

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Салиной Елены Геннадьевны
«Транскриптомика *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии покоя и подходы к
инактивации покоящихся клеток», представленной на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия

Специальности рецензента – 14.00.36 – аллергология и иммунология
14.01.12 - онкология

Диссертационная работа Е.Г. Салиной «Транскриптомика *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии покоя и подходы к инактивации покоящихся клеток» выполнена на крайне актуальную тему – она посвящена оценке особенностей клеток *M. tuberculosis* в состоянии покоя и поиску соединений, эффективных в отношении покоящихся форм возбудителя туберкулеза. Актуальность темы определяется сложностью проблемы, не решенной во всем мире – вопросу, как увеличить эффективность противотуберкулезной терапии, причем не только заболеваний, клинически манифестировавших, но главное – латентных форм. Создание эффективных лекарственных средств позволит в значительной степени уменьшить количественные показатели перехода от бессимптомного носительства возбудителя туберкулеза в активную форму заболевания, то есть снизить заболеваемость, что имеет чрезвычайно важное социальное значение во многих странах мира, включая Россию.

Для достижения поставленной цели, которой полностью соответствует название диссертации, был выбран подход, включающий изучение транскриптома клеток *M. tuberculosis* в различном состоянии и отбор соединений, активных в отношении этих клеток в покое. В соответствии с этим подходом были четко сформулированы задачи исследования.

Тщательное изучение транскриптомов клеток *M. tuberculosis* в покое и при реверсии к активному росту позволило получить оригинальные результаты об особенностях процессов транскрипции в различных состояниях клеток. Впервые выявлено сохранение стабильных транскриптов в покоящихся клетках, которые, по-видимому, обуславливают быструю активацию транскрипции генов, обеспечивающих жизнеспособность клеток микобактерий при реактивации.

Результаты полнотранскриптомного анализа и выявления особенностей транскриптома клеток в состоянии покоя и реактивации позволили предложить оригинальную стратегию подавления персистирующих клеток микобактерий. Скрининг большого числа химических соединений позволил отобрать вещества с неселективным антибактериальным действием, которые проявляют активность в отношении покоящихся клеток в системе *in vitro*, имитирующих латентную инфекцию *in vivo*. Эти кандидаты в

антибактериальные лекарственные средства принадлежат к двум классам химических соединений – гидроксопиридинтионов и тиенопиримидинов.

Особый интерес представляют результаты изучения механизма действия синтезированных оригинальных соединений. В результате проведенных исследований доказано, что механизм действия производного класса гидроксопиридинтионов заключается в образовании комплекса с ионом Cu^{2+} , который разрушается в клетке с высвобождением Cu^{2+} , оказывающей токсическое действие. Антибактериальная активность соединения класса тиенопиримидинов обусловлена его внутриклеточным метаболизмом с высвобождением в клетке NO и –SH группы. Полученные результаты являются основой для дальнейшего продвижения исследований в направлении создания оригинальных противотуберкулезных препаратов.

Диссертационная работа выполнена с использованием разнообразных современных методов экспериментальной генетики и биохимии. Обширность полученных экспериментальных данных, адекватно обработанных с помощью релевантных статистических методов, подтверждает достоверность полученных результатов, которые полноценно изложены в многочисленных научных работах, опубликованных в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, и представленных на Всероссийских и международных форумах различного масштаба.

Автореферат написан в традиционной форме, дает полное представление о проведенных исследованиях, использованных методах и полученных результатах. Положения, выносимые на защиту, и выводы логично вытекают из материала, изложенного в тексте автореферата, и свидетельствуют о глубоком анализе и осмыслении полученных результатов. Написан автореферат хорошим литературным языком, полноценно иллюстрирован рисунками и таблицами, которые помогают восприятию текста.

Критических замечаний к автореферату нет.

Таким образом, согласно представленному автореферату, диссертационная работа Елены Геннадьевны Салиной «Транскриптомика *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии покоя и подходы к инаktivации покоящихся клеток», представленная на соискание степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решены задачи выявления особенностей транскриптома покоящихся клеток *M. tuberculosis*. Полученные результаты послужили основой для разработки оригинальной стратегии отбора химических соединений, активных в отношении микобактерий в период латентной инфекции. Выявление оригинальных соединений двух классов - гидроксопиридинтионов и

тиенопиримидинов и оценка их механизма действия, проведенные в исследовании Е.Г. Салиной, имеют большое практическое значение для дальнейшего создания на их основе противотуберкулезных лекарственных средств.

Диссертационная работа Е.Г. Салиной полностью соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Салина Елена Геннадьевна, достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия.

Немцова Елена Романовна,

доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник отделения экспериментальной
фармакологии и токсикологии
Московского научно-исследовательского онкологического института
имени П.А.Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Почтовый адрес: 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., д.3

МНИОИ им. П.А.Герцена

Телефон: +7(916) 190-61-50

Телефон раб.: 8(495) 945-87-16

Адрес электронной почты: nemtzh@yandex.ru

*Согласна на сбор, обработку, хранение и передачу
моих персональных данных*

Е.Р. Немцова

Подпись руки доктора биологических наук Е.Р.Немцовой заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Минздрава России



Е.П. Жарова

«14» апреля 2020 г.