

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Готфрид Людмилы Геннадьевны на тему
«Перспективные ингибиторы репродукции ВИЧ на основе модифицированных
олигонуклеотидов и химически синтезированных соединений»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальности 1.5.10 – вирусология

Актуальность темы исследования

ВИЧ-инфекция остается одной из социально значимых инфекционных болезней. Внедрение современной антиретровирусной терапии (АРТ) позволило добиться длительного подавления репликации вируса в организме человека, существенно увеличить продолжительность и качество жизни пациентов. Вместе с тем существующая терапия не обеспечивает элиминацию ВИЧ из организма и требует пожизненного приема антиретровирусных препаратов (АРП). Продолжительное лечение, возможное развитие нежелательных явлений, снижение приверженности терапии, а также высокая генетическая изменчивость ВИЧ и формирование лекарственной устойчивости сохраняют актуальность поиска противовирусных соединений с новыми механизмами действия.

Таким образом, поставленная автором цель — изучить способность модифицированных ген-направленных олигонуклеотидов и химически синтезированных соединений блокировать репродукцию ВИЧ-1 и исследовать интернализацию перспективных ингибиторов вируса — представляется обоснованной, современной и имеющей как фундаментальное, так и потенциальное практическое значение.

Даже при использовании современных схем АРТ регистрируются случаи неэффективности лечения и формирование резистентных вариантов ВИЧ. При этом клинические исследования последних лет демонстрируют наличие субтип-специфических особенностей ответа вируса на отдельные препараты, включая препараты пролонгированного действия. Для Российской Федерации особую эпидемиологическую значимость имеет суб-субтип А6 ВИЧ-1. В этой связи существенным достоинством диссертационного исследования Л.Г. Готфрид является проведение экспериментальных исследований именно с использованием российского высокопродуктивного штамма ВИЧ-1 суб-субтипа А6, выделенного от инфицированного российского пациента.

Для достижения поставленной цели автором выполнен значительный объем экспериментальных исследований. На основании анализа нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 были выбраны высококонсервативные и функционально значимые участки генома вируса, расположенные в генах *pol*, *gag* и области праймер-связывающего сайта PBS. Такой подход представляется обоснованным, поскольку воздействие на консервативные участки вирусного генома потенциально позволяет снизить влияние генетической изменчивости ВИЧ на эффективность ингибирования его репродукции.

Существенным достоинством исследования следует считать не только определение способности рассматриваемых соединений подавлять репродукцию ВИЧ-1, но и изучение одного из принципиально важных условий реализации их противовирусного действия — способности проникать внутрь клетки и распределяться во внутриклеточных компартментах. С этой целью автором применены конфокальная микроскопия и проточная цитометрия с визуализацией. Последний метод позволил выполнить количественную оценку интернализации на уровне клеточной популяции, определить соотношение мембранно-связанного и внутриклеточного сигнала, а также оценить равномерность распределения олигонуклеотидов в цитоплазме. Использование комплекса взаимодополняющих методов значительно повышает информативность и доказательность полученных результатов.

Интересным и практически значимым представляется исследование комбинаций олигонуклеотидов, направленных на различные мишени генома ВИЧ-1. Автором показано усиление противовирусного эффекта при использовании таких комбинаций по сравнению с

соответствующими моно-олигонуклеотидами. Подобный подход заслуживает внимания, поскольку одновременное воздействие на разные функционально важные участки вирусного генома потенциально позволяет не только усилить противовирусный эффект, но и уменьшить вероятность потери эффективности в условиях высокой мутационной изменчивости ВИЧ.

Вторая значимая часть диссертационной работы посвящена поиску перспективных химически синтезированных ингибиторов ВИЧ-1. Автором проведена оценка противовирусной активности и цитотоксичности 98 соединений на основе природных структур и их производных. Отсутствие антиретровирусной активности у данной группы веществ является важным результатом скринингового этапа, поскольку позволяет исключить неперспективные химические направления синтеза и использовать полученные данные при последующем дизайне потенциальных противовирусных соединений.

При исследовании направленно синтезированных химических соединений получены новые данные о способности производных различных структурных классов ингибировать репродукцию ВИЧ-1. Особый интерес представляет производное 2,4,5-тризамещенного пиримидина ВВ 0284050, теоретически разработанное как новый нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Для данного соединения впервые выявлена выраженная антиретровирусная активность: IC₅₀ составила 0,186 мкг/мл, индекс селективности — 440,1.

Кроме того, на использованной экспериментальной модели подтверждена антиретровирусная активность соединения ВВ 0274001 — низкомолекулярного ингибитора проникновения, нацеленного на белок gp120 оболочки ВИЧ-1. Одновременно отсутствие противовирусной активности у ряда модифицированных производных цис-аннелированного пирролидина показало, что теоретически прогнозируемые конформационные изменения структуры не всегда приводят к улучшению биологической активности, что также представляет интерес для дальнейшего молекулярного дизайна ингибиторов.

Таким образом, проведенное исследование представляет собой последовательную работу, включающую выбор молекулярных мишеней в геноме ВИЧ-1, синтез и сравнительную оценку модифицированных ген-направленных олигонуклеотидов, исследование их противовирусного действия, цитотоксичности и клеточной интернализации, изучение комбинаций соединений, а также скрининг перспективных химически синтезированных веществ.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечиваются использованием современных вирусологических, клеточно-биологических, микроскопических и статистических методов, соответствующих поставленным задачам, проведением независимых биологических повторов и использованием соответствующих положительных и отрицательных контролей. В работе применены адекватные методы статистической обработки результатов, включая дисперсионный анализ, множественные сравнения и оценку величины эффекта. Положения, выносимые на защиту, логически связаны с представленными экспериментальными данными, а сформулированные выводы отражают основные результаты выполненного исследования.

По результатам диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, в том числе 5 статей в научных журналах и 11 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях. Основные результаты работы были представлены и обсуждены на профильных научных мероприятиях.

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. Автореферат диссертации Готфрид Людмилы Геннадьевны «Перспективные ингибиторы репродукции ВИЧ на основе модифицированных олигонуклеотидов и химически синтезированных соединений» отражает основные положения выполненной диссертационной работы.

Принципиальных замечаний к представленному автореферату нет.

Вместе с тем, учитывая выраженную генетическую неоднородность ВИЧ-1 и актуальность проблемы лекарственной устойчивости в клинической практике, в дальнейшем представлялось бы

целесообразным оценить наиболее перспективные олигонуклеотидные конструкции и соединение ВВ 0284050 на расширенной панели клинических изолятов ВИЧ-1 суб-субтипа А6, в том числе содержащих различные профили мутаций лекарственной устойчивости. Такое исследование позволило бы дополнительно определить универсальность выявленного противовирусного эффекта.

Представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для развития вирусологии, изучения новых подходов к ингибированию репродукции ВИЧ-1 и поиска перспективных антиретровирусных соединений. Полученные автором результаты обладают научной новизной, имеют теоретическую и практическую значимость.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к научной специальности 1.5.10 «Вирусология» (биологические науки). Её содержание соответствует пунктам 10 и 11 паспорта специальности.

По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, обоснованности и достоверности полученных результатов диссертационная работа Л. Г. Готфрид 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, Готфрид Людмила Геннадьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв составил:

Кандидат медицинских наук,

Заслуженный врач РФ

Главный врач ГБУЗ НСО Новосибирская областная
клиническая инфекционная больница



Л.Л. Позднякова

Подпись Л.Л. Поздняковой заверяю:

Начальник отдела кадров

О.Н. Никитина.

«08» 10 2026 г.

Сведения о организации:

БУЗ НСО "Новосибирская областная клиническая инфекционная больница

Адрес: Новосибирский район, Станционный сельсовет, поселок Садовый, территория Ключевой жилмассив, ул. Березовая, 15

Телефон: +7 (383) 238-41-44

E-mail: gikb1@nso.ru

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области
«Новосибирская областная клиническая инфекционная больница»