

Отзыв научного консультанта

На диссертационную работу к.б.н. Шлеевой Маргариты Олеговны
«Особенности биохимии и физиологии покоящихся микобактерий»,
представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 03.01.04 Биохимия

Шлеева Маргарита Олеговна в 1999 году окончила Брянский государственный педагогический университет имени академика И.Г. Петровского и с 2000 по 2003 год обучалась в очной аспирантуре Института биохимии им. А.Н. Баха РАН. В 2003 и 2010 году она стажировалась в Уэльском университете (Англия). В 2004 году Шлеева М.О. защитила кандидатскую диссертацию «Покоящиеся формы бактерий рода *Mycobacterium*: получение, биохимические факторы реактивации» по специальности 03.01.04 Биохимия и продолжила работу в лаборатории биохимии стрессов микроорганизмов Института биохимии им. А.Н. Баха РАН, где работает по настоящее время в должности старшего научного сотрудника. В 2003 г. ее работа получила высокую оценку ученого совета Института, а Шлеева стала лауреатом стипендии ИНБИ РАН им. члена-корреспондента РАН В.Л. Кретовича. В 2006 г. была лауреатом конкурса научных работ института биохимии им. А.Н. Баха РАН.

Выполненная Шлеевой М.О. диссертационная работа посвящена изучению биохимии состояния покоя микобактерий, в том числе возбудителя туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis*, а также установлению молекулярных механизмов реактивации микобактерий из этого состояния. Заслугой Шлеевой М.О. является разработка оригинальной модели получения покоящихся «некультивируемые» формы микобактерий. Впервые было продемонстрировано, что инфицирование мышей полученными формами *Mycobacterium tuberculosis* приводило к развитию длительной (до 1.5 лет) хронической формы туберкулеза у животных. Полученные покоящиеся микобактерий были использованы Шлеевой М.О. в серии экспериментов, целью которых было установление особенностей биохимического состава и изучение возможных процессов в состоянии длительного покоя и реактивации клеток. На основании этих экспериментов было обнаружено сохранение значительного количества белков, а также ферментативной активности некоторых энзимов. Эти находки позволили высказать оригинальную гипотезу о возможном наличии «минимального» метаболизма в период покоя микобактерий.

Шлеевой М.О. также было продемонстрировано наличие значительного количество белков и ферментов, обеспечивающих защиту клетки в период отсутствия репликации (ферменты,

участвующие в защите от окислительного стресса, дезактивации АФК и в восстановлении окисленных молекул), защите белков (шапероны) и ДНК (гистоно-подобные белки).

Приоритетной находкой в работе является установление роли трегалозы в поддержании покоящегося состояния и выхода из него.

Обнаруженные особенности накопления и метаболизма трегалозы в покоящихся микобактериях позволили Шлеевой М.О. сделать вывод о сходстве между полученными формами микобактерий и истинными спорами актиномицетов и аскомицетовых дрожжей, что является новым взглядом на состояние покоя у неспорообразующих бактерий. Важный раздел работы посвящен изучению открытого впервые Шлеевой М.О. явлению накопления этерифицированных (гидрофобных) форм свободных порфиринов у покоящихся клеток микобактерий, которое может быть также механизмом стабилизации клеток при длительной персистенции.

Обнаруженное явление накопления эндогенных порфиринов в покоящихся микобактериях позволило успешно применить метод фотодинамической инактивации таких форм *in vitro*, что открывает новые перспективы в разработке новых подходов для инактивации патогенных микобактерий в организме хозяина.

Значительный раздел работы Шлеевой посвящен реактивации покоящихся микобактерий и изучению механизмов этого процесса. Впервые диссертантом была выявлена роль накопления цАМФ по действием соответствующей аденилатциклазы на ранних стадиях реактивации и охарактеризованы несколько стадий этого процесса, предшествующих делению клеток.

В целом, на основе полученных в работе Шлеевой М.О. результатов впервые установлены принципиально новые механизмы образования покоящихся микобактерий, поддержания их жизнеспособности длительное время без репликации и их реактивации, что составляет новое направление в фундаментальной микробиологии. Нет сомнений, что эти исследования являются существенными также для медицинской микробиологии и, в частности, для понимания механизмов латентного туберкулеза и борьбы с ним.

За время работы проявила себя как исключительно работоспособный, целеустремленный и активный ученый. Шлеева М.О. хорошо знает отечественную и зарубежную информацию по тематике проводимых исследований, современные методы исследований, правила и нормы охраны труда и техники безопасности, принимает ведущее участие в написании отчетов по грантам и статей, проводит методическое обучение дипломников и аспирантов лаборатории. Шлеева М.О. обладает хорошими способностями к научным коммуникациям,

неоднократно выступала с устными докладами на российских и международных конференциях. Участвовала в качестве ответственного исполнителя в проектах, финансируемых РФФИ, МНТЦ, CRDF, Wellcome Trust, Программой "Молекулярная и клеточная биология" Президиума РАН, РНФ. Под руководством Шлеевой М.О. выполнялись работы, поддержанные грантами ФЦП, РФФИ, РНФ. Шлеева М.О. также является экспертом РНФ.

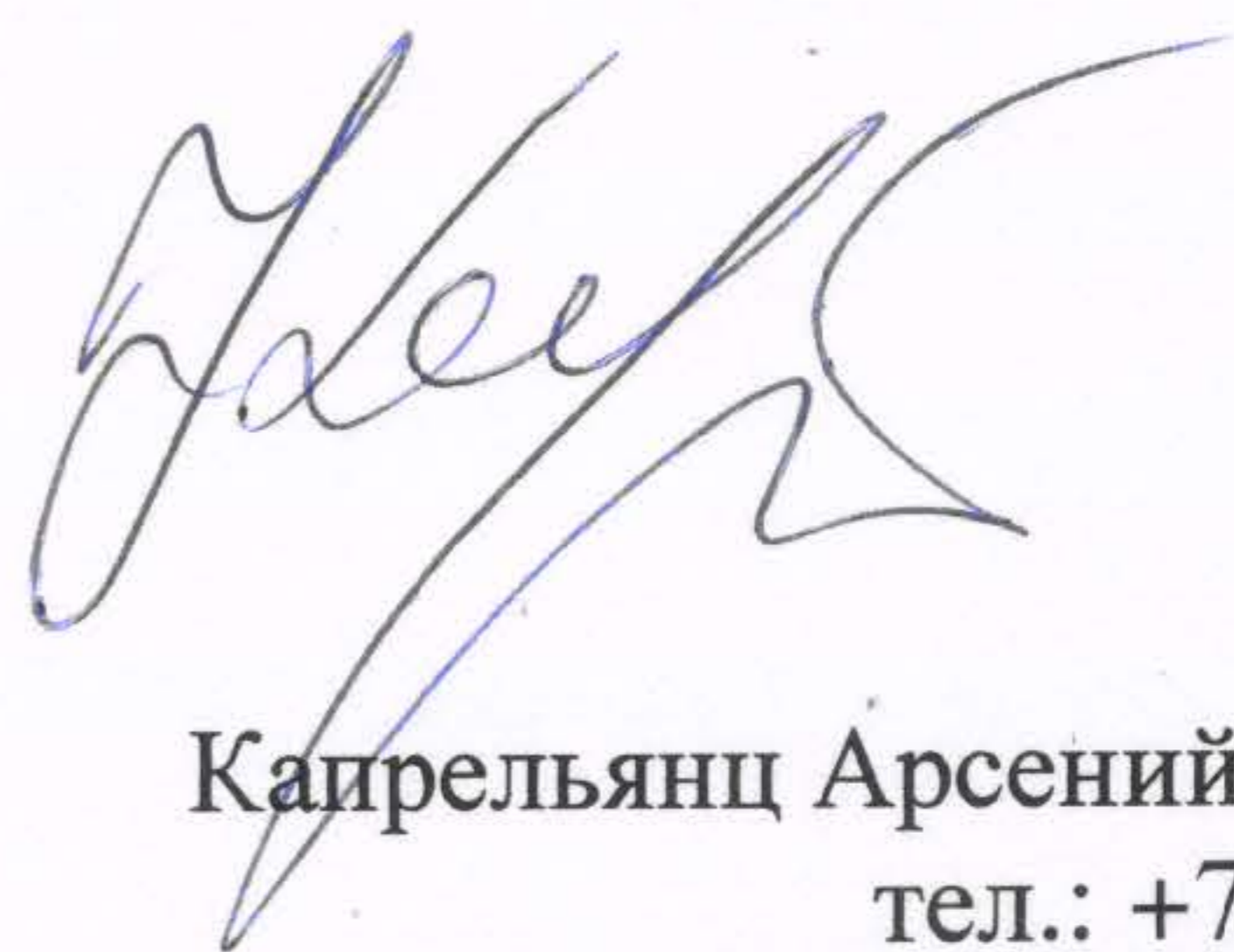
Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, были опубликованы в виде статей в ведущих научных журналах в области биохимии, химии и микробиологии, индексируемых Web of Science (25 статей), а также представлены на многих российских и международных научных конференциях.

Как научный консультант считаю, что диссертационная работа Шлеевой М.О. является законченным исследованием, а автор заслуживает присуждения ей степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия.

Отзыв дан для представления в Диссертационный совет 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».

Научный консультант,

заведующий лабораторией
биохимии стрессов микроорганизмов
Федерального исследовательского центра
«Фундаментальные основы биотехнологии»
Российской академии наук,
профессор, доктор биологических наук
по специальности 03.01.04 Биохимия



Капрельянц Арсений Сумбатович
тел.: +7 495 954 4047
e-mail: arseny@inbi.ras.ru

