

## 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

Вирус гепатита В (ВГВ) при попадании в клетки печени за счет связывания с рецептором NTCP вызывает острую, либо хроническую инфекцию. Основная персистирующая форма вируса гепатита В – кольцевая ковалентно замкнутая ДНК (ккзДНК), обеспечивает хронизацию инфекции и развитие тяжелых последствий, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Существующие терапевтические подходы не позволяют достигать разрушения данной формы ВГВ. Определение основных компонентов жизненного цикла вируса гепатита В, обеспечивающих вирусную персистенцию, репликацию и реактивацию, – важная научно-практическая задача для достижения полной элиминации вируса из организма.

Диссертационная работа Костюшева Д.С. построена на использовании различных молекулярно-генетических инструментов для решения поставленных задач. В рамках выполнения исследования был разработан комплексный подход для разрушения ккзДНК на моделях *in vitro* с помощью рибонуклеопротеиновых комплексов CRISPR/Cas9 и ингибитора обратной транскриптазы ламивудина, используемого для предотвращения образования кольцевой частично двухцепочечной ДНК (кчдДНК) *de novo*. Выбор такого комплексного подхода основан на изучении ключевой роли кчдДНК в жизненном цикле вируса гепатита В. Было показано, что кчдДНК формирует ккзДНК за счет внутриклеточной амплификации и приводит к реактивации вирусной инфекции. Также в диссертационной работе показано влияние гиперметиличирования ккзДНК ВГВ, установлена роль факторов ATM и ATR в реактивации инфекции при действии ДНК-повреждающих агентов и лекарственных препаратов, а также изучена роль белка HBx в реактивации ВГВ. Помимо этого, в работе показаны результаты по CRISPR-активации генов APOBEC. В рамках исследования были получены аттенуированные РНК-проводники, обеспечивающие снижение уровней внутриклеточной репликации ВГВ без проявления генотоксического эффекта.

По результатам диссертационной работы Костюшева Д.С. 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.

Содержание автореферата полностью соответствует цели и задачам, основным положениям, выносимым на защиту, и выводам. Автореферат изложен на 51 странице и содержит 34 рисунка, которые полностью отражают результаты выполненной автором работы. К недостаткам можно отнести низкое качество и мелкий шрифт на некоторых изображениях. Также в описании к рисунку 17Б не приведена расшифровка для уровней значимости результатов. Данные замечания не снижают качество, теоретическую и практическую значимость диссертационной работы Костюшева Д.С.

### Заключение

Диссертационная работа Костюшева Дмитрия Сергеевича на тему «Принципы полной элиминации вируса гепатита В», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции № 62 от 25.01.2024), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Костюшев Дмитрий Сергеевич достоин присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярной инженерии ФИЦ Биотехнологии РАН, доктор химических наук

 Пометун Анастасия Александровна

14.01.2025 г.

Федеральное исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»  
Российской академии наук

Адрес: Ленинский проспект, 33, стр. 2, Москва, 119071 ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН

Телефон: +7 (495) 954-52-83

Факс: +7 (495) 954-27-32

Эл. адрес: [aapometun@gmail.com](mailto:aapometun@gmail.com)

Подпись Пометун Анастасии Александровны заверяю

Ученый секретарь ФИЦ Биотехнологии РАН

к.б.н., Орловский А.Ф.



