

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.247.01 ПО ЗАЩИТЕ
ДИССЕРТАЦИЙ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК, НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ БИОТЕХНОЛОГИИ» РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 25 июня 2020 г. № 5
о присуждении Салиной Елене Геннадьевне, гражданство Российская Федерация,
ученой степени доктора биологических наук

Диссертация «Транскриптомика *Mycobacterium tuberculosis* в состоянии покоя и подходы к инактивации покоящихся клеток» по специальности 03.01.04 Биохимия принята к защите 27 февраля 2020 г. (протокол № 2) диссертационным советом Д 002.247.01 на базе Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук», 119071, Москва, Ленинский проспект, дом 33, строение 2. Совет утвержден Рособрнадзором Министерства образования и науки РФ, приказ № 2249-1602 от 16.11.2007 г. с учетом изменений в составе Совета в соответствии с приказом Минобрнауки России от 13.02.2013 г. № 74/нк и от 10.02.2014 г. №55/нк и с учетом переименования Совета от 30.09.2015 г. № 1166/нк.

Соискатель

Салина Елена Геннадьевна, 1979 года рождения, в феврале 2002 года окончила кафедру биотехнологии Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева с присуждением квалификации «Инженер» по специальности биотехнология. С 2002 по 2005 год обучалась в очной аспирантуре Института биохимии им. А.Н. Баха РАН, где в 2006 году защитила кандидатскую диссертацию «"Некультивируемые" формы бактерий *Mycobacterium smegmatis* и *Mycobacterium tuberculosis* и их биохимическая характеристика» по специальности 03.01.04 Биохимия (диплом ДКН № 019646).

Салина Е.Г. продолжила работу в лаборатории биохимии стрессов микроорганизмов Института биохимии им. А.Н.Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук РАН, где работает по настоящее время в должности старшего научного сотрудника, и где ею была выполнена диссертационная работа на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия.

Научный консультант:

Капрельянц Арсений Сумбатович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии стрессов микроорганизмов Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Официальные оппоненты:

Кочетков Сергей Николаевич, доктор химических наук, профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярных основ действия физиологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук

Кубарева Елена Александровна, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела химии нуклеиновых кислот Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Романова Юлия Михайловна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела генетики и молекулярной биологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Выбор официальных оппонентов был обусловлен:

тем, что доктор химических наук, профессор, академик РАН Кочетков Сергей Николаевич является одним из ведущих отечественных специалистов в области дизайна и синтеза антибактериальных препаратов;

тем, что доктор химических наук, профессор Кубарева Елена Александровна, является одним из ведущих отечественных специалистов в области химии нуклеиновых кислот и, в частности, малых некодирующих РНК;

тем, что доктор биологических наук, профессор Романова Юлия Михайловна является одним из ведущих отечественных специалистов в области терапии бактериальных инфекций и изучения покоящегося состояния патогенов.

Квалификация оппонентов подтверждается наличием у них значительного числа публикаций в рецензируемых российских и международных журналах.

Все три официальных оппонента дали положительные отзывы на диссертацию Салиной Е.Г.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ) в своем положительном отзыве, подписанном главным научным сотрудником, заведующим отделом биоинформатики, профессором, доктором биологических наук, членом-корреспондентом РАН Владимиром Васильевичем Поройковым и утвержденном Заместителем директора по научно-организационной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», доктором биологических наук Плешаковой Т.О. указала, что диссертационная работа Салиной Е.Г. является завершенной научно-квалификационной работой, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. к докторским диссертациям, а ее автор Салина Е.Г. заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук специальности – 03.01.04 Биохимия.

Выбор ведущей организации был обусловлен с тем, что Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» является признанным отечественным научным центром по созданию средств для диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний человека и конструирования лекарств, располагает значительным опытом решения практических задач в области биохимии и биомедицинских исследований. Таким образом, сотрудники Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» и, в частности, указанного отдела, являются высококвалифицированными специалистами, ведущими исследования, непосредственно связанные с тематикой диссертационной работы Салиной Е.Г.

В целом, высокая квалификация оппонентов и сотрудников ведущей организации позволяет объективно оценить научную и практическую ценность данной диссертационной работы.

Публикации.

Основные результаты диссертационной работы Салиной Елены Геннадьевны изложены в 18 статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в список изданий рекомендованных ВАК РФ и индексируемых Web of Science, что соответствует требованиям п. 11 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842:

1. **Salina EG**, Grigorov AS, Bychenko OS, Skvortsova YV, Mamedov IZ, Azhikina TL, Kaprelyants AS. Resuscitation of dormant "non-culturable" *Mycobacterium tuberculosis* is characterized by immediate transcriptional burst. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019, 9:272.

2. **Salina EG**, Ekins S, Makarov V. A Rapid method for estimation of the efficacy of potential antimicrobials in humans and animals by agar diffusion assay. *Chem Biol Drug Des*. 2019, 93(6):1021-1025.

3. **Salina EG**, Huszár S, Zemanová J, Keruchenko J, Riabova O, Kazakova E, Grigorov A, Azhikina T, Kaprelyants A, Mikušová K, Makarov V. Copper-related toxicity in replicating and dormant *Mycobacterium tuberculosis* caused by 1- hydroxy-5-R-pyridine-2(1H)-thiones. *Metallomics* 2018, 10(7):992-1002.

4. Kaprelyants A., **Salina EG**, Makarov V. How to kill dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Mycobacteriol*. 2018 7:399-400.

5. **Salina EG**, Ryabova O, Vocat A, Nikonenko B, Cole ST, Makarov V. New 1-hydroxy-2-thiopyridine derivatives active against both replicating and dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Chemother*. 2017, 23(11):794-797.

6. Nikonenko BV, Kornienko A, Majorov K, Ivanov P, Kondratieva T, Korotetskaya M, Apt AS, **Salina E**, Velezheva V. *In Vitro* Activity of 3-Triazeneindoles against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60(10):6422-24.
7. Ignatov DV, **Salina EG**, Fursov MV, Skvortsov TA, Azhikina TL, Kaprelyants AS. Dormant non-culturable *Mycobacterium tuberculosis* retains stable low-abundant mRNA. *BMC Genomics* 2015, 16(1):954.
8. Azhikina TL, Ignatov DV, **Salina EG**, Fursov M V, Kaprelyants AS. Role of small noncoding RNAs in bacterial metabolism. *Biochemistry (Moscow)* 2015, 80(13): 1633-1646.
9. Devi PB, Samala G, Sridevi JP, Saxena S, Alvala M, **Salina EG**, Sriram D, Yogeeswari P. Structure-Guided Design of Thiazolidine Derivatives as *Mycobacterium tuberculosis* Pantothenate Synthetase Inhibitors. *ChemMedChem* 2014, 9(11):2538-47.
10. **Salina E**, Ryabova O, Kaprelyants A, Makarov V. New 2-thiopyridines as potential candidates for killing both actively growing and dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014, 58(1):55-60
11. **Salina EG**, Waddell SJ, Hoffmann N, Rosenkrands I, Butcher PD, Kaprelyants AS. Potassium availability triggers *Mycobacterium tuberculosis* transition to, and resuscitation from, non-culturable (dormant) states. *Open Biol* 2014, 4:140106
12. Albesa-Jové D, Chiarelli LR, Makarov V, Pasca MR, Urresti S, Mori G, **Salina E**, Vocat A, Comino N, Mohorko E, Ryabova S, Pfeiffer B, Lopes Ribeiro AL, Rodrigo-Unzueta A, Tersa M, Zanoni G, Buroni S, Altmann KH, Hartkoorn RC, Glockshuber R, Cole ST, Riccardi G, Guerin ME. Rv2466c mediates the activation of TP053 to kill replicating and non-replicating *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Chem Biol.* 2014, 9(7):1567-75
13. Jeankumar VU, Chandran M, Samala G, Alvala M, Koushik PV, Yogeeswari P, **Salina EG**, Sriram D. Development of 5-nitrothiazole derivatives: identification of leads against both replicative and latent *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012, 22(24):7414-17
14. **Салина ЕГ**, Жогина ЮА, Шлеева МО, Сорокоумова ГМ, Селищева АА, Капрельянц АС. Биохимические и морфологические изменения в покоящихся («некультивируемых») клетках *Mycobacterium smegmatis*. *Биохимия* 2010, 75(1):72-80
15. **Салина ЕГ**, Молленкопф Х, Кауфман С, Капрельянц АС. Изменение уровня экспрессии генов в процессе перехода клеток *Mycobacterium tuberculosis* в состояние «некультивируемости». *Acta Naturae* 2009, 2:78-83.
16. Mukamolova G, **Salina E**, Kaprelyants A. Mechanisms of latent tuberculosis: dormancy and resuscitation of *Mycobacterium tuberculosis*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH. Vol.1, *Frontiers in Research* 2008, Humana Press, p. 83-90.
17. Трошкина ОА, **Салина ЕГ**, Сорокоумова ГМ, Капрельянц АС, Селищева АА. Влияние липосом на рост и чувствительность *Mycobacterium smegmatis* к изониазиду. *Прикладная биохимия и микробиология* 2007, 43(1):47-52.
18. Гончаренко АВ, Ершов ЮВ, **Салина Е.Г.**, Виснер И., ВострокнUTOва Г.Н., Санданов А.А., Капрельянц А.С., Островский Д.Н. О роли МЭЦ (2-С-метилэритритол-2,4-циклопиррофосфата) в реактивации покоящихся форм *Mycobacterium smegmatis*. *Микробиология* 2007, 76(2):172-178.

Результаты работы также были представлены на 21 международной конференции (и опубликованы в материалах этих конференций), в частности:

Tuberculosis: Biology, Pathogenesis, Intervention Strategies (Париж, Франция, 2012), Первая российская конференция по медицинской химии (Москва, 2013), 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory (Иокогама, Япония, 2013), Keystone Symposium: Novel Therapeutic Approaches to Tuberculosis (Кистоун, США, 2014), Towards Therapies of the Future (Москва, 2014), 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Амстердам, Нидерланды, 2016), Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей (Москва, 2018), 20th International Research Conference on Tuberculosis (Лондон, Великобритания, 2018).

В перечисленных публикациях адекватно отражены результаты экспериментальной работы, проведенной в рамках выполнения диссертации.

На диссертацию поступили следующие отзывы:

Отзыв официального оппонента доктора биологических наук, профессора, академика РАН Кочеткова С.Н. (положительный). Отзыв содержит замечания относительно мелких небрежностей в оформлении работы.

Отзыв официального оппонента, доктора химических наук, профессора Кубаревой Елены Александровны (положительный). Отзыв содержит следующие вопросы и замечания:

1. В главе 3 «Методы исследования» следовало указать, где и какими силами выполнялся транскриптомный анализ и обработка полученных данных. Эта составляющая работы является очень трудоемкой и должна была найти отражение в главе 3. При описании экспериментов, связанных с методом ПЦР, не приводятся последовательности используемых праймеров (только в одном случае дается ссылка на литературный источник). Вместе с тем, эта информация необходима для воспроизведения полученных результатов в других научных группах.
2. В главе 4 «Результаты и обсуждение» (разделы 4.1) было бы уместным указать насколько «физиологична» модель покоя *M. tuberculosis*, вызванная дефицитом ионов калия в питательной среде. Другими словами, может ли встречаться дефицит ионов калия у персистирующих клеток *M. tuberculosis in vivo*. Также в тексте раздела 4.2 отсутствует информация, касающаяся анализа транскрипционных изменений, вызываемых дефицитом ионов калия в клетках *M. tuberculosis* логарифмической и стационарной фазы роста.
3. В главе 4 (раздел 4.7) на рис. 32 (стр. 186) содержатся ошибки в приведенных структурных формулах соединений (отсутствуют три линейно расположенных атома азота).
4. В главе 4 (раздел 4.8) Салина Е.Г. исследует серию предложенных ей для работы д.фарм.н. Макаровым В.А. производных гидроксипиридинтионов с различными заместителями в положении 5 пиридинового кольца. Автор пишет, что «введение таких заместителей, как Н и галогены, а также заместителей алифатического ряда в это положение, приводит к снижению или полному отсутствию активности соединений в отношении *M. tuberculosis*, тогда как наличие в этом положении электроноакцепторных заместителей, таких как этоксикарбонил, трифторметил и т.д., наоборот, обуславливает ее увеличение». Поскольку далее предлагаются возможные химические превращения

изучаемых соединений, то хотелось бы понять, влияет ли природа заместителя в положении 5 пиридинового кольца на эффективность образования ими комплекса с ионами двухвалентной меди в культуральной среде (рис. 39, стр. 202) или это влияние ограничивается стадией отщепления имидокарбаматного фрагмента в положении 2 пиридинового кольца (рис. 35, стр. 193).

5. Имеется ряд мелких недочетов (в тексте вместо ионов калия и меди часто фигурируют химические элементы, на рис. 5 (панель А) в автореферате и соответствующем ему рис. 9 в диссертации не указано, чему соответствуют дорожки геля, имеются орфографические ошибки, не совсем удачно форматирование диссертации, увеличивающее ее объем).

Отзыв официального оппонента, доктора биологических наук, профессора Романовой Юлии Михайловны (положительный). Отзыв содержит следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре и в исследовании транскрипционной активности нет упоминания о факторах вирулентности микобактерий – ни о специфических белках, ни о генах, их кодирующих, ничего кроме генов жирового обмена. Почему – об этом ничего не известно, и поэтому осуществляется поиск ингибиторов, не селективно влияющих на гибель некультивируемых форм?

Отзыв ведущей организации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (положительный). Отзыв содержит следующие вопросы и замечания:

1. При установлении степени корреляции между образцами, исследуемыми методом RNA-seq, были вычислены коэффициенты корреляции Спирмена (табл. 2). Показано, что культуры DM и DL, соответствующие физиологическому состоянию *M. tuberculosis* KOE = 0 были максимально близки между собой по своим транскрипционным профилям ($R = 0,89$), культуры DE и DM также показали хорошую корреляцию друг с другом ($R = 0,81$), корреляция для культур Log и DE характеризовалась значением $R = 0,75$. Однако автор не указывает, сколько конкретно генов в образцах Log, DE, DM и DL было идентифицировано при анализе соответствующих транскриптомов.

2. Транскриптом покоящегося состояния *M. tuberculosis* в условиях дефицита калия в среде был получен методами RNA-seq и гибридизации на микрочипах. Однако информация, касающаяся сравнения транскрипционных профилей покоящихся клеток, полученных этими двумя методами, в тексте не представлена.

На автореферат поступили положительные отзывы от:

Вахрушевой Дианы Владимировны, кандидата биологических наук, руководителя научного отдела микробиологии и доклинических исследований Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, замечаний нет.

Тимошина Александра Анатольевича, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории физико-химических методов исследования НИИ экспериментальной кардиологии, ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, замечаний нет.

Лебедева Юрия Борисовича, доктора биологических наук, профессора, заведующего 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, замечаний нет.

Немцовой Елены Романовны, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника отделения экспериментальной фармакологии и токсикологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, замечаний нет.

Чарушина Валерия Николаевича, доктора химических наук, профессора, академика РАН, директора, и **Носовой Эмили Владимировны**, доктора химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории гетероциклических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, замечаний нет.

Шварца Якова Шмульевича, доктора медицинских наук, заместителя директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В отзыве есть замечания, касающиеся некоторых формулировок. Первое касается задачи 1, из формулировки которой следует, что используемая модель с депривацией калия будет «адекватно отражать состояние латентной ТБ инфекции в живых организмах». Представляется, что формулировку следует смягчить, так как: а) все модели dormancy МБТ *in vitro* отражают ситуацию *in vivo* весьма приближенно, б) дефицит калия при ЛТИ не описан, и степень адекватности данной модели пока не верифицирована, существует множество моделей dormancy МБТ *in vitro*, и все они имеют свою специфику. Более того, существует много линий доказательств, указывающих на то, что при ЛТИ в ситуации *in vivo* популяция МБТ гетерогенна, и в ней присутствуют как клетки, находящиеся в разных стадиях dormancy, так и размножающиеся микобактерии с активным метаболизмом.

Второе замечание вызвано утверждением о том, что для элиминации dormancy МБТ наиболее подходят агенты с неселективным действием, направленным на множественные мишени бактерии. Тем не менее, представляется, что перспективы поиска антибактериальных соединений узкой направленности по-прежнему существуют и актуальны, при том, что неселективный подход создает риск разработки соединений с повышенной токсичностью.

Наконец, гипотеза о роли «запасенных транскриптов» в реактивации требует большей доказательности.

В дискуссии приняли участие: д.б.н. Мулюкин А.Л., д.б.н. Шишкин С.С., д.б.н. Топунов А.С., д.б.н. Ажикина Т.Л., д.б.н. Крицкий М.С., д.фарм.н. Макаров В.А., д.х.н. Дзантиев Б.Б. член-корреспондент РАН Гусев Н.Б., академик РАН Попов В.О.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований получены следующие **основные результаты:**

1. Покоящиеся «некультивируемые» клетки *M. tuberculosis* характеризуются глобальным снижением количества транскриптов. В покоящихся клетках в отсутствие синтеза *de novo* сохраняются немногочисленные стабильные транскрипты, включая как транскрипты белок-кодирующих генов, так и малые некодирующие РНК, которые можно охарактеризовать как «запасенные транскрипты», используемые клетками при их реактивации.
2. Процесс реактивации покоящихся клеток *M. tuberculosis* на ранней стадии выхода из состояния покоя характеризуется быстрой активацией транскрипции («транскрипционным взрывом») генов, кодирующих ферменты биосинтеза жирных и миколовых кислот и системы репарации клетки. На поздних этапах реактивации происходит активация транскрипции генов, кодирующих ферменты центральных метаболических путей.
3. Поскольку покоящиеся клетки бактерий характеризуются инертностью метаболизма и неактивностью молекулярных мишеней антибиотиков, высказано предположение, что антибактериальные препараты, эффективные против покоящихся форм, должны приводить к неселективному ингибированию ферментов и других биомолекул.
4. Механизм действия производных класса гидроксипиридинтионов, обладающих значительным бактерицидным эффектом в отношении покоящихся клеток *M. tuberculosis*, основан на их способности аккумулировать и транспортировать в микробную клетку ионы меди, антибактериальные свойства которых реализуются за счет неселективной модификации биомолекул патогена.
5. Производные класса тиенопиримидинов, также обладающие бактерицидной активностью в отношении покоящихся клеток *M. tuberculosis*, метаболизируются в клетке патогена с образованием оксида азота NO и реактивных -SH групп, неспецифически связывающихся с широким спектром биомолекул.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что впервые проведен глобальный транскриптомный анализ покоящихся клеток *M. tuberculosis* с нулевой культивируемостью *in vitro*, имитирующее латентную форму ТБ инфекции. Полный транскриптомный анализ клеток, находящихся в состоянии покоя и выходящих из него, выявил особенности, характерные для каждого из этих состояний микобактерий и свойственные, по-видимому, покоящимся формам других неспорообразующих патогенных бактерий. На основании полученной информации сформулировано положение о существовании в НК клетках стабильных транскриптов («запасенные транскрипты») в покоящихся клетках бактерий, высказано предположение об их роли при реактивации покоящихся клеток для их реверсии к росту. На ранней стадии реактивации обнаружена быстрая инициация транскрипции генов, для которой предложен термин «транскрипционный взрыв». Полученные результаты имеют фундаментальное значение для понимания механизмов выживания клеток патогенных микроорганизмов в стрессовых условиях и условиях отсутствия роста.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложена новая стратегия поиска лекарственных соединений, активных в отношении латентной ТБ инфекции, основанная на их способности к энергонезависимому транспорту в покоящуюся клетку и неселективному ингибированию множественных мишеней патогена, приводящему к высокой биоцидной активности. Эффективность предложенного подхода подтверждена обнаружением новых химических соединений, проявляющих высокую бактерицидную активность в отношении покоящихся клеток *M. tuberculosis* и обладающих предсказанным механизмом действия. Установлено, что направленный скрининг соединений с вышеперечисленными свойствами является основой для разработки эффективных лекарственных средств против латентного ТБ и других персистирующих инфекций.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- использованные методики исследования и проведенные расчеты корректны;
- достоверность полученных данных не вызывает сомнений;
- выводы диссертационной работы четко сформулированы и отражают наиболее значимые результаты работы.

Личный вклад соискателя состоит:

- в получении основных результатов работы либо лично автором, либо при его непосредственном участии, включая планирование и проведение экспериментов;
- в обработке, интерпретации и анализе экспериментальных данных;
- в подготовке публикаций по выполненной работе.

Заключение

Диссертация Салиной Е.Г. является законченной научно-квалификационной работой, что подтверждается наличием логичного плана исследования, использованием значительного арсенала современных высокотехнологичных методов, адекватных поставленным задачам, существенным объемом проведенных исследований, и их значительной научной новизной. Выводы и положения диссертации, выносимые на защиту, вполне обоснованы и логически вытекают из представленных результатов, и подкреплены публикациями в рецензируемых журналах (18 статей). Таким образом, данная работа выполнена на высоком методическом уровне, является актуальной для научно-технического развития в области биохимии и соответствует тенденциям развития мировой науки. Диссертация Салиной Е.Г. направлена на решение важной медико-биологической проблемы и может быть квалифицирована как научное достижение – формулирование стратегии создания препаратов для эрадикации покоящихся форм *M. tuberculosis* на основе выявления фундаментальных молекулярно-биологических закономерностей формирования состояния покоя у микобактерий.

На заседании 25 июня 2020 года Диссертационный совет принял решение присудить Салиной Елена Геннадьевне ученую степень доктора биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 10 докторов биологических наук, 7 докторов химических наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета Д 002.247.01.

«За» присуждение ученой степени – 17,

«Против» – 1,

Недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета

ФИЦ биотехнологии РАН

Доктор химических наук, профессор, академик РАН

В.О. Попов

Ученый секретарь диссертационного совета

ФИЦ биотехнологии РАН

кандидат биологических наук

А.Ф. Орловский



«25» июня 2020 г.