

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шлеевой Маргариты Олеговны
«Особенности биохимии и физиологии покоящихся микобактерий»,

представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по
специальности 03.01.04 Биохимия

Широко распространенное в мире инфекционное заболевание, которое нанесло и продолжает наносить человечеству огромный ущерб вызывается микроорганизмом под названием *Mycobacterium tuberculosis*, открытым доктором Кохом в конце 19-го века. Мировая наука уже второе столетие пытается разобраться в строении и свойствах этого возбудителя. На сегодняшний день на первое место выходит множественная лекарственная устойчивость микобактерий и их свойство в случае неблагоприятных условий уходить в покоящееся состояние, которое может длиться годами. Опираясь на мировой опыт, М.О. Шлеева с сотрудниками взяли на себя задачу всесторонне исследовать именно стадию покоящегося (спящего) микроорганизма, начав с разработки методов экспериментального перевода активных клеток в покоящуюся форму, а затем задачу вскрытия биохимических механизмов пробуждения под влиянием экзогенных и эндогенных факторов. Например, была не только разработана уникальная модель получения покоящихся «некультивируемых» форм микобактерий, имитирующая условия, наблюдаемые в макрофагах, но и продемонстрировано, что при инфицировании мышей полученными формами *Mycobacterium tuberculosis* происходит развитие длительной (до 1.5 лет) хронической формы туберкулеза у животных. Была проведена основательная биохимическая характеристика полученных покоящихся микобактерий. В протеомном профиле покоящихся микобактерий после 13 месяцев пребывания в покое остаются стабильные белки, которые участвуют в центральных метаболических процессах и защитных механизмах. Обнаруженные ферментативные активности ферментов указывают на возможность поддержания базового метаболизма покоящихся микобактерий в отсутствие синтезов *de novo* и процессов размножения клеток.

Исключительно интересна часть работы, посвященная изучению явления накопления эндогенных порфиринов в покоящихся микобактериях в связи с возможностью использования метода фотодинамической инактивации таких форм *in vitro*, что в перспективе открывает новые горизонты в разработке инновационных методов для инактивации возбудителя туберкулеза уже *in vivo* в условиях организма хозяина. При этом были сделаны очень важные наблюдения о возможности фотодинамического поражения возбудителя. Как известно, в силу прямого разрушающего действия фотодинамического эффекта на компоненты клеток у микроорганизмов не развивается множественная лекарственная устойчивость, что исключительно актуально в случае штаммов микобактерий, обладающих множественной лекарственной устойчивостью.

Большую ценность представляют данные, полученные при изучении процесса реактивации микобактерий из состояния покоя. Так диссертантом была показана двойная роль трегалозы, которая накапливается в процессе перехода в состояние покоя для стабилизации клеток, и кроме того, является источником глюкозы на ранней стадии реактивации. Выявленные особенности накопления трегалозы при переходе микобактерий в состояние покоя, а также особенности метаболизма трегалозы при реактивации микобактерий позволили диссертанту сделать вывод о сходстве между

полученными формами микобактерий и истинными спорами актиномицетов и аскомицетовых дрожжей, что было обнаружено впервые. Эти данные могут быть использованы в дальнейшем для создания антитуберкулезных препаратов.

Рецензируемая работа создает новое видение в развитии туберкулезной инфекции и дает существенный вклад в разработку методов борьбы с ней и полностью соответствует уровню и требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

В качестве пожелания хочется рекомендовать автору в дальнейшей работе уделить больше внимания изучению биохимии и метаболизма порфиринов в микобактериях и развитию методов фотодинамической инактивации микроорганизмов, а также обратить внимание на то, что, если накопление порфиринов изменяет спектр поглощения микроорганизмов, то накопление трегалозы (глюкозы в дальнейшем) должно изменить другие оптические свойства микроорганизмов, а именно показатель преломления и коэффициент рассеяния, что можно будет использовать для быстрого неинвазивного контроля процесса накопления этого вещества.

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 Шлеевой М.О. полностью соответствует требованиям пп. 9-11,13,14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор, Шлеева Маргарита Олеговна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.01.04 Биохимия.

Руководитель Научного медицинского центра ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»,
доктор физико-математических наук
профессор, чл.-корр. РАН

Тучин Валерий Викторович

Тел.: 8-8452-26-16-96

Адрес электронной почты: tuchinvv@mail.ru

Почтовый адрес: 410012 Саратов, ул. Астраханская 83,
ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»

19 марта 2021 г.

