

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Костюшева Дмитрия Сергеевича**

«Принципы полной элиминации вируса гепатита В», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 - Вирусология

Актуальность проблемы вируса гепатита В (ВГВ) в современных условиях сложно переоценить. Хроническая инфекция остается одной из ведущих причин цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, а современные методы лечения, хотя и способны подавлять вирусную репликацию, не обеспечивают полной элиминации вируса из организма. В этой связи диссертационная работа Костюшева Дмитрия Сергеевича, посвященная разработке принципов полной элиминации вируса гепатита В с использованием современных молекулярных технологий, представляет значительный научный и практический интерес.

В работе автором предложены и экспериментально обоснованы новые подходы к элиминации вируса, включающие использование сайт-направленных нуклеаз CRISPR/Cas9 и модуляцию активности факторов APOBEC/AID. Особого внимания заслуживает разработанная стратегия комбинированного применения нуклеозидных аналогов и CRISPR/Cas9 для разрушения внутриклеточных резервуаров вируса. Автор провел всесторонний анализ эффективности различных модификаций CRISPR/Cas9, включая изменение структуры РНК-проводников и использование ингибиторов репарации ДНК для повышения точности и эффективности нуклеолитического действия. Это позволило разработать методику, минимизирующую побочные эффекты и повышающую селективность воздействия на вирусные клетки. Данные исследования подкреплены результатами экспериментов *in vivo*, что дополнительно свидетельствует о высокой степени проработанности предложенной стратегии.

Научная новизна подтверждена публикацией 16 оригинальных и 9 обзорных статей в рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях, многочисленными докладами на российских и международных конференциях.

Достоверность результатов подтверждается объемом проведенных исследований, использованием современных методик, таких как глубокое секвенирование, Саузерн-блоттинг и моделирование *in vivo*. Автореферат полно и четко отражает содержание диссертации, а выводы строго соответствуют заявленным целям и задачам исследования.

Несмотря на высокую научную ценность работы, можно выделить несколько несущественных замечаний. Так, изложение некоторых разделов автореферата избыточно

детализировано, что несколько затрудняет восприятие основной идеи. Дополнительное освещение клинических аспектов применения предложенных подходов также могло бы усилить прикладную значимость исследования. Однако эти замечания не умаляют общей высокой оценки работы.

Критических замечаний по автореферату нет, но есть ряд незначительных комментариев:

- 1) Разрушение ДНК вируса должно четко отображаться в уровнях, измеряемых с помощью ПЦР, зачем понадобилось использовать химические ингибиторы репарации?
- 2) В работе не рассмотрены последствия и возможность расщепления или дезаминирования интеграций вируса в геноме – каковы могут быть последствия?

В заключение, 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 1.5.10 - Вирусология.

Покровский Вадим Сергеевич
д.м.н., заведующий кафедрой биохимии им. Т.Т. Березова РУДН
Адрес места работы: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.
Тел.: +7 (499) 936-87-87
E-mail: pokrovskiy_vs@pfur.ru

Подпись Покровского В.С. и данные места работы удостоверяю

Ученый секретарь МИ РУДН



канд. фарм. наук Максимова Т.В.