

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

Заболеваемость вирусным гепатитом В представляет собой значительную проблему для мировой системы здравоохранения – около 6% населения инфицировано вирусом гепатита В (ВГВ). Инфицирование ВГВ может вызывать ряд осложнений, таких как фиброз, цирроз печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Ежегодно это заболевание становится причиной почти 900 000 смертей. Несмотря на наличие эффективной вакцины против инфекции ВГВ, новые случаи заражения продолжают происходить отчасти из-за ограниченного охвата вакцинацией и доступности, наличия и стоимости вакцин в регионах с высокой нагрузкой. Кроме того, вакцинация не может помочь тем, кто уже инфицирован. Искоренение инфекции требует дополнения вакцинации эффективным лечением тех, кто уже инфицирован ВГВ. В настоящее время Всемирная организация здравоохранения для лечения вирусного гепатита В рекомендует применять противовирусные препараты тенофовир или энтекавир. Другим методом лечения является назначение модуляторов иммунной системы интерферон альфа-2а и пегилированный интерферон альфа-2а. Основной целью назначаемых препаратов является замедление развития цирроза печени и снижение вероятности возникновения ГЦК. Пациентам, получающим лечение от гепатита В, необходимо продолжать терапию на протяжении всей жизни. Основной проблемой является отсутствие препаратов, которые удаляют ВГВ непосредственно из клеток-гепатоцитов.

Диссертация Дмитрия Сергеевича Костюшева посвящена актуальной и значимой проблеме современной вирусологии – разработке принципов полной элиминации вируса гепатита В. Данное исследование имеет большое научное и практическое значение. Работа основывается на анализе большого объема данных и результатах многочисленных экспериментов, что обеспечивает достоверность полученных выводов.

В рамках работы показано, что система геномного редактирования CRISPR/Cas9 может разрушать кольцевую ковалентно замкнутую ДНК (ккз ДНК), кодирующую прегеномную ДНК ВГВ. Помимо этого, использование аналогов нуклеотидов позволяет избежать возврата частично двуцепочечной ДНК вируса гепатита В из цитоплазмы в ядро. Было отмечено, что метилирование ккз ДНК ВГВ влияет на действие сайт-направленный нуклеаз CRISPR/Cas9 и препятствует деградации ковалентно замкнутой ДНК. Клеточные факторы ATM и ATR, регулирующие клеточный ответ на повреждение ДНК, усиливают репликацию и могут вызывать реактивацию инфекции вирусом гепатита В. Выявлено, что кодируемый вирусом гепатита В белок онкогена Х (HBx) при воздействии генотоксических агентов значительно увеличивает уровни ДНК ВГВ и ккз ДНК ВГВ при транскрипционно-инактивированном состоянии, в то время как при использовании препарата таргетной терапии – бортезомиба, уровень вирусной репликации снижался.

По материалам диссертационной работы 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, зарегистрировано 2 патента.

Замечания главным образом сводятся к недостаточной аккуратности в оформлении текста, ряда орфографических и лексических ошибок и опечаток в тексте, которые, однако, не носят принципиального характера.

Хотелось бы также получить ответы на следующие вопросы и замечания, которые никак не умаляют важности и масштаба выполненной работы:

- 1) Почему в тестах ПЦР используется метод оценки «общей внутриклеточной ДНК вируса», а не отдельных вариантов вирусной ДНК?
- 2) Почему в некоторых случаях проводился анализ только НВsAg, а в других также НВeAg?

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 степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 - Вирусология.

Отзыв составил:

Руководитель отдела эпидемиологии, заведующий лабораторией механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
доктор биологических наук

_____ /  **Гущин Владимир Алексеевич**

Даю согласие на обработку моих персональных данных

Подпись д.б.н. Гущина В.А. заверяю.
Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор



_____ /  **Проинин Александр Васильевич**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 123098 г. Москва ул. Гамалеи, д. 18. Контактный телефон: + 7 (499) 193-30-01. E - mail: info@gamaleya.org.