

Сведения

о результатах публичной защиты диссертации Костюшевой А.П.

20.01.2020 г состоялась защита диссертации Костюшевой Анастасии Павловны на тему: «ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ ПУТЕЙ РЕПАРАЦИИ НУКЛЕОЛИТИЧЕСКИХ РАЗРЫВОВ В ГЕНОМЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА В НА ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ CRISPR/CAS9» представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.02.02 – «вирусология».

Диссертационная работа выполнена в лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, г.Москва.

Научный руководитель: Чуланов В.П., д.м.н., заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Официальные оппоненты:

Михайлов Михаил Иванович - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Карганова Галина Григорьевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биологии арбовирусов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН»).

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

предоставила положительный отзыв о диссертации.

Диссертационный совет утверждён в количестве 23 человек. **На заседании присутствовали:** 21 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации 03.02.02 – «вирусология», по уважительной причине отсутствовали 2 человека.

№/№	Ф.И.О.	Должность в совете	Ученая степень	Шифр специальности
-----	--------	-----------------------	-------------------	-----------------------

1	ЛЬВОВ Д.К.	председатель	д.м.н.	03.02.02
2	БУРЦЕВА Е. И.	уч.секретарь	д.м.н.	03.02.02
3	Альтштейн А.Д.	член совета	д.м.н.	03.02.02
4	Бутенко А.М.	член совета	д.б.н.	03.02.02
5	ВОРОБЬЕВА М.С.	член совета	д.м.н.	03.02.02
6	ГАЛЕГОВ Г.А.	член совета	д.б.н	03.01.03
7	ГРЕБЕННИКОВА Т.В.	член совета	д.б.н	03.02.02
8	Зверев В.В.	член совета	д.б.н	03.01.03
9	Казеннова Е.В.	член совета	д.б.н	03.01.03
10	Кущ А.А.	член совета	д.б.н	03.01.03
11	Логунов Д.Ю.	член совета	д.б.н	03.01.03
12	МАСАЛОВА О.В.	член совета	д.б.н	03.02.02
13	МАНЬКИН А.А.	член совета	д.б.н	03.01.03
14	НАРОДИЦКИЙ Б.С.	член совета	д.б.н	03.01.03
15	Николаева Л.И.	член совета	д.б.н	03.02.02
16	НОСИК Д. Н.	член совета	д.м.н.	03.02.02
17	СОКОЛОВА Т.М.	член совета	д.б.н	03.02.02
18	УРЫВАЕВ Л.В.	член совета	д.м.н.	03.02.02
19	Тарантул В.З.	член совета	д.б.н	03.01.03
20	Шалунова Н.В.	член совета	д.м.н.	03.02.02
21	Юминова Н.В.	член совета	д.б.н	03.02.02

Состав счетной комиссии: д.м.н., профессор Носик Д.Н., д.б.н., проф. Манькин А.А., д.б.н. Масалова О.В.

Результаты тайного голосования по вопросу присуждения Костюшевой Анастасии Павловне ученой степени кандидата биологических наук:

Роздано бюллетеней – 21; Осталось нерозданных – 2; Оказалось в урне бюллетеней – 21.

Результаты голосования: за присуждение ученой степени кандидата биологических наук Костюшевой Анастасии Павловне подано голосов – 21, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Постановили: по результатам тайного голосования членов совета (за присуждение ученой степени – 21, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет) считать, что диссертация Костюшевой Анастасии Павловны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. №748, от 28.08.2017 г. №1024, от 10.11.2017 г. №1093, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертационным работам, представленным на соискание ученой степени кандидата наук, и присудить **Костюшевой Анастасии Павловне ученою степень кандидата биологических наук.**

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.130.03, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПОЧЕТНОГО АКАДЕМИКА Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20 января 2020 г., №1

О присуждении **Костюшевой Анастасии Павловне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Влияние модуляции путей репарации нуклеолитических разрывов в геноме вируса гепатита В на противовирусное действие CRISPR/Cas9», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 03.02.02 – «вирусология» принята к защите 11 ноября 2019 г. (протокол заседания № 8) Диссертационным советом Д 208.130.03, созданным на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18), утвержденного приказом ВАК РФ от 18 ноября 2016 г. № 1477/нк.

Соискатель **Костюшева Анастасия Павловна**, 1994 года рождения, гражданка России, в 2018 г. окончила биологический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (специальность – «вирусология»). Во время обучения поступила на работу в должности лаборанта в лабораторию вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский

институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, где и работает по настоящее время в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в лаборатории вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Научный руководитель: Чуланов Владимир Петрович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Официальные оппоненты:

Михайлов Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; научный руководитель научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Карганова Галина Григорьевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией биологии арбовирусов федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – в своем положительном заключении, подписанном и составленном кандидатом

медицинских наук, заведующим отделом эпидемиологии Дедковым Владимиром Георгиевичем, указано, что «диссертация Костюшевой Анастасии Павловны, на тему «Влияние модуляции путей репарации нуклеолитических разрывов в геноме вируса гепатита В на противовирусное действие CRISPR/Cas9», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – вирусология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на самом современном уровне, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача – разрушение ккзДНК системами CRISPR/Cas9 и оценка степени разрушения с помощью низкомолекулярного соединения NU7026, имеющая существенное значение для вирусологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней» от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает достоин присуждения искомой степени по специальности 03.02.02 – «вирусология».

Соискатель имеет 13 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертации, 9 тезисов в сборниках материалов конференций. Имеется 1 патент РФ на изобретение. Авторский вклад в публикациях 70%. Общий объем научных публикаций составил 6,58 печатных листов.

Все заявленные Костюшевой Анастасией Павловной научные работы по теме диссертации являются подлинными, достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значимые работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Kostyushev D. Suppressing the NHEJ pathway by DNA-PKcs inhibitor NU7026 prevents degradation of HBV cccDNA cleaved by CRISPR/Cas9 / D. Kostyushev, A. Kostyusheva, S. Brezgin, D. Zarifyan, A. Utkina, I. Goptar, V. Chulanov // Scientific Reports. – 2019. – V.1 – P. 1847.
2. Kostyusheva A. Clinical implications of hepatitis B virus RNA and covalently closed circular DNA in monitoring patients with chronic hepatitis B today with a gaze into the future: the field is unprepared for a sterilizing cure / A. Kostyusheva, D. Kostyushev, S. Brezgin, E. Volchkova, V. Chulanov // Genes. – 2018. – V.9 - №10 - P.483.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Умбетовой Карины Туракбаевны – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры инфекционных болезней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

Ершовой Ольги Николаевны – доктора медицинских наук, доцента, заместителя главного врача по эпидемиологической работе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат. В них отмечается высокая научная и практическая ценность результатов исследований, что позволило доказать, что системы CRISPR/Cas9 эффективно разрушают ккзДНК, и оценить степень ее разрушения с помощью низкомолекулярного соединения NU7026. Отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью специалистов и организации в области изучаемой проблемы и наличием у них научных публикаций по изучаемой диссертантом проблеме.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны высокоэффективные системы CRISPR/Cas9, способные эффективно разрушать ккзДНК вируса гепатита В. Помимо этого, впервые было доказано, что ккзДНК действительно разрушается системами CRISPR/Cas9.

определено, что модуляторы путей репарации NHEJ/HR BO2, Ad4E1B,3-aza и L755 не вызывают усиления противовирусного и нуклеолитического действия системы CRISPR/Cas9 на модели вируса гепатита В;

на основе полученных результатов **создан** метод для оценки степени разрушения ккзДНК за счет блокады DNA-PKcs с помощью низкомолекулярного соединения NU7026;

представлены данные о том, что низкомолекулярное соединение NU7026 предотвращает разрушение ккзДНК ВГВ и вызывает гипермутацию ккзДНК в области разрезания нуклеазами CRISPR/Cas9.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

для экспериментальных работ использованы современные инструментальные методы, современные методы обработки информации и статистики. Работа выполнена на сертифицированном оборудовании с использованием стандартизованных методик и реактивов. Достоверность результатов исследования и обоснованность сделанных автором выводов подтверждается использованием комплекса вирусологических, молекулярно-биологических, клеточных, биоинформатических и статистических методов исследования. Представленный объем материала и качество проведенных исследований достаточен для решения поставленных задач и получения

достоверных результатов. Научные положения и выводы, изложенные в диссертации, хорошо обоснованы и подтверждены фактическим материалом, что позволяет считать полученные результаты достоверными, сделанные выводы обоснованными и вытекающими из результатов проведенных исследований.

теория построена на известных, проверяемых данных, фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея базируется на анализе доступной литературы, обобщении передового опыта.

использовано сравнение данных, полученных при выполнении диссертационной работы, с данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике;

установлено, что выводы диссертации полностью соответствуют поставленным задачам, а достоверность полученных результатов обеспечивается грамотным планированием, большим объемом проведенных исследований и использованием адекватных современных научно-исследовательских методик. Результаты работы критически проанализированы с использованием данных литературы лет.

Личный вклад соискателя состоит в:

- непосредственном участии и проведении всех вирусологических, молекулярно-биологических, клеточных и биоинформатических исследований, которые были выполнены на базе лаборатории вирусных гепатитов федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора под руководством заведующего лабораторией, д.м.н. В.П. Чуланова, обобщении, анализе и статистической обработке полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Результаты исследования могут быть использованы для оценки эффективности перспективных видов терапии нуклеолитического действия, а

также при создании препаратов для лечения хронического гепатита В на основе систем генетического редактирования.

Заключение:

Таким образом, диссертационная работа **Костюшевой Анастасии Павловны** на тему: «Влияние модуляции путей репарации нуклеолитических разрывов в геноме вируса гепатита В на противовирусное действие CRISPR/Cas9», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – «вирусология», является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по влиянию модуляторов путей репарации двуцепочечных разрывов на нуклеолитическое и противовирусное действие систем CRISPR/Cas9 на модели вируса гепатита В.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. По актуальности, научной новизне, практической значимости работа Костюшевой Анастасии Павловны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2017 г., №1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Автор диссертационной работы Костюшева Анастасия Павловна достойна присуждения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.02 – «вирусология».

На заседании 20 января 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Костюшевой Анастасии Павловне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 6 докторов наук по специальности 03.02.02 – «вирусология», участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 21 , против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета,
академик РАН, профессор, д.м.н.



Львов Д.К.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н.

Бурцева Е.И.

«20» января 2020 г.