

## Отзыв

**на автореферат диссертационной работы Кичатовой Веры Сергеевны на тему «Клинически значимые полиморфизмы в белках core и NS5a вируса гепатита С», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности вирусология (03.02.02)**

Появление новых препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), направленных на лечение хронического гепатита С (ХГС), значительно изменило прогнозы течения данного заболевания. Перечень применяющихся препаратов постоянно пополняется, а процент успешного достижения устойчивого вирусологического ответа зачастую превышает 95%. Как известно одним из факторов, оказывающих влияние на достижение устойчивого вирусологического ответа при лечении ХГС является наличие мутаций в геноме вируса гепатита С (ВГС), ассоциированных с развитием резистентности. В Российской Федерации данные о распространенности таких мутаций весьма ограничены. В связи с этим, проведенное молекулярно-генетическое изучение отечественных штаммов ВГС позволит лучше понять необходимую тактику ведения лиц, инфицированных ВГС, в нашей стране. Внедрение в клиническую практику ПППД означает успех в терапии данной инфекции, вплоть до остановки циркуляции вируса, однако нельзя исключить появление мутантов, резистентных к данным препаратам, что может внести существенные поправки к нашим предсказаниям.

Исходя из этого, тема диссертационной работы Кичатовой Веры Сергеевны на тему «Клинически значимые полиморфизмы в белках core и NS5a вируса гепатита С» является важной и актуальной.

В представленном автореферате четко и ясно сформулирована актуальность работы, грамотно выбраны цель и поставленные задачи исследования. Раздел степень разработанности темы включает в себя исчерпывающую информацию, доступную на момент проведения исследования. Полученные результаты, несомненно, обладают значимостью

не только практической, связанной с возможностью использования в области лечения ХГС, но и теоретической, способной расширить наше понимание механизмов сохранения циркуляции ВГС в условиях применения высокоэффективных противовирусных препаратов.

Автором определена частота встречаемости клинически значимых мутаций в белках core и NS5a и выявлены ковариационные изменения в белке NS5a, направленные на сохранение его структуры и функций в присутствии мутаций, связанных с резистентностью к ПППД. Особый интерес вызывает раздел, в котором автором *in silico* показаны возможные причины преобладания анализируемых мутаций в определенных группах населения за счет нарушения распознавания иммунной системой организма хозяина:

- 1) Исследования автора показали, что появление анализируемых мутаций в белке core ВГС субтипа 1b способно приводить к нарушению распознавания вирусных пептидов выборочными вариантами молекул главного комплекса гистосовместимости первого (A0202, A0205, A3101, B0702, B2705), но не второго класса. Учитывая, что встречаемость наборов аллелей главного комплекса гистосовместимости может сильно различаться в зависимости от этноса исследуемой группы, полученные данные могут объяснить успешное распространение и широкую частоту встречаемости анализируемых мутаций на определенных географических территориях.
- 2) Автором предсказано изменение иммуногенности Т-клеточных эпитопов в участке белка NS5a некоторых генотипов ВГС при наличии мутаций, ассоциированных с резистентностью. Данное наблюдение может объяснить широкую распространенность исследуемых мутаций среди популяции пациентов, не получавших терапию, так как дает некоторое преимущество мутантным формам вируса по сравнению с дикими формами ВГС.

