

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

Хронический гепатит В — это вирусное заболевание печени, вызванное инфекцией вирусом гепатита В. Эта болезнь представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, затрагивающую миллионы людей по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 250 миллионов человек живут с хроническим гепатитом В. Современные методы диагностики и лечения позволяют эффективно контролировать вирус и минимизировать риск развития тяжелых последствий. Тем не менее, на данном этапе полное удаление вируса из инфицированного организма невозможно.

Целью диссертационной работы Костюшева Д.С. было выявление ключевых компонентов жизненного цикла вируса гепатита В, которые играют важную роль в вирусной персистенции, репликации и реактивации инфекции. На основе этих данных были разработаны принципы полной элиминации вируса гепатита В из инфицированных клеток человека на основе систем генетического редактирования CRISPR/Cas9.

Было показано, что кольцевая ковалентно замкнутая ДНК разрушается под воздействием сайт-специфических комплексов нуклеаз CRISPR/Cas9. Реимпорт кольцевой частично двуцепочечной ДНК вируса гепатита В из цитоплазмы в ядро клеток способствует персистенции вируса и хронизации инфекции, даже при разрушении «депо» вируса в виде внутриядерного пула кольцевой ковалентно замкнутой ДНК. Уменьшение уровней кольцевой частично двуцепочечной ДНК с помощью аналогов нуклеотидов перед разрушением кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса гепатита В способствует полному удалению вируса из инфицированных клеток. Было изучено влияние метилирования генома вируса гепатита В на действие систем CRISPR/Cas9 и показано, что метилирование препятствует расщеплению. Факторы ATM и ATR, которые играют ключевую роль в клеточном ответе на повреждение ДНК, усиливают репликацию и могут вызывать реактивацию инфекции вирусом гепатита В. 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 вызывает мутации в геноме человека при снижении вирусной нагрузки в инфицированных клетках. Противовирусная активность сохраняется даже при снижении уровней экспрессии APOBEC3A/3B, при этом дезаминирование генома клеток человека не происходит.

Текст автореферата изложен на 51 странице и содержит 34 рисунка. Автореферат хорошо изложен, содержит качественные иллюстрации и позволяет в достаточной мере ознакомиться с 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, опубликовано 31 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

В качестве недостатков можно отметить недостаточную четкость некоторых рисунков в автореферате, а также отсутствие экспериментов на мышинных моделях, подтверждающих гипотезу автора о совместном действии систем CRISPR/Cas9 и аналогов

нуклеотидов для полной элиминации вирусной инфекции. Тем не менее, указанные замечания не являются критическими и не снижают общего положительного впечатления от диссертационной работы.

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.

В соответствии с Федеральным законом от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных» настоящим даю согласие диссертационному совету МГУ.015.4 МГУ им. М.В. Ломоносова, на обработку моих персональных данных, включая сбор, запись, систематизацию, накопление, хранение, уточнение, использование, передачу (распространение, предоставление, доступ) персональных данных. Согласие дается свободно, своей волей, в целях включения персональных данных в аттестационное дело и защиты диссертации.

Зав. лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей

ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ,

Профессор, д.м.н.

Киселевский Михаил Валентинович

Подпись Киселевского М.В. заверяю

Ученый секретарь НИИ ЭДиТО к.б.н.

Бармашов Александр Евгеньевич



10.01.2025г

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

Почтовый адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24, +7 (499) 324-24-24
cellim@ronc.ru