

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Акимовой Натальи Игоревны  
«Стресс-адаптивные характеристики систем токсин-антитоксин II типа *VapBC46*  
*Mycobacterium tuberculosis* и *VapBC2 Mycolicibacterium smegmatis*»,  
представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.7. – Генетика

Исследование систем токсин-антитоксин имеет очень важное значение для точного определения выполняемых ими функций в бактериальной клетке и, в частности, прояснения механизмов их участия в регуляции адаптации бактериальных клеток к стрессовым воздействиям различной природы. Знания о механизмах участия систем токсин-антитоксин в регуляции выживаемости бактериальных клеток (в первую очередь, патогенных) в условиях воздействия стрессовых факторов в дальнейшем могут использоваться при разработке новых, более эффективных антимикробных соединений.

Диссертационное исследование Н.И. Акимовой несомненно актуально, так как намечает новые – токсин-антитоксин-опосредованные, пути преодоления проблемы лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза – социально значимой инфекции, уносящей огромное количество жизней в России и в мире. Данная работа посвящена изучению роли систем токсин-антитоксин II типа *VapBC46 M. tuberculosis* и *VapBC2 M. smegmatis* в лекарственной устойчивости и выживаемости бактерий *M. smegmatis* в условиях метаболического и нутритивного стресса, сходного с условиями, которые воздействуют на бактерии в организме хозяина, а также оценке возможных стресс-адаптивных свойств мутаций в системе токсин-антитоксин *M. smegmatis*, в том числе токсина *VapC46*, мутация гена которого C<sub>113</sub>G характерна для эпидемически крайне значимого высокопатогенного генотипа *M. tuberculosis* Beijing-B0/W148. Кроме того, в работе Н.И. Акимовой решались задачи по клонированию и выделению рекомбинантных токсинов *VapC2* и *VapC46*, изучалась шаперонная активность токсина *VapC2* и РНКазная активность *VapC2 M. smegmatis* и *VapC46 w.t.* и *VapC46 mut M. tuberculosis*.

Цель работы сформулирована конкретно, ей полностью соответствуют задачи исследования, а их разрешение позволило автору сделать 7 убедительных выводов, отражающих основные результаты исследования. Положения, выносимые на защиту, соответствуют результатам научной работы.

В рамках работы над диссертацией автором проведён анализ большого объёма литературных данных. Обращает на себя внимание многообразие современных высокотехнологичных методов исследования, использованных Н.И. Акимовой для

решения поставленных задач, таких как трансформация бактериальных клеток, клонирование и экспрессия генов с использованием плазмидных векторов, сложные манипуляции с ДНК, РНК и белками, исследование шаперонной и РНКазной активности, биоинформатический анализ и др.

Данное диссертационное исследование, выполненное по плану ФГБУН «ИОГен РАН» в Лаборатории генетики микроорганизмов, обладает несомненной научной новизной, заключающейся в формировании основ понимания механизмов участия систем токсин-антитоксин в переходе микобактерий в дормантное, лекарственно устойчивое состояние и в поиске путей преодоления такой устойчивости *M. tuberculosis*. Акимовой Н.И. было впервые исследовано влияние мутации в гене токсина *varC46* на выживаемость модельного микроорганизма *M. smegmatis* в условиях воздействия окислительного стресса и стресса, связанного с лимитированием источников азота и углерода. Кроме того, было впервые исследовано участие системы токсин-антитоксин *VarBC2* в регуляции адаптации к окислительному стрессу и устойчивости к антибиотикам.

Результаты получены диссертантом самостоятельно, достоверны и отражены в 3 публикациях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Принципиальных замечаний к работе нет. Из имеющихся пожеланий: работу в данном направлении необходимо продолжить и, применяя подходы, использованные в настоящей работе, исследовать стресс-лимитирующие механизмы системы токсин-антитоксин непосредственно в возбудителе туберкулеза – *M. tuberculosis* (использованные в работе *M. smegmatis* – сапрофиты, лишённые патогенных свойств). Поскольку свойства системы токсин-антитоксин зависят от экспериментальных условий, в будущем хотелось бы исследовать эти свойства не только *in vitro*, но и *in vivo*.


Изложенные в автореферате диссертации материалы позволяют заключить, что по своей актуальности, методологии, использованию современных методов исследования, обоснованности, новизне результатов, научной и практической значимости диссертационная работа Акимовой Натальи Игоревны «Стресс-адаптивные характеристики систем токсин-антитоксин II типа *VarBC46 Mycobacterium tuberculosis* и *VarBC2 Mycolicibacterium smegmatis*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. - «Генетика» – является законченным научно-квалификационным трудом, который содержит решение научной задачи, имеющей важное значение для развития генетики микроорганизмов, и соответствует требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата биологических



наук, а её автор, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности по специальности 1.5.7. – «Генетика» .


Я согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Акимовой Н. И., исходя из нормативных документов Правительства РФ, Минобрнауки РФ и ВАК при Минобрнауки РФ, в том числе на размещение их в сети Интернет и на сайте ИОГен РАН, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Шварц Яков Шмульевич, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81А. Тел. 8 (383) 203-83-58, адрес электронной почты YShSchwartz@mail.ru.

Зам. директора по научной работе  
ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России  
доктор медицинских наук  
(специальность: 14.03.03 патологическая физиология)  Шварц Я.Ш.

«29» января 2024 г.

Подпись доктора медицинских наук Шварца Якова Шмульевича заверяю  
Ученый секретарь

ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, к.б.н.  Турсунова Н.В.

«29» января 2024 г.

