

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, проникая в клетки печени, вызывает острую или хроническую инфекцию благодаря взаимодействию с рецептором NTCP. Персистирующая форма ВГВ — кольцевая ковалентно замкнутая ДНК — способствует хронизации инфекции и может приводить к серьезным осложнениям, таким как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. На сегодняшний день существующие методы лечения не позволяют эффективно разрушать эту форму вируса. Поэтому определение ключевых компонентов жизненного цикла ВГВ, ответственных за вирусную персистенцию, репликацию и реактивацию, является важной научной задачей для достижения полной элиминации вируса из организма. Диссертационная работа Костюшева Д.С. основана на применении различных молекулярно-генетических методов для решения поставленных задач. В ходе исследования был разработан комплексный подход к разрушению ккзДНК на *in vitro* моделях с использованием рибонуклеопротеиновых комплексов CRISPR/Cas9 и ингибитора обратной транскриптазы ламивудина, который предотвращает образование кольцевой частично двухцепочечной ДНК *de novo*. Такой выбор обусловлен изучением ключевой роли кчдДНК в жизненном цикле вируса гепатита В. Установлено, что кчдДНК способствует образованию ккзДНК через внутриклеточную амплификацию и может приводить к реактивации вирусной инфекции. В диссертации также исследовано влияние гиперметилирования ккзДНК ВГВ, а также роль факторов ATM и ATR в реактивации инфекции под воздействием ДНК-повреждающих агентов и лекарственных препаратов. Кроме того, изучена роль белка HBx в процессе реактивации ВГВ. Работа включает результаты по активации генов APOBEC с использованием CRISPR. В ходе исследования были получены аттенуированные РНК-проводники, которые обеспечивают снижение уровня внутриклеточной репликации ВГВ без генотоксического эффекта. По итогам 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 тезис 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.

Таким образом, судя по содержанию автореферата, 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.

Директор ФГБУ ГНЦ
«Институт иммунологии» ФБМА России
член-корр. РАН, д.м.н., профессор



М.Р. Хаитов

Адрес: 115478 г. Москва, Каширское шоссе, д.24, стр.2

Тел: 8(499) 612 86 92

E-mail: mr/khaitov@nrcii.ru