

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Житкевич Аллы Сергеевны на тему: «Механизмы влияния обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1 на туморогенный потенциал клеток эпителиального происхождения», представленной в ДС 24.1.255.01 к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология»

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), по-прежнему, является глобальной проблемой здравоохранения. С начала эпидемии ВИЧ-1 среди ВИЧ-инфицированных людей наблюдается повышенный уровень возникновения злокачественных новообразований, в частности эпителиального происхождения. Так, у ВИЧ-инфицированных лиц отмечен значительный рост числа ежегодно диагностируемых случаев злокачественных новообразований, связанных с ко-инфекцией другими вирусами, в частности вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР).

Накопленные данные свидетельствуют, что некоторые белки ВИЧ-1 способствуют канцерогенезу, в том числе в эпителиальных клетках. Обратная транскриптаза (RT) и протеаза (PR) были наименее изученными белками в этом направлении.

Вышеуказанное, а также значительная распространенность инфекции, вызванной ВИЧ-1, на территории России определяет актуальность представленной работы, целью которой являлось исследование механизмов влияния обратной транскриптазы и протеазы вируса на туморогенный потенциал клеток эпителиального происхождения.

Для достижения поставленной цели автор должен был решить несколько задач: 1) оценить влияние продукции RT ВИЧ-1 в клетках аденокарциномы молочной железы мыши 4T1uc2 на гликолиз и

митохондриальное дыхание; 2) оценить влияние вариантов RT ВИЧ-1 на экспрессию онкогенов E6/E7 ВПЧ16 на модели клеточной линии плоскоклеточного рака шейки матки человека Ca Ski с интегрированным геномом ВПЧ16; 3) оценить фенотипические характеристики, метаболическую активность и характер экспрессии генов в субклонах линии Ca Ski, стабильно продуцирующих RT ВИЧ-1; 4) охарактеризовать туморогенный потенциал полученных субклонов линии Ca Ski, продуцирующих RT ВИЧ-1, в иммунодефицитных мышах линии Nu/J; 5) оценить окислительно-восстановительный статус и миграционный потенциал в субклонах линии клеток 4T1luc2, экспрессирующих протеазу ВИЧ-1.

Для выполнения поставленных задач применялись общепризнанные вирусологические, молекулярно-биологические, иммунохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые было продемонстрировано, что продукция RT ВИЧ-1 в клетках 4T1luc2 приводила к усилению митохондриального дыхания и повышению уровня АТФ в клетке. В работе были впервые получены производные ВПЧ16-положительной клеточной линии Ca Ski, экспрессирующие RT ВИЧ-1 и зеленый флуоресцентный белок в качестве контроля. Показано, что высокий уровень экспрессии RT ВИЧ-1 способен адаптировать клетки Ca Ski к среде с высоким содержанием активных форм кислорода, что может увеличивать подвижность клеток и повышать их туморогенность и метастатический потенциал. Впервые выявлено, что PR ВИЧ-1 изменяет миграционную активность клеток аденокарциномы, что связано с ее ферментативной активностью.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что доказано влияние RT ВИЧ-1 на метаболизм опухолевых клеток. Это может играть важную роль в патогенезе инфекции, объясняя тем самым феномен

ВИЧ-1-ассоциированного канцерогенеза, не связанного с иммунной супрессией. Полученные производные ВПЧ16-положительной клеточной линии Ca Ski могут быть, в дальнейшем, использованы в качестве модели для оценки эффективности противовирусных препаратов и комбинированных протоколов лечения при ко-инфекции.

Также в работе было показано, что ферментативная активность PR ВИЧ-1 может усиливать метастатическую активность опухолевых клеток, ухудшая исход злокачественных новообразований у людей. Автором получены данные, раскрывающие механизм, согласно которому ферментативная активность протеазы вируса определяет миграционную активность клеток аденокарциномы *in vitro* и *in vivo*. Рекомендовано проводить оценку частоты метастазирования опухолей у пациентов с ВИЧ-1, получающих противоопухолевую терапию, включающую и не включающую ингибиторы PR ВИЧ-1.

Основные результаты, представленные в диссертационной работе, опубликованы в 3 научных публикациях, 1 статья – в рецензируемом научном издании, входящем в Перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ, две статьи – в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных библиографических базах данных – Web of Science, Scopus и PubMed.

При проведении оценки представленного автореферата диссертации А.С. Житкевич было отмечено, что в работе, в соответствии с требованиями п.25 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», изложены основные идеи и выводы диссертации, показан вклад автора в проведенное исследование, приведена степень новизны и практическая значимость полученных результатов исследований и содержится другая необходимая справочная информация, т.е. по формальным признакам работа соответствует указанному пункту 25 «Положения...».

В целом, детальное рассмотрение представленного реферата позволяет сделать заключение об актуальности и наукоемкости диссертационной работы.

В качестве замечаний необходимо отметить следующее:

В таблице 1 не приведено количество повторностей опыта, на основании которых рассчитана средняя величина показателя, нет обозначения средней величины ( $\bar{x}$ ) и среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ). Не расшифрован показатель количественной оценки продукции белка – фк (?), не определена достоверность отличий уровня экспрессии белка при различном инфекционном титре.

Однако указанные замечания и немногочисленные грамматические ошибки не снижают общей ценности диссертационной работы и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Объем диссертации (143 страницы), количество иллюстративного материала (3 таблицы и 24 рисунка) и цитируемых источников литературы (461 источник) соответствует требованиям к оформлению кандидатских диссертаций.

Автореферат выполнен в соответствии с общими требованиями ГОСТ Р 7.0ю11-2011 на оформление диссертации и автореферата диссертации.

**ВЫВОД:** Исходя из представленных в автореферате сведений, по оформлению, изложению основных идей и выводов, вкладу автора в проведенное исследование, новизне и практической значимости приведенных результатов исследований автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Житкевич Аллы Сергеевны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации от

21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.24 № 62 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание кандидата биологических наук, а её автор, Житкевич Алла Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология».

Старший научный сотрудник научно-исследовательского  
испытательного отдела

Федерального государственного бюджетного учреждения «48  
Центральный научно-исследовательский институт» Министерства  
обороны России

(Московская область, Сергиево-Посадский район, 141306, г. Сергиев  
Посад-6, ул. Октябрьская, 11, телефон 8(496)-552-12-06

кандидат биологических наук,  
старший научный сотрудник



Плекханова Тамара Михайловна

Начальник научно-исследовательского управления

Федерального государственного бюджетного учреждения «48  
Центральный научно-исследовательский институт» Министерства  
обороны России

(Московская область, Сергиево-Посадский район, 141306, г. Сергиев  
Посад-6, ул. Октябрьская, 11, телефон 8(496)-552-12-06

доктор медицинских наук

Петров Александр Анатольевич

Подписи Плехановой Т.М. и Петрова А.А. заверяю:

Врио ученого секретаря научно-технического совета Федерального  
государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-  
исследовательский институт» Министерства обороны России, ведущий  
научный сотрудник научно-исследовательского управления Федерального  
государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-  
исследовательский институт» Министерства обороны России

(Московская область, Сергиево-Посадский район, 141306, г. Сергиев  
Посад-6, ул. Октябрьская, 11, телефон 8(496)-552-12-06

доктор биологических наук,  
старший научный сотрудник

Терентьев Александр Иванович

«27» ноября 2024 г.

