



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток

им. И.И. Мечникова»

(ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова»)

Российская Федерация

105064, г. Москва

М. Казенный пер., 5а

Телефон/факс: (495) 917-49-00

Телефон/факс: (495) 917-54-60

E-mail: mech.inst@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Костюшева Дмитрия Сергеевича «Принципы полной элиминации вируса гепатита В», представленной на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология»

Хронический гепатит В (ХГВ) является инфекционным заболеванием, распространённость которого на сегодняшний день достигает более чем 250 млн человек по всему миру. Формирование хронической формы инфекции происходит в результате инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) при отсутствии выраженного иммунного клиренса заражённых клеток. Несмотря на наличие эффективной молекулярной вакцины, которая предотвращает заражение гепатоцитов, распространённость хронической формы заболевания практически не снижается. Длительная персистенция ХГВ является причиной развития опасных осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака. Существующая терапия, включающая препараты интерферона, аналоги нуклеоз(т)идов и другие фармакологические группы позволяет снижать риск развития данных осложнений и стабилизировать течение инфекции. Тем не менее, полное излечение инфицированных пациентов всё ещё является неосуществимым. Сохранение персистенции обеспечивается за счёт молекул кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК ВГВ, находящейся в ядре зараженных гепатоцитов и выступающей в роли матрицы для транскрипции вируса. Ряд исследований свидетельствует о том, что разрушение ккзДНК ВГВ возможно с использованием современных молекулярных инструментов, включая нуклеазы CRISPR-

Cas. В связи с этим является актуальным исследование жизненного цикла вируса гепатита В для создания наиболее эффективных подходов к разрушению ккзДНК и остановке жизненного цикла вируса. Таким образом, актуальность диссертационной работы Костюшева Д.С., направленной на изучение особенностей механизмов репликации ВГВ и создание способов полной элиминации геномных форм ВГВ, является очевидной.

Данная работа проводилась с использованием современных молекулярно-генетических, физико-химических и статистических методов. Измерения проводились на калиброванном оборудовании с применением сертифицированных наборов реактивов, результаты являются статистически достоверными.

Наиболее значимыми результатами, показанными в данной работе, является доказательство преимущественного разрушения ккзДНК ВГВ при действии белково-нуклеаз CRISPR-Cas9. Впервые установлено, что при полном разрушении ккзДНК пул данных персистентных геномных форм вируса может восстанавливаться за счёт промежуточных форм. При этом сформулирован подход, который может быть использован для полного излечения от вирусной инфекции, а именно одновременное истощение форм-предшественников вируса (в частности, кольцевой частично замкнутой ДНК ВГВ) с использованием зарегистрированных лекарственных препаратов с одновременным разрушением ккзДНК белками-нуклеазами CRISPR-Cas.

Костюшев Д.С. лично участвовал в получении результатов и публикации научных статей. Результаты были апробированы на нескольких всероссийских и международных конгрессах, по результатам опубликовано 16 оригинальных и 9 обзорных работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций.

Представленный автореферат полностью отражает содержание работы, выводы соответствуют задачам исследования. Автореферат содержит некоторые опечатки, критических замечаний по автореферату нет.

Таким образом, диссертационная работа Костюшева Дмитрия Сергеевича «Принципы полной элиминации вируса гепатита В», представленная на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой и соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в редакции №62 от 25.01.2024), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор Костюшев

Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.10 «Вирусология».

Зав.лабораторией экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова», д.б.н.

Ленёва Ирина
Анатольевна

Подпись Ленева И.А. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова»

Васильева А.В.

