

ОТЗЫВ

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

Вирусология

Заболевание печени, связанное с инфекцией вирусом гепатита В - это патология, которая представляет собой значительную проблему для здравоохранения на глобальном уровне, затрагивая миллионы людей по всему миру. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, более 250 миллионов человек страдают от хронического гепатита В. Современные препараты и программы вакцинации позволяют эффективно контролировать вирус и снижать риск развития серьезных осложнений. Однако на текущий момент полное устранение вируса из организма инфицированных пациентов остается невозможным, одной из причин этому является недостаточная изученность особенностей персистенции и репликации вируса.

Диссертационная работа Костюшева Д.С. была направлена на изучение ключевых компонентов жизненного цикла вируса гепатита В, которые играют важную роль в его персистенции, репликации и реактивации инфекции. На основе полученных данных были разработаны стратегии для полного удаления вируса гепатита В из инфицированных клеток с использованием технологий генетического редактирования CRISPR/Cas9. Исследования показали, что кольцевая ковалентно замкнутая ДНК вируса разрушается под воздействием сайт-специфических нуклеаз CRISPR/Cas9. Реимпорт частично двуцепочечной ДНК вируса из цитоплазмы в ядро клеток способствует его персистенции и хронизации инфекции, даже если «депо» вируса в виде внутриядерного пула кольцевой ковалентно замкнутой ДНК разрушено. Снижение уровней частично двуцепочечной ДНК с помощью нуклеотидных аналогов перед разрушением кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса способствует полному удалению вируса из инфицированных клеток. Также было изучено влияние метилирования генома вируса гепатита В на эффективность систем CRISPR/Cas9, и установлено, что метилирование препятствует расщеплению. Факторы ATM и ATR, отвечающие за клеточный ответ на повреждение ДНК, усиливают репликацию вируса и могут способствовать его реактивации. Внутриклеточные цитидин-дезаминазы ограничивают пополнение пула кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса из генома-предшественника. При активации экспрессии цитидин-дезаминаз APOBEC/AID происходит разрушение и гипермутация кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса гепатита В, что также может приводить к мутациям в человеческом геноме при снижении вирусной нагрузки в инфицированных клетках. Противовирусная активность сохраняется даже при понижении уровней экспрессии APOBEC3A/3B, при этом дезаминирование генома клеток человека не происходит.

Автореферат изложен на 51 странице и включает в себя 34 рисунка. Он написан четко и доступно, содержит качественные иллюстрации, что позволяет ознакомиться с основным 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. Также было представлено 31 тезис докладов на российских и международных конференциях. Технологии, подходы и фундаментальные знания, полученные в ходе диссертационного исследования, позволяют говорить о масштабном, значительном вкладе в научное развитие страны. Внедрение представленных

подходов и технологий может привести к созданию лекарственного препарата нового класса, с возможностью полного излечения пациентов с хроническим гепатитом В.

По диссертационному исследованию остались следующие вопросы:

Что из себя будет представлять препарат и в какой лекарственной форме планируется его выпуск?

Какие методы стандартизации будут применимы к данному лекарственному препарату?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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" (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650; 20.03.2021 г. № 426; 11.09.2021 №1539), а ее автор, Костюшев Дмитрий Сергеевич, заслуживает присвоения искомой степени доктора биологических наук по специальности Вирусология.

доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия),
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), директор Института фармации им. А.П. Нелюбина, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева

Раменская Галина Владиславовна

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ

Г

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Тел: +7 (495) 609-14-00

e-mail: ramenskaya_g_v@staff.sechenov.ru

Подпись Раменской Г.В. заверяю: