

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Цыганова Ивана Вадимовича
«Зависимость толерантности микобактерий к антибиотикам от факторов регуляции
скольжения и формирования биопленок»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук
по специальности 1.5.11. Микробиология

Диссертационная работа И.В. Цыганова характеризуется высокой актуальностью, поскольку направлена на решение одной из наиболее значимых проблем современной медицины – преодолению толерантности патогенных бактерий к антибиотикам. Исследование посвящено ключевому механизму хронизации инфекций – фенотипической толерантности, связанной с персистенцией, биопленкообразованием и «коллективным» поведением бактерий. Комплексный подход к изучению молекулярных основ этого явления на стыке физиологии, генетики и биохимии микобактерий является необходимым для разработки принципиально новых стратегий антимикробной терапии.

Диссертационное исследование обладает высокой теоретической и практической ценностью. В теоретическом аспекте работа вносит существенный вклад в понимание молекулярных механизмов персистенции и коллективного поведения микобактерий. Впервые установлена роль конкретных алармонсинтетаз (Rel_{Msm} и $RelZ$) в поддержании целостности биопленок и регуляции скорости скольжения, а также раскрыт лежащий в основе этого механизм, связанный с модуляцией уровней гликопептидолипидов и полифосфатов. Особого внимания заслуживает выявление парадоксального регуляторного эффекта полиаминов, которые, стимулируя биопленкообразование, одновременно повышают эффективность антибиотиков, что меняет сложившиеся представления о роли метаболитов хозяина в эффективности терапии. Практическая значимость исследования заключается в обосновании новой терапевтической стратегии, направленной на подавление факторов вирулентности и персистенции. Продемонстрированная высокая и сбалансированная эффективность ингибитора алармонсинтетаз DMNP против биопленок и скользящих колоний, особенно в синергии с полиаминами, открывает конкретные перспективы для разработки новых комбинированных препаратов для лечения хронических микобактериальных инфекций.

В автореферате ясно сформулированы цель и задачи исследования, а в разделах «Материалы и методы» и «Результаты исследования и их обсуждение» представлены адекватные и современные способы их решения. Диссертантом обоснованно и логично интерпретируются полученные данные собственных экспериментов. Необходимо отметить, что диссертантом проведена большая и комплексная экспериментальная работа, выводы диссертационной работы достоверны, логично следуют из полученных автором данных и подтверждены статистически.

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы:

1. Выявленный Вами парадоксальный эффект спермина, который, с одной стороны, стимулирует биопленкообразование через увеличение содержания ГПЛ, а с другой – повышает эффективность DMNP и рифампицина, является крайне интересным. Каков, на Ваш взгляд, молекулярный механизм этого сенсibiliзирующего действия? Является ли оно исключительно следствием снижения уровня полифосфатов, или можно предполагать влияние спермина на другие мишени, делающие клетку более уязвимой?
2. В «Перспективах дальнейшей разработки темы» Вы указываете на необходимость поиска других соединений, подавляющих активность алармонсинтетаз. Считаете ли Вы перспективным направлением поиск таких свойств среди «не-антибиотических»

