

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Готфрид Людмилы Геннадьевны
«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

Непрерывное расширение пандемии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) остается одной из значимых угроз для глобальной системы здравоохранения. Несмотря на то, что современная антиретровирусная терапия (АРТ) демонстрирует выдающиеся успехи в снижении вирусной нагрузки до неопределяемых значений и значительно продлевает жизнь пациентов, она имеет свои ограничения. Применяемые лекарственные препараты не способны полностью удалить вирус из организма, что обуславливает необходимость пожизненного приема АРТ. Длительный прием АРТ неизбежно связан с развитием тяжелых побочных эффектов и метаболических нарушений, существенно снижающих приверженность пациентов лечению. Особую тревогу вызывает зарегистрированный ВОЗ резкий подъем уровня первичной и приобретаемой лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к передовым препаратам, включая ингибиторы интегразы. В данном контексте диссертационное исследование Готфрид Л.Г., ориентированное на разработку перспективных противовирусных агентов, обладает теоретической и практической актуальностью.

Целью диссертационной работы Готфрид Л.Г. являлось изучение способности модифицированных ген-направленных олигонуклеотидов и химически синтезированных соединений блокировать репродукцию ВИЧ-1 и исследование интернализации перспективных ингибиторов вируса. Для ее достижения автором поставлен комплекс взаимосвязанных задач, включающих выбор молекулярных мишеней в геноме ВИЧ-1, последовательную оценку различных химических модификаций олигонуклеотидов, изучение их проникновения и внутриклеточной локализации, а также скрининг природных и химически синтезированных соединений на наличие антиретровирусной активности.

Научный интерес представляет последовательная работа по оптимизации вводимых модификаций олигонуклеотидов с целью получения препарата, обладающего противовирусной активностью и стабильностью в биологических средах. На первом этапе автором была подтверждена способность целевых олигонуклеотидов, направленных на функционально значимые участки генома вируса, ингибировать репродукцию ВИЧ-1 при их доставке в клетку с помощью модифицированных олигонуклеотидов-доставщиков. Далее был проведен сравнительный анализ ряда химических модификаций нуклеотидного остова, позволивший установить существенное влияние характера модификации на выраженность противовирусного эффекта.

Отдельным достоинством работы является комплексное исследование клеточной интернализации олигонуклеотидов. Противовирусная активность модифицированных олигонуклеотидов определяется не только их специфичностью в отношении выбранной участка в геноме вируса, но и способностью проникать через клеточную мембрану, избегать внутриклеточной деградации и достигать компартмента, содержащего мишень. Методом

конфокальной микроскопии автором показано, что фосфотиоатные олигонуклеотиды способны самостоятельно проникать внутрь лимфоидных клеток человека. При использовании фосфотиоатного олигонуклеотида в комплексе с додецил-содержащим производным регистрировалось его проникновение в цитоплазму и ядре клетки. Полученные данные были дополнены количественной оценкой интернализации с использованием проточной цитометрии с визуализацией.

Важной частью диссертационной работы является исследование химически синтезированных низкомолекулярных соединений. Автором впервые выявлена антиретровирусная активность соединения ВВ 0284050 — производного 2,4,5-тризамещенного пиримидина, разработанного как новый ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1. Значение IC₅₀ для данного соединения составило 0,186 мкг/мл, индекс селективности — 440,1. Полученный результат позволяет рассматривать ВВ 0284050 как перспективный объект для дальнейшего создания анти-ВИЧ препарата. В работе также подтверждена антиретровирусная активность соединения ВВ 0274001, представляющего собой низкомолекулярный ингибитор проникновения ВИЧ-1 в клетку человека, воздействующий на белок gp120 оболочки вируса.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечиваются использованием современных вирусологических, клеточно-биологических и биофизических методов исследования, соответствующих поставленным задачам, применением необходимых контролей и адекватных методов статистического анализа. Положения, выносимые на защиту, логически связаны с представленными экспериментальными результатами, а сформулированные выводы отражают основные результаты выполненного исследования.

По теме 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 исследования апробированы 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.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к представленному автореферату нет.

Вместе с тем, принимая во внимание генетическое разнообразие современной популяции ВИЧ-1 и наличие у значительной части пациентов вариантов вируса с мутациями лекарственной устойчивости, представлялось бы весьма интересным на следующем этапе работы оценить противовирусную активность наиболее перспективных олигонуклеотидных конструкций на расширенной панели клинических изолятов, включающей резистентные вирусы. Важным было бы включение в такую панель ВИЧ-1 субтипов В и С, циркулирующих на территориях Дальнего Востока России.

Представленный вопрос закономерно относится к последующим этапам исследований и не снижает научной значимости выполненной работы.

Заключение

Автореферат диссертации Готфрид Людмилы Геннадьевны «Перспективные ингибиторы репродукции ВИЧ на основе модифицированных олигонуклеотидов и химически

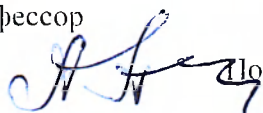
синтезированных соединений» отражает основные положения выполненной диссертационной работы. Представленная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая значение для развития разработки новых подходов к ингибированию репродукции ВИЧ-1. 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.

Диссертационная работа Готфрид Людмилы 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.

Профессор департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

 Попов Александр Федорович

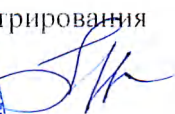
Подпись Попова Александра Федоровича заверяю:

Директор департамента кадрового администрирования

ФГАОУ ВО ДВФУ

«23» сентября 2026





Наумова Л.В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Адрес: 690091, Приморский край, г. Владивосток, остров Русский, п. Аякс, 10, тел. 8 (800) 550 38 38. Факс: 8 (423) 243 23 15; e-mail: rectorat@dvfu.ru, сайт: <https://www.dvfu.ru/>