

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.

Изучение и поиск новых подходов к лечению ВИЧ-инфекции остается критически актуальной глобальной задачей. Всемирная эпидемия ВИЧ-инфекции имеет свои особенности для каждого региона и поиск новых препаратов, эффективных против штаммов ВИЧ, циркулирующих на постсоветском пространстве, критически важен, так как страны находятся в едином эпидемиологическом пространстве с Российской Федерацией, сталкиваясь с уникальными вызовами резистентности вируса и рисками миграционных завозов ВИЧ.

Людмила Геннадьевна в своей диссертационной работе показала способность модифицированных олигонуклеотидов эффективно подавлять репродукцию ВИЧ-1 на модели *in vitro*. Принципиально важно, что в качестве мишеней ВИЧ-1 выбраны высоко консервативные участки генома вируса, что дает возможность предполагать универсальность разработанных олигонуклеотидов. В ходе исследования успешно определены различия в показателях 50%-й эффективной концентрации в зависимости от конкретной генетической мишени и химической модификации остова олигонуклеотидов. Это открывает возможности для направленного дизайна высокоэффективных терапевтических агентов. Важным практическим результатом является доказательство того, что внедрение трех остатков додецила в фосфотиоатные олигонуклеотиды обеспечивает их успешное проникновение в ядро клетки. Данный факт выходит за рамки вирусологии и имеет колоссальное значение для разработки методов лечения широкого спектра генетических заболеваний. Высокая достоверность выводов подтверждается использованием передового методического комплекса, сочетающего микроскопию высокого разрешения и проточную цитометрию с визуализацией. Это позволило автору при углубленном изучении олигонуклеотидов описать особенности клеточной интернализации для олигонуклеотидов с различными модификациями остова.

Полученные автором данные убедительно свидетельствуют о высокой перспективности использования исследованных модифицированных олигонуклеотидов в

качестве платформы для создания инновационных средств генной терапии и профилактики ВИЧ-1.

Представленные автором результаты скрининга новых химических соединений обладают высокой научной ценностью, поскольку базируются на корректной методологии тестирования *in vitro* с использованием моделей живого вируса ВИЧ-1. Особую значимость работе придает детальный анализ структурно-функциональной активности молекул. Важным научным результатом является получение данных об отсутствии противовирусной активности у соединений природного ряда и класса производных цис-аннелированного пирролидина. Несмотря на то, что теоретическое моделирование прогнозировало улучшение свойств за счет конформационных изменений, реальный эксперимент *in vitro* не подтвердил их статус как противовирусных агентов. Представление таких данных важно для научного сообщества, так как оно исключает тупиковые направления синтеза.

Безусловным успехом работы является обнаружение выраженной способности ингибировать репродукцию ВИЧ-1 у производного 2,4,5-тризамещенного пиримидина. Соединение, разработанное в качестве нового диарилпиримидина, продемонстрировало хороший индекс селективности ($SI = 440,1$). Это делает его крайне перспективным кандидатом для дальнейшей разработки анти-ВИЧ препарата на его основе. Полученные данные вносят вклад в развитие фундаментальных представлений о связи «структура — активность» в ряду ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Это имеет прямое прикладное значение для создания отечественных высокоэффективных препаратов против резистентных штаммов ВИЧ-1.

В диссертационной работе достоверность полученных результатов по антиретровирусной активности, цитотоксичности и клеточной интернализации обусловлена использованием современных молекулярно-биологических, биоинформатических и статистических методов исследования. Экспериментальные данные получены с использованием адекватных вирусологических моделей, логично интерпретированы и полностью обосновывают выводы автора о перспективности дальнейшего изучения выявленного производного пиримидина.

По результатам диссертации опубликовано 16 публикаций: в том числе 5 статей в журналах, индексируемых в базах РИНЦ, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для защиты диссертаций, 11 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК. Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к научной специальности 1.5.10 «Вирусология»

(биологические науки). Её содержание соответствует пунктам 10 и 11 паспорта специальности.

Заключение.

Диссертационная работа Готфрид Людмила Геннадьевны «Перспективные ингибиторы репродукции ВИЧ на основе модифицированных олигонуклеотидов и химически синтезированных соединений», соответствует требованиям, установленным в пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016 г.; №650 от 29.05.2017 г.; №1024 от 28.08.2017 г.; №1168 от 01.01.2018 г.; № 426 от 20.03.2021 г.; № 101 от 26.01.2023 г.; №62 от 25.01.2024 г., №1382 от 16.10.2024 с изменениями от 01.01.2025 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 – вирусология.

Отзыв составил:

Директор Научно-исследовательского
института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ

д.м. н., академик АН РУз

30.09.2026



Мусабаев Эркин Исакович

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

Почтовый адрес: 100194, Республика Узбекистан, г. Ташкент, Юнусабадский район, 3-й квартал, улица Янги Шахар, дом 7А

Телефон/факс: +998 (71) 231-18-52 / +998 (71) 224-83-26

E-mail: rivuzb@gmail.com

Автор отзыва дает согласие на включение персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись Мусабаева Эркина Исаковича заверяю

НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА КАДРОВ



М. А. Ахмедов