгатами, проведен анализ и систематизация полученных данных [5]. В публикациях [6,8] описаны работы по подготовке NGS-библиотек и анализу результатов дифференциальной экспрессии генов при нокауте каждой из субъединиц DNA-РК комплекса. В работах [10-12, 14, 15] были сформулированы цели и задачи исследования, выбор методологии исследования, анализ и систематизация результатов работы, а также проведены эксперименты по идентификации сайта связывания интегразы ВИЧ-1 в составе белка Ku70 и по оценке действия отобранных ингибиторов *in vitro* [7], механизма совместного участия АТМ и DNA-РК в постинтеграционной репарации ВИЧ-1 [10], по определению изменения статуса фосфорилирования ключевых мишеней исследуемых киназ [12], по влиянию низкомолекулярного ингибитора взаимодействия интегразы и Ku70 на ранние этапы репликации ВИЧ-1 и клеточные функции белка Ku70 [11], эксперименты по идентификации клеточных белков, взаимодействующих с интегразой ВИЧ-1, методом XL-MS [14]. В работе [15] проведен анализ влияния изменения внутриклеточной концентрации клеточных белков, взаимодействующих с интегразой, на постинтеграционную репарацию ВИЧ-1. В работе [13] проведен дизайн низкомолекулярных ингибиторов репликации ВИЧ-1.

На диссертацию и автореферат поступило 3 дополнительных отзыва, все положительные.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработана новая концепция постинтеграционной репарации ВИЧ-1 как гибридного процесса, инициируемого клеточными киназами DNA-РК и АТМ, привлекаемых за счет образования комплекса вирусной интегразы с белком Ku70, и завершаемого ферментами эксцизионной репарации оснований, а также создан новый класс низкомолекулярных ингибиторов репликации ВИЧ-1, блокирующих взаимодействие интегразы с Ku70 и нарушающих постинтеграционную репарацию ВИЧ-1 без влияния

на клеточную функцию Ku70 – репарацию двуцепочечных разрывов ДНК по NHEJ-пути.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1) инициация постинтеграционной репарации ВИЧ-1 обусловлена действием клеточных киназ ATM и DNA-РК. Их активация зависит от способности интегразы ВИЧ-1 формировать комплекс с Ku70 субъединицей DNA-РК;

2) постинтеграционная репарация – двухэтапный гибридный процесс, инициируемый сигнальными и регуляторными компонентами путей репарации двуцепочечных разрывов ДНК, а завершаемый – компонентами эксцизионной репарации оснований;

3) конъюгаты олигонуклеотидов с эозином блокируют взаимодействие интегразы с Ku70 *in vitro*. Активность таких соединений напрямую связана с длиной олигонуклеотидной части и наличием гетероциклических оснований в ее составе;

4) аминокислотные остатки I72, S73 и I76 белка Ku70 играют ключевую роль в связывании интегразы, а остаток S69 выполняет вспомогательную функцию;

5) соединение s17, связываясь с Ku70, эффективно блокирует образование комплекса с интегразой ВИЧ-1 *in vitro* и подавляет репликацию вируса, действуя на этапе постинтеграционной репарации.

На заседании 19 мая 2026 г. диссертационный совет принял решение присудить Анисенко А.Н. ученую степень доктора химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология, участвовавших в заседании, из 19 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 15, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель
диссертационного совета

Донцова О.А.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Агапкина Ю.Ю.

19 мая 2026 г.