

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации **Михаила Владимировича Замахаева** на тему «**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

Диссертационная работа Замахаева Михаила Владимировича «Роль токсин-антитоксिनных систем *VarBC* и *MazEF* в формировании фенотипической устойчивости *Mycobacterium smegmatis* к антибиотикам» посвящена актуальной проблеме современной микробиологии и медицины - формирование бактериями толерантности к действию антибактериальных препаратов. В последние десятилетия активно изучается не только генетическая резистентность бактерий, которая обусловлена появлением наследуемых мутаций, обеспечивающих устойчивость к конкретной группе препаратов, но и фенотипическая устойчивость. Этот вид резистентности обусловлен появлением субпопуляций клеток-персистеров, способных выживать при воздействии широкого круга антимикробных веществ и не сопровождается возникновением мутаций. Именно такие субпопуляции часто являются причиной хронических и рецидивирующих инфекций. Особую значимость данная проблема приобретает при изучении микобактерий, поскольку для возбудителей туберкулеза характерно длительное персистирование в организме хозяина, низкая метаболическая активность и высокая толерантность к антибиотикам. Эти особенности существенно осложняют терапию туберкулеза и требуют длительных курсов лечения.

В последние годы в качестве одного из ключевых механизмов формирования покоящихся состояний бактериальных клеток рассматриваются токсин-антитоксिनные системы. Однако роль конкретных систем в микобактериальных клетках в том числе в условиях стресса, вызванного антибиотиками, изучена недостаточно. В этой связи исследование систем *VarBC* и *MazEF* в модели *Mycobacterium smegmatis* представляет значительный интерес как для фундаментальной науки, так и для решения прикладных задач.

В ходе выполнения работы автором была выявлена специфическая индукция экспрессии генов токсинов *varC* и *mazF* *M. smegmatis* в ответ на действие антибиотика тетрациклина и установлен вклад систем *VarBC* и *MazEF* в выживаемость клеток при антибиотическом стрессе. Помимо этого обнаружено накопление мембранно-ассоциированных рибосом при гиперэкспрессии токсина *VarC* в клетках *M. smegmatis*, а также установлено изменение протеомного профиля клеток, связанное с подавлением аппарата трансляции и активацией стрессового ответа. Особого внимания заслуживают результаты определения молекулярной мишени токсина *VarC*, в качестве которой идентифицирован участок сарцин-рициновой петли 23S рРНК. Кроме того, показано, что расщепление 23S рРНК приводит к функциональной инактивации рибосом в условиях действия тетрациклина как антибиотика, ингибирующего процесс биосинтеза белка на рибосомах.

Теоретическая значимость выполненного М.В. Замахаевым диссертационного исследования заключается в развитии современных представлений о молекулярных механизмах формирования толерантности к действию антибиотиков в условиях перехода бактериальных клеток в состояние покоя. Автор предлагает обоснованную модель формирования фенотипической устойчивости, включающую такие этапы как: активация токсина *VarC*, расщепление 23S рРНК, инактивация рибосом, их ассоциация с цитоплазматической мембраной, снижение интенсивности трансляции,

перестройка метаболизма, формирование персистирующей субпопуляции клеток.

Практическая значимость исследования обусловлена возможностью использования полученных результатов при разработке новых стратегий борьбы с персистирующими инфекциями. Поскольку доказано, что токсин-антитоксиновые системы участвуют в формировании устойчивых субпопуляций клеток, воздействие на данные системы может стать перспективным направлением разработки новых антибактериальных препаратов. Результаты работы могут быть использованы при поиске новых мишеней для антибактериальной терапии, при разработке соединений, предотвращающих образование персистирующих клеток, а также при создании комбинированных схем антибиотикотерапии.

В качестве замечания хотелось бы отметить отсутствие в автореферате обобщающей схемы, отражающей модель формирования фенотипической устойчивости, предложенную в работе, и связь между ее отдельными этапами. Однако, данное замечание носит рекомендательный характер.

В целом автореферат отражает завершённое научное исследование, выполненное на очень высоком научно-методическом уровне. Работа характеризуется актуальностью, научной новизной, теоретической и практической значимостью. Данные экспериментов подвергнуты адекватной статистической обработке. Полученные результаты логически взаимосвязаны, а выводы обоснованы. Диссертационная работа полностью соответствует всем требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а её автор Замахаев Михаил Владимирович заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.4. Биохимия.

Я, Ушаков Вадим Юрьевич, 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.

Ушаков Вадим Юрьевич, кандидат биологических наук, доцент (звание), доцент кафедры физиологии растений и экологии почв Пермского государственного национального исследовательского университета.

Контактные данные

Адрес: 614068, Пермь, Букирева, 15

телефон: 89504536391

электронная почта: ushakovvad@yandex.ru

«16» апреля 2026 г.

Подпись Ушакова Вадима Юрьевича заверяю

