

## ОТЗЫВ

**на автореферат докторской диссертации Анисенко Андрея Николаевича на тему  
«Постинтеграционная репарация ВИЧ-1 и ингибиторы этого процесса»,  
представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по  
специальности 1.5.3. Молекулярная биология**

Диссертационная работа А.Н. Анисенко посвящена исследованию постинтеграционной репарации ВИЧ-1 и поиску ингибиторов взаимодействия интегразы ВИЧ-1 с клеточным белком Ku70. Работа выполнена в актуальной области молекулярной биологии и биохимии вирусной репликации, связанной с изучением взаимодействий вирусных и клеточных белков как потенциальных мишеней противовирусного воздействия.

Актуальность темы определяется сохраняющейся проблемой лекарственной устойчивости ВИЧ-1 и необходимостью поиска новых подходов к подавлению репликации вируса. Постинтеграционная репарация является недостаточно изученным этапом жизненного цикла ВИЧ-1, необходимым для формирования функционального провируса, что придает работе как фундаментальное, так и практическое значение.

Цель исследования сформулирована корректно и соответствует представленным результатам: выявить механизмы постинтеграционной репарации ВИЧ-1, разработать ингибиторы взаимодействия интегразы с Ku70 и охарактеризовать их влияние на ранние этапы репликации вируса. Поставленные задачи логично связаны с целью и охватывают как механистические, так и прикладные аспекты исследования.

Научные положения и выводы обоснованы представленным экспериментальным материалом. Автором показано участие киназ DNA-PK и ATM в инициации постинтеграционной репарации ВИЧ-1, зависимость их активации от взаимодействия интегразы с Ku70, а также фосфорилирование мишеней клеточного ответа на повреждения ДНК. Предложена модель, согласно которой начальные события постинтеграционной репарации связаны с регуляторными компонентами ответа на повреждения ДНК, а восстановление интеграционного интермедиата может обеспечиваться компонентами эксцизионной репарации оснований, включая PARP1/2 и Fen1.

Научная новизна работы состоит в уточнении роли DNA-PK и ATM в постинтеграционной репарации ВИЧ-1, установлении значения комплекса интегразы с Ku70, выявлении клеточных белков, ассоциированных с интегразой и вирусной кДНК, а также определении структурных детерминант Ku70, важных для связывания интегразы. Существенным результатом является идентификация аминокислотных остатков I72, S73 и I76 Ku70 как значимых для данного взаимодействия и установление вспомогательной роли S69.

Теоретическая значимость работы заключается в развитии представлений о взаимодействии ВИЧ-1 с клеточными системами поддержания стабильности генома. Практическая значимость связана с обоснованием нового направления поиска антиретровирусных соединений, нарушающих взаимодействие интегразы ВИЧ-1 с Ku70. Наиболее значимым результатом этой части является соединение s17, подавляющее ранние этапы репликации ВИЧ-1 на стадии постинтеграционной репарации. Корректно рассматривать его как соединение-кандидат для дальнейшей оптимизации, а не как готовый лекарственный препарат.

Методический уровень работы соответствует современным требованиям. Использованы количественная и цифровая ПЦР, иммуноблоттинг, мутагенез, анализ белок-белковых взаимодействий, протеомные методы, молекулярный докинг и подходы к оценке репарации двуцепочечных разрывов ДНК. Применение VSV-G-псевдотипированных репликативно-некомпетентных лентивирусных векторов методически оправдано для анализа ранних стадий репликации ВИЧ-1.

Достоверность результатов подтверждается использованием контрольных и мутантных вирусных конструкций, ингибиторным анализом, независимыми экспериментальными подходами, статистической обработкой и выполнением экспериментов не менее чем в трех биологических повторах. Основные результаты представлены в 15 публикациях и доложены на научных конференциях.

### **Замечания и вопросы**

1. В автореферате целесообразно четче обозначить границы экстраполяции результатов, полученных на VSV-G-псевдотипированной системе, на продуктивную инфекцию ВИЧ-1 дикого типа.
2. При характеристике s17 желательно подробнее обсудить возможное влияние соединения на другие пути репарации ДНК и потенциальные внецелевые эффекты.
3. Было бы полезно более явно представить критерии отбора белков-кандидатов, выявленных протеомными методами, для функциональной валидации.

Указанные замечания носят уточняющий характер и не снижают положительной оценки работы.

### **Заключение**

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы. Диссертация А.Н. Анисенко является завершенным научно-квалификационным исследованием, обладает актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью.

Работа отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Содержание диссертации соответствует специальности 1.5.3. Молекулярная биология по химическим наукам.

Таким образом, Анисенко Андрей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

Заведующий центром персонализированных высокотехнологичных препаратов,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский  
исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика  
В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
кандидат биологических наук (03.00.03 – молекулярная биология, 03.00.15 – генетика)

\_\_\_\_\_ /Попов Константин Васильевич  
14.05.2026 г.

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России  
117198, Москва, ул. Опарина, 4

Подпись руки К.В. Попова заверяю

Ученый секретарь \_\_\_\_\_ С.В. Павлович

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»

Минздрава России