

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Замахаева Михаила Владимировича «Роль токсин-антитоксिनных систем *VarBC* и *MazEF* в формировании фенотипической устойчивости *Mycobacterium smegmatis* к антибиотикам», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия

Представители рода *Mycobacterium*, относящиеся к 192 видам, характеризуются разнообразием физиологических свойств, среди которых одним из наиболее выраженных является способность к персистенции и формированию биопленок. Это наделяет их повышенной вероятностью приобретения наследственно закрепленных свойств резистентности к антибиотикам различного класса. Исходя из этого, работа Замахаева Михаила Владимировича, имеющая целью изучение роли токсин-антитоксिनных систем в формировании персистенции *Mycobacterium smegmatis*, является перспективной с точки зрения возможного использования полученных результатов в решении актуальных задач снижения распространения антибиотикоустойчивости среди патогенных представителей рода, в том числе возбудителя туберкулеза *M. tuberculosis*. При этом используемый в работе штамм *M. smegmatis* mc² 155 является общепризнанной непатогенной моделью микобактерий, значительно повышающей эффективность экспериментальной работы за счет присущей ему относительно высокой скорости роста и обменных процессов по сравнению с возбудителем туберкулеза.

Научная новизна представленной диссертации определяется тем, что в ходе работы активность токсин-антитоксिनных систем изучена в клетках *M. smegmatis*, тогда как до сих пор преимущественным объектом изучения были бактерии *Escherichia coli*. Кроме того, в ходе исследований диссертант использовал в качестве основных методы протеомного профилирования, в отличие от преобладавших в более ранних исследованиях транскриптомных методов, проводимых без сочетания с экспериментами на уровне протеомики. При этом в диссертационной работе Замахаева М.В. впервые установлен молекулярный механизм действия токсина *VarC* в клетках *M. smegmatis*, определена мишень эндорибонуклеазной активности *VarC*, а также роль токсина в регуляции белкового синтеза в клетках в контексте адаптации бактерий к действию антибиотиков.

С практической точки зрения, полученные результаты могут быть использованы для разработки лекарственных средств, направленных на подавление формирования клетками возбудителя фенотипической устойчивости к антибиотикам.

В ходе выполнения работы на базе основного штамма *M. smegmatis* mc² 155 генно-инженерными методами была сконструирована линейка делеционных и сверхэкспрессионных штаммов, с помощью которых автору диссертации удалось показать механизм участия компонентов токсин-антитоксिनных систем *VarBC* и *MazEF* в формировании фенотипической устойчивости *M. smegmatis*, обусловленный *VarC*-зависимым расщеплением 23S рРНК, приводящим к инактивации рибосом. При этом установлено, что уровень транскрипции ТА-локусов *varBC* и *mazEF* в клетках *M. smegmatis* возрастает избирательно, только в присутствии тетрациклина.

Диссертантом впервые показано, что гиперэкспрессия токсина *VarC* приводит к индукции белков общего стрессового ответа, а также немагистральных путей катаболизма, таких, как глиоксилатный шунт и шунт гамма-аминомасляной кислоты, которые, как известно, преобладают в ответе на окислительный стресс, сопутствующий воздействию антибиотиков.

Полученные автором данные расширяют понимание механизмов действия ТА систем в формировании стрессовых ответов на воздействие антибиотиков, а также их роль в замедлении скорости метаболизма и процессов роста, что приводит к переходу микобактериальных клеток в персистерное состояние.

Работа выполнена с применением классических и современных методов исследования, соответствующих решению поставленных задач. Экспериментальные данные обоснованы и логично интерпретированы. Выводы соответствуют полученным результатам.

Материал в автореферате изложен четко, понятным языком. Основные положения диссертации опубликованы в 9 печатных работах, 4 из которых - в изданиях, относящихся к белому списку, а также Scopus и Web of science, широко освещены на конференциях различного уровня.

При ознакомлении с авторефератом в порядке дискуссии возникли следующие вопросы.

1. На каком этапе, по вашему мнению, может происходить расщепление рибосомальной РНК при воздействии VarC: во время транскрипции, по ее завершении или в процессе включения в рибосому?

2. Могут ли мембрано-связанные, инактивированные при воздействии VarC токсина рибосомы возобновлять белок-синтезирующую активность после переноса клеток в оптимальные условия?

3. Можно ли отнести ТА модуль VarBC к категории факторов гибернации рибосом с новым, ранее не описанным механизмом действия?

В целом анализ представленных результатов позволяет констатировать, что по актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости диссертационная работа Замахаева Михаила Владимировича «Роль токсин-антитоксिनных систем VarBC и MazEF в формировании фенотипической устойчивости *Mycobacterium smegmatis* к антибиотикам» соответствует требованиям пп. 9-14 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Я, Ткаченко Александр Георгиевич даю согласие на размещение моих персональных данных на официальном сайте ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии РАН» и в Федеральной информационной системе государственной научной аттестации, включение их в аттестационное дело соискателя и дальнейшую обработку.

Ткаченко Александр Георгиевич

доктор медицинских наук по специальностям

03.01.04 Биохимия, 03.02.03 Микробиология, профессор, зав лабораторией

адаптации микроорганизмов Института экологии и генетики микроорганизмов ПФИЦ

УрО РАН. Адрес: 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13. Телефон +7 (342) 212-21-59. Веб-сайт

<http://www.iegmr.ru>

«24» апрель 2026 г.

Подпись Ткаченко Александра Георгиевича заверяю.
Директор ИЭГМ УрО РАН, профессор Гейн С.В.



(подпись)