

## ОТЗЫВ

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

Специальность рецензента: 03.01.03 Молекулярная биология

Изучение феномена латентной туберкулезной инфекции и поиск лекарственных средств, направленных против латентного туберкулеза, является одним из важнейших современных научных направлений. Около 1/4 населения Земли латентно инфицированы возбудителем туберкулеза – бактерией *M. tuberculosis*, при этом персистирующие клетки *M. tuberculosis* характеризуются существенно сниженным уровнем метаболической активности, что делает их слабовосприимчивыми к противотуберкулезным препаратам.

Диссертационная работа Е.Г. Салиной посвящена выявлению подходов для поиска способов ингибирования латентной туберкулезной инфекции путем исследования транскриптомов покоящихся клеток *M. tuberculosis*, полученных в модельной системе *in vitro*. В результате проведения полного транскриптомного анализа покоящихся клеток *M. tuberculosis* с нулевой культивируемостью было обнаружено, что состояние покоя характеризуется глобальным снижением количества мРНК, что говорит об ограниченности применения мишень-ориентированного подхода к поиску «антилатентных» препаратов. Тем не менее, в покоящейся клетке обнаружены немногочисленные стабильные транскрипты, которые, по всей вероятности, могут быть использованы при реверсии патогена к процессам роста и деления.

Е.Г. Салиной были обнаружены два класса оригинальных химических соединений: тиенопиримидины и гидрокситиопиридинтионы, производные которых обладают существенной бактерицидной активностью в отношении микобактерий, в том числе, в отношении покоящихся клеток *M. tuberculosis*, и выявлен механизм их действия. Эти соединения неселективно ингибируют несколько бактериальных мишеней посредством их необратимой химической модификации. Производные класса гидроксипиридинтионов обеспечивают аккумуляцию в бактериальной клетке ионов меди, обладающих антимикробными свойствами. Производные класса тиенопиримидинов являются пролекарствами и метаболизируются в клетке микобактерий с выделением оксида азота NO и образованием высокореакционных тиоловых групп, взаимодействующих с широким спектром ферментов патогена.

Таким образом, в ходе диссертационной работы Салиной Е.Г. был предложен эффективный подход, позволяющий уничтожать бактериальные патогены в состоянии существенной метаболической инертности, который нашел свое экспериментальное подтверждение. Данная стратегия может служить основой для разработки эффективных лекарственных средств против латентного туберкулеза и других персистирующих инфекций.

По своему содержанию, уровню проведенных исследований, актуальности выбранной темы, степени обоснованности выдвигаемых положений и выводов, достоверности полученных результатов, их научной и практической значимости диссертационная работа Салиной Е.Г. полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор, Салина Елена Геннадьевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия.

Заведующий лабораторией сравнительной и  
функциональной геномики  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Институт биоорганической химии  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук (ИБХ РАН)  
доктор биологических наук, профессор

Тел.: +7 (495) 330-42-88

Адрес электронной почты: lebedev\_yb@mx.ibch.ru

Почтовый адрес: 117997, Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10



/Лебедев Юрий Борисович/

«15» мая 2020 г.

«Подпись Лебедева Ю.Б. заверяю»

Ученый секретарь ИБХ РАН

д. ф.-м. н., проф.



/В.А. Олейников/