

Отзыв

на автореферат диссертации Рудометовой Надежды Борисовны «Конструирование псевдовирюсов рекомбинантной формы CRF63_02A и подтипа А6 ВИЧ-1 и их использование для поиска ингибиторов проникновения вируса в клетку-мишень», предоставленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Актуальность работы очевидна. Существующая в настоящее время антиретровирусная терапия позволяет хорошо контролировать течение ВИЧ-инфекции. Однако, в силу природы вируса, использование одних и тех же препаратов приводит к появлению лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ. Поэтому, необходима постоянная разработка новых форм лекарственных соединений. Оценка эффективности новых соединений проводится в тесте нейтрализации вируса в культуре *in vitro*. Для чего используется как живой вирус, так и псевдовирусные частицы. Использование теста нейтрализации на основе псевдовирусных частиц имеет ряд преимуществ: безопасность работы; простота постановки; оценку можно проводить на большом количестве вирусных изолятов, циркулирующих в различных регионах земли. Кроме того, данная модель успешно применяется для оценки нейтрализующей активности антител, полученных в том числе, на кандидатные вакцинные антигены ВИЧ. В настоящее время нет российской национальной панели плазмид, кодирующих env-белок российских изолятов, необходимых для постановки теста-нейтрализации на основе псевдовирусных частиц. Это значительно сужает рамки исследования вакцинных препаратов против ВИЧ на территории РФ.

Представленная работа посвящена конструированию env-псевдовирюсов на основе изолятов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Российской Федерации, в частности Сибирского федерального округа, и их использование для поиска ингибиторов проникновения вируса в клетку-мишень. В ходе работы были поставлены и решены задачи по:

каталогизации образцов сывороток ВИЧ-инфицированных доноров, полученных из региональных центров СПИД; проведению анализа гена *pol* для определения генетического разнообразия изолятов ВИЧ-1, циркулирующих в регионах Сибирского федерального округа; получению и характеристике *env*-псевдовирuses на основе изолятов ВИЧ-1, циркулирующих в Сибирском федеральном округе; проведению анализа антивирусной активности библиотеки соединений на основе терпеноидов с использованием сконструированных *env*-псевдовирuses ВИЧ-1 и выявить классы производных терпеноидов, проявляющих антивирусную активность в отношении *env*-псевдовирuses ВИЧ-1.

Исследования проведены на высоком методическом уровне, используя методы молекулярного клонирования, филогенетического анализа, вирусной нейтрализации.

В ходе выполнения работы автором был проведен анализ изолятов ВИЧ-1, циркулирующих в регионах Западной Сибири. Показано, что в Новосибирской и Кемеровской областях, Алтайском крае и республике Хакасия доминирует рекомбинантная форма CRF63_02A, а на территории Республики Алтай более 50% изученных штаммов относятся к подтипу А6. Полученные данные показывают неоднородность эпидемии ВИЧ-инфекции. Это может учтено в будущем при создании вакцинных антигенов. Кроме того, в исследуемых образцах выявлены мутации резистентности к группе нуклеозидных и не-нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, что свидетельствует о циркуляции лекарственных устойчивых штаммов ВИЧ и снижению эффективности антиретровирусной терапии.

Автором сконструированы 13 плазмид, кодирующих ген *env* изолятов, циркулирующих в регионах Западной Сибири, относящихся к рекомбинантной форме CRF63_02A и подтипу А6. Используя данные плазмиды, были получены и охарактеризованы псевдовирусные частицы: определена их тропность (все они CCR5-тропные) и спектр чувствительности к панели моноклональных антител.

На основании созданных псевдовиральных частиц, проведена оценка противовирусной активности 58 производных терпеноидов, из которых 10 препаратов показали высокую активность. Т.к. псевдовиральные частицы не способны реплицироваться из-за отсутствия у них генетического материала, следовательно механизм противовирусного действия данных соединений связан с ингибированием проникновения частиц в клетку.

Автореферат написан на высоком научном уровне. Выводы отражают результаты исследований, достоверны и аргументированы. Материалы диссертации полностью отражены в опубликованных работах и апробированы на региональных конференциях и национальных конгрессах.

По содержанию работы имеется следующее замечание:

В автореферате указано, что проводилось изучение ингибирующей активности в зависимости от времени (ТОВА) на псевдовиральной модели, где вирус не реплицируется, и кроме как блокирование этапа связывания и слияния вируса с клеткой, никаких других механизмов ингибирования жизненной активности вируса на ней невозможно изучить?

Однако, это замечание носит дискуссионный характер и никак не влияет на общую положительную оценку работы.

Таким образом на основании предоставленного автореферата Рудометовой Надежды Борисовны «Конструирование псевдовиральной рекомбинантной формы CRF63_02A и подтипа А6 ВИЧ-1 и их использование для поиска ингибиторов проникновения вируса в клетку-мишень», предоставленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, можно сделать вывод о том, что диссертационная работа является научно-квалификационной работой, направленной на решение актуальных задач по изучению молекулярной эпидемиологии ВИЧ и разработке новых антиретровирусных препаратов.

Диссертация Рудометовой Надежды Борисовны полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции с изменениями, утвержденными постановлением Правительства РФ от 28 августа 2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 — молекулярная биология.

Коробова Светлана Вячеславовна



С.В. Коробова

кандидат биологических наук
старший научный сотрудник лаборатории
полисахаридных вакцин
Федеральное государственное бюджетное
Учреждение «Государственный научный центр
«Институт иммунологии» Федерального
медико-биологического агентства,
115473, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
e-mail: korobovas@gmail.com
Рабочий тел. 8(499)612-81-34
Мобильный тел. 8(906)706-47-67

