

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Инчаговой Ксении Сергеевны на тему «Влияние антибиотиков на систему «quorum sensing» LuxI/LuxR-типа у бактерий (на примере *Chromobacterium violaceum*)», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология

Проблема рационального применения антимикробных препаратов в связи с развитием тотальной лекарственной устойчивости микроорганизмов сегодня выглядит как никогда остро. В этой связи, чрезвычайно актуальными являются исследования, направленные на повышение эффективности традиционных антибиотиков, посредством открытия новых факторов, потенцирующих их действие.

Работа, выполненная К.С. Инчаговой, посвящена интенсивно развивающимся в последнее десятилетие исследованиям явления «quorum sensing» (QS) - плотностно-зависимой химической коммуникации у бактерий, с фокусом на установление взаимосвязей данного явления с действием антибиотиков различных классов. Поскольку показано, что у целого ряда микроорганизмов под контролем QS находится синтез факторов вирулентности и образование биопленок, такая система может стать перспективной мишенью для создания новых и повышения эффективности существующих антимикробных препаратов.

Методическая часть работы сомнений не вызывает, в ней исследованы эффекты воздействия антибиотиков различных классов на QS-систему при использовании преимущественно двух штаммов *Chromobacterium violaceum* с репортерной системой, включающей синтазу CviI и рецепторный белок CviR – функциональные аналоги системы LuxI/LuxR-типа, а также пары рекомбинантных биосенсоров *Escherichia coli*. В работе использованы современные микробиологические подходы, связанные с оценкой QS-модулирующей активности антибиотиков и/или различных химических соединений, в сочетании с адекватной статистической обработкой результатов подтверждающие достоверность полученных данных.

В результате проведенного исследования К.С. Инчаговой получен целый ряд интересных результатов, позволяющих предположить наличие у антибиотиков не только хорошо известных функций бактерицидного или бактериостатического эффекта, но также новой, информационно-коммуникационной составляющей действия на бактериальные клетки, реализуемой в субингибиторном диапазоне концентраций, что наиболее явно было продемонстрировано на примере действия антибиотиков класса пенициллинов. Убедительно показана связь QS-ингибирующего эффекта аминогликозидов с подавлением синтеза автоиндуктора N-гексаноил-L-ацилгомосеринлактона (C<sub>6</sub>-АГЛ) как у лабораторного штамма *C. violaceum*, так и у клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, у которых данный эффект был зарегистрирован при подавлении синтеза специфичного автоиндуктора N-бутирил-L-гомосерин лактона (C<sub>4</sub>-АГЛ). В качестве отдельного и заслуживающего внимания результата следует считать полученные К.С. Инчаговой данные об активированном угле, эффективно сорбирующем малые ауторегуляторные молекулы бактериального происхождения. Наконец, диссертантом представлены результаты экспериментов совместного действия амикацина, пирогаллола и/или кумарина, приводящего к формированию выраженного аддитивного или

«супераддитивного» ингибирующего эффекта в отношении QS-системы *C. violaceum*. Эти данные свидетельствуют о перспективности применения комбинаций традиционных антибиотиков (на примере аминогликозидов) и малых молекул растительного происхождения для подавления плотностно-зависимой химической коммуникации у микроорганизмов, использующих QS-систему для индукции своего патогенного потенциала. Таким образом, результаты полностью отражают поставленные основные задачи исследования, а выводы достоверны и подкреплены фактическим экспериментальным материалом.

Автореферат содержит некоторое (незначительное) количество грамматических и пунктуационных ошибок. Таблица 3 воспринимается достаточно тяжело и могла бы быть трансформирована в ряд последовательных гистограмм, обсуждение которых приведено ниже на стр. 16-17. Рис. 3 «Изоболографический анализ совместного воздействия комбинаций амикацина с активированным углем, пирогаллолом и кумарином на QS-зависимый биосинтез пигмента виолацеина в культуре *C. violaceum*...» не содержит подписей осей, при этом диссертант активно обсуждает ключевые значения концентраций антибиотика, сорбента и малых молекул с точностью до сотых долей.

Вышеперечисленные замечания не умаляют достоинства работы, выполненной К.С. Инчаговой на самом современном уровне. Достоверность результатов сомнений не вызывает, они опубликованы в трех статьях в ведущем отечественном журнале «Микробиология», индексируемом в международных базах данных «Web of Science» и «Scopus», а один из основных результатов запатентован. Безусловно, хочется пожелать диссертанту дальнейших публикаций в ведущих мировых научных журналах.

На основании автореферата диссертации и вышеизложенного считаю, что работа К.С. Инчаговой полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в редакции с изменениями, утверждёнными Постановлением Правительства Российской Федерации от 1 октября 2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения ей искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Грядунов Дмитрий Александрович  
главный научный сотрудник ИМБ РАН,  
заместитель директора ИМБ РАН по научной работе  
д.б.н. по специальности 03.01.03 - молекулярная биология

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН)  
119991 Российская Федерация, г. Москва, ул. Вавилова, д.32. [www.eimb.ru](http://www.eimb.ru)  
Тел. +7 (499) 135-2311. E-mail: [isinfo@eimb.ru](mailto:isinfo@eimb.ru), [grad@biochip.ru](mailto:grad@biochip.ru)

Подпись Д.А. Грядунова заверяю  
Ученый секретарь ИМБ РАН, к.в.н.



А.А. Бочаров