

## ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Костюшева Дмитрия Сергеевича «Принципы полной элиминации вируса гепатита В», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 – Вирусология

Хронический гепатит В и, в особенности, присоединение дельта-агента к инфекции вирусом гепатита В, вызывает тяжелое заболевание печени, которое может развиваться в терминальную болезнь печени. Гибель инфицированных пациентов достигает до 1 миллиона ежегодно по всему миру. Современные методы лечения позволяют эффективно контролировать вирус и минимизировать риск тяжелых последствий, но полное удаление вируса из организма невозможно несмотря на такие достижения в области вирусологии, как внедрение препаратов на основе РНК-интерференции и ингибитора входа вируса в клетку.

В диссертационной работе Дмитрия Сергеевича Костюшева рассмотрены фундаментальные аспекты вирусной репликации и персистенции, которые важны для решения практических задач – полного удаления вируса из клеток и предотвращение летальной реактивации вирусной инфекции при лечении сопутствующих заболеваний. В работе адаптированы и усовершенствованы молекулярные инструменты – системы управления геномом и эпигеномом вируса, что доказано на современных моделях клеток человека, которые позволяют поддерживать вирусную инфекцию. В ходе выполнения работы использованы современные методы исследований, включая высокопроизводительное секвенирование, высокочувствительные ПЦР, биохимические реакции *in vitro* и модели животных *in vivo*.

В работе предложены варианты решения актуальной проблемы – удаления ДНК вируса из ядер гепатоцитов. Предложенные подходы и результаты исследования подтверждают высокую степень проработанности стратегии полной элиминации вируса гепатита В из инфицированных клеток на основе клинически одобренных препаратов-аналогов нуклеозидов и изучаемых короткоживущих рибонуклеопротеиновых комплексов CRISPR/Cas9. Новизна разработок подтверждена патентами. Результаты работы имеют значительный научный и практический интерес в контексте поиска новых методов лечения хронического гепатита В.

Автореферат диссертации изложен на 51 странице и содержит 34 рисунка. Текст автореферата полностью отражает объем и уровень проведенного исследования. Качественные иллюстрации позволяют в достаточной мере ознакомиться с содержанием работы. По материалам диссертации опубликовано 16 оригинальных и 9 обзорных статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах, индексируемых в

системах Web of Science, Scopus и РИНЦ, опубликовано 31 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Критически важных замечаний по автореферату нет, однако, в автореферате присутствует ряд не расшифрованных аббревиатур, например, CRISPR/Cas, APOBEC/AID, HBx и NHEJ, что затрудняет прочтение автореферата. Задачи работы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы сформулированы чрезмерно детально, что отвлекает внимание и затрудняет целостное восприятие работы. Следует также отметить, что формулировка цели работы в тексте диссертации и автореферате немного отличается, что, однако, не меняет сути изложенного. Данные недостатки не снижают положительного впечатления от работы и носят формальный характер.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости, степени достоверности результатов и объему, диссертационная работа Костюшева Дмитрия Сергеевича на тему «Принципы полной элиминации вируса гепатита В» соответствует критериям (в том числе п. 9), установленным "Положением о присуждении ученых степеней" (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с последующими редакциями, а ее автор, Костюшев Дмитрий Сергеевич, заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 - Вирусология.

Жданов Дмитрий Дмитриевич *Жданов Д.Д. 14.01.25*  
Доктор биологических наук (по специальности 1.5.4 – Биохимия)  
Заведующий лабораторией медицинской биотехнологии,  
Главный научный сотрудник  
Федерального государственного научного бюджетного  
учреждения «Научно-исследовательский институт  
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ),  
Адрес: 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10,  
Телефон: (499) 246-33-80, Эл. Адрес zhdanovdd@ibmc.msk.ru.

Подпись

*Жданов Д.Д.*

заверяю

Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карлова Е.А.

