

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации М. О. Шлеевой «Особенности биохимии и физиологии покоящихся микобактерий», представленной на соискание степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 «Биохимия»

Диссертационная работа М. О. Шлеевой посвящена одной из самых сложных и актуальных проблем, касающихся борьбы с туберкулезом, - биохимическим механизмам, позволяющим микобактериям снижать уровень метаболизма и переходить в физиологически неактивное состояние. Эта проблема не только трудна для изучения из-за необходимости создавать нетривиальные экспериментальные модели, но и важна практически. Именно носители неактивной, бессимптомной туберкулезной инфекции, по-видимому, являются бесконечно большим резервуаром для реактивации заболевания с серьезными эпидемическими последствиями. Учитывая, что латентная инфекция не лечится практически никакими имеющимися препаратами и крайне сложна для диагностики, знания о молекулярных механизмах поддерживающих это загадочное состояние совершенно необходимы.

Судя по автореферату, М. О. Шлеевой удалось получить массив совершенно новых данных и обосновать несколько важных гипотез о природе латентного туберкулеза. Из всего ряда новых данных я бы выделил следующие впечатляющие достижения.

Во-первых, впервые была разработана модель *in vitro* образования длительно выживающих покоящихся микобактерий при их адаптации к условиям плавного понижения pH внешней среды, до какой-то степени имитирующая условия, возникающие в макрофагах при захвате микобактерий. Покоящиеся микобактерии имели сниженный уровень метаболизма, устойчивость к антибиотикам, а выживали без размножения в жидких средах, то есть адекватно воспроизводили латентность.

Во-вторых, были охарактеризованы параметры реактивации таких микобактерий при введении их мышам с разной генетической чувствительностью к туберкулезу, то есть создана наиболее адекватная модель для изучения латентной формы ТБ.

Затем был впервые охарактеризован протеомный профиль микобактерий, находящихся в состоянии длительного покоя и описано значительное разнообразие сохранных белков, которое во многом не совпадает с протеомом активно размножающихся микобактерий. Описана ранее неизвестная роль аденилатциклаз и нового цАМФ-зависимого транскрипционного фактора в процессе реактивации и стимулировании роста микобактерий. Дана детальная биохимическая характеристика динамического процесса реактивации латентных микобактерий, начинающейся с такого важного и специфического процесса, как гидролиз трегалозы.

Эти, а также многие другие полученные в работе данные, отличаются новизной и проливают свет на некоторые аспекты биологии микобактерий, которые никогда не исследовались ранее. Таким образом М. О. Шлеевой выполнена комплексная и во многом новаторская работа в важной и до сих пор недостаточно исследованной области. Этот вывод подкрепляется и качеством многочисленных публикаций в международных журналах ( $ih = 16$ , четыре публикации процитированы более 100 раз). Несомненно, и работа, и ее автор, заслуживают присуждения докторской степени.

Профессор



Апт А. С.

Подпись профессора Александра Соломоновича Апта подтверждаю.

Ученый секретарь ФГБНУ «ЦНИИТ»

канд. психол. наук



Н. В. Золотова