

## Отзыв

на автореферат диссертации Шлеевой Маргариты Олеговны на тему: «ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИИ И ФИЗИОЛОГИИ ПОКОЯЩИХСЯ МИКОБАКТЕРИЙ», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 «Биохимия»

Важнейшими аспектами туберкулезной инфекции является переход активного туберкулезного процесса в латентный и последующая реактивация инфекции. Поэтому исследование латентной туберкулезной инфекции, дормантных (покоящихся) форм микобактерий, механизмов формирования латентного туберкулеза, его реактивации, а также биохимия и физиология дормантных форм микобактерий в покое и при активации представляет несомненную научную актуальность и практическую значимость. Изучению именно этих аспектов посвящена диссертационная работа Шлеевой М.О., одной из целей которой было получение *in vitro* покоящихся микобактерий, сохраняющих потенциал к реактивации в течение длительного времени (год и более), их биохимической характеристике, включая выявление факторов сохранения жизнеспособности бактерии в состоянии покоя, а также установлению механизмов реактивации.

Автор обосновывает актуальность работы, подробно описывая модели *in vitro* формирования покоящихся клеток микобактерий. Работа выполнена с использованием штаммов *M. smegmatis* и *M. tuberculosis*, а также ряда мутантных штаммов. Отработаны методы, обеспечивающие переход делящихся форм микобактерий в покоящиеся. Покоящиеся формы охарактеризованы морфологически, по уровню и ферментам метаболизма, по содержанию неповрежденных белков, по биохимическим механизмам, обеспечивающим стабильность структур микобактерий, перешедших в не реплицирующее состояние. Показано, что покоящиеся микобактерии содержат значительного уровня трегалозы, дисахарида, определяющего длительное выживание клеток в нереплицирующем состоянии. В работе проведены и эксперименты *in vivo*, в модели хронического туберкулеза на мышах инбредных линий оппозитных по восприимчивости к вирулентной туберкулезной инфекции. Показано, что внутритрахеальное заражение мышей покоящимися микобактериями вызывает активный процесс, но не сразу, а не ранее 180 дней после заражения. При этом, сохраняются межлинейные различия, проявляющиеся в выживаемости животных и высеваемости микобактерий из легких. В работе выявлены биохимические аспекты гидролиза пептидогликана клеточных стенок микобактерий при совместном применении белков RipA и Rpf, инициирующих реактивацию клеток.

Результаты диссертации опубликованы в 25 статьях, представлены на 20 конференциях. Имеется патент.

Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

Заключение: Автореферат соответствует требованиям пункта 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842). Считаю, что на основании представленного автореферата можно сделать вывод, что диссертационное исследование Шлеевой Маргариты Олеговны на тему «Особенности биохимии и физиологии покоящихся микобактерий», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 «Биохимия», является цельной законченной научной работой, в которой содержится решение важной научной проблемы физиологии, биохимии, энергетики покоящихся форм микобактерий туберкулеза, механизмам перехода активных (делящихся) форм микобактерий в дормантные (не делящиеся) и реактивации этих форм в активные. Совокупность результатов можно квалифицировать как научное достижение. Диссертант достоин присуждения ученой степени доктора биологических наук.

Ведущий научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор медицинских наук Б. В. Никоненко

11 марта 2021

Никоненко Борис Владимирович. Почтовый адрес: 107564, РФ, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Отдел иммунологии, лаборатория иммуногенетики

Специальность: иммунология. Телефон: раб. 8(499) 785-9072, моб. 8(985) 951-9578

Электронная почта: [boris.nikonenko52@gmail.com](mailto:boris.nikonenko52@gmail.com)

Наименование организации: Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Подпись Б.В. Никоненко подтверждаю:



Ученый секретарь ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

Кандидат психологических наук Золотова Наталья Владимировна