



федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный исследовательский центр эпидемиологии и  
микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России)

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18  
18.10.2021 № \_\_\_\_\_

Тел: 8 499-193-30-01  
Факс: 8 499-193-61-83

<http://www.gamaleya.org>  
E-mail: [info@gamaleya.org](mailto:info@gamaleya.org)

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Чернуха Марины Юрьевны на диссертационную работу Носовой Елены Юрьевны на тему «Генетическая и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Методы и алгоритм диагностики», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология

### Актуальность темы исследования

Проблема лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* является глобальной. Она обусловлена природной и приобретенной устойчивостью к антибактериальным препаратам, в результате формируются множественно-устойчивые штаммы микобактерий. В Российской Федерации, несмотря на стабилизацию в последние годы эпидемической ситуации по туберкулёзу, рост заболеваний туберкулезом, вызванных лекарственно-устойчивыми микобактериями является одной из ведущих причин, приводящих к снижению эффективности антибактериальной терапии или отсутствию эффективности проводимого лечения. Современный период характеризуется ростом доли пациентов с туберкулёзом, в первую очередь среди впервые выявленных больных, у которых были выявлены штаммы микобактерий с множественной и нередко с широкой лекарственной устойчивостью. В этой связи, необходимость быстрой и объективной оценки лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза к

антибактериальным препаратам для своевременного выявления опасных, в эпидемиологическом плане, больных, являющихся источником множественно-устойчивых эпидемиологически значимых штаммов *M.tuberculosis* и назначения адекватной химиотерапии является особенно актуальным. Ведущее значение в диагностике туберкулёза имеют результаты микробиологических исследований. Существующие, в настоящее время, молекулярно-генетические тест-системы и критерии оценки лекарственной чувствительности возбудителя бактериологическими методами, в том числе, для основных препаратов резервного ряда (фторхинолонов и инъекционных препаратов) недостаточно эффективны. Основываясь на современных знаниях о том, что развитие лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам является динамическим процессом, возрастает необходимость разработки молекулярных методов для определения максимально широкого спектра мутаций, совершенствования микробиологической диагностики туберкулёза с внедрением современных молекулярно-генетических технологий и бактериологических методов для быстрого и точного определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза.

Таким образом, все вышесказанное подтверждает, что актуальность диссертационной работы Носовой Елены Юрьевны, посвящённой изучению генотипической и фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам, а также совершенствованию микробиологической диагностики туберкулёза не вызывает сомнений.

### **Степень новизны, обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертации заключается в том, что Е.Ю. Носовой впервые установлена определяющая роль генетических детерминант устойчивости в генах *gyrA/gyrB* *M.tuberculosis* к фторхинолонам - офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину и в генах *rrs/eis* к инъекционным препаратам - канамицину,

амикацину и капреомицину с помощью разработанных молекулярно-генетических методик на основе ПЦР-SSCP и ПЦР-ПДРФ. В результате проведенных исследований получены новые данные о спектре и частоте встречаемости мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*, приводящих к различной степени устойчивости к офлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину. Установлена связь устойчивости возбудителя к инъекционным препаратам с мутациями в гене *rrs* и в промоторной области гена *eis* с устойчивостью только к канамицину, выявлены различия в степени устойчивости штаммов к инъекционным препаратам с мутациями в этих генах. Исследование автором чувствительности изолятов *M.tuberculosis* к основным препаратам первого ряда позволило установить наличие мутаций, детерминирующих разную степень устойчивости к рифампицину - в 89,9% изолятов высокая и умеренная устойчивость была ассоциирована с заменой S531L (79,7% изолятов) и с мутациями в 526 кодоне, шесть типов мутаций и три двойные связаны с «промежуточной» степенью устойчивости к препарату рифампицину (ген *rpoB*) и не установлены к изониазиду (97% изолятов с мутациями в генах *katG*, *ahpC* и *inhA* - высокая/умеренная степень устойчивости) и этамбутолу (88% изолятов с различными мутациями обуславливают «промежуточную» устойчивость). Определена высокая частота обнаружения штаммов с умеренной и высокой степенью устойчивости к рифампицину и изониазиду (штаммы с множественной лекарственной устойчивостью) опосредованная мутациями S531L в *rpoB* и S315T в *katG*.

Диссертантом научно обоснована необходимость включения в алгоритм лабораторной диагностики туберкулёза количественного определения лекарственной чувствительности возбудителя в комплексе с молекулярно-генетическим определением детерминант устойчивости для получения наиболее достоверной информации о характере и степени устойчивости возбудителя к ключевым препаратам основного (рифампицин, изониазид, этамбутол) и резервного рядов (фторхинолоны, инъекционные препараты).

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации научно обоснованы в результате проведенных исследований, чётко сформулированы и адекватны поставленной цели и задачам исследования.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Автором получена важная информация для решения теоретических вопросов клинической микробиологии: выявленные различия в степени устойчивости *M.tuberculosis* к основным препаратам первого и второго ряда, ассоциированной со спектром и частотой встречаемости мутаций, существенно дополняют фенотипическую характеристику устойчивых штаммов и обосновывают причины несоответствия в бактериологическом и молекулярно-генетическом определении лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам. С использованием разработанных молекулярно-генетических методов и секвенирования установлены клинически значимые типы мутаций и их сочетания в генах *gyrA/gyrB* и *rrs/eis*, приводящие к развитию устойчивости возбудителя туберкулёза к основным препаратам резервного ряда. Применение разработанных методов позволило увеличить спектр анализируемых мутаций и повысить надёжность получаемых результатов выявления генетических детерминант устойчивости *M.tuberculosis* к фторхинолонам, аминогликозидам и капреомицину.

Важное прикладное значение имеют сведения, касающиеся ассоциации мутаций с уровнем устойчивости *M.tuberculosis* к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, фторхинолонам и инъекционным препаратам, характеризующие более точно устойчивость возбудителя по сравнению с результатами в Bactec MGIT 960. Тестирование лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к моксифлоксацину при «критической концентрации» 0,25 мкг/мл в Bactec MGIT 960 позволяет увеличить корреляцию с молекулярно-генетическим определением чувствительности к препарату и получать адекватные результаты исследования. Автором определена диагностическая эффективность молекулярных технологий при исследовании операционного материала от пациентов без выделения

бактерий для адекватного и своевременного назначения химиотерапии в послеоперационный период.

Практическая значимость работы определяется разработкой алгоритма комплексной лабораторной диагностики качественной и количественной оценки лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза, с включением современных молекулярно-генетических технологий и бактериологических методов. Применение разработанного автором диссертации алгоритма для диагностики туберкулёза повышает достоверность результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам, сокращает время получения результатов и служит основанием для назначения адекватной химиотерапии.

Методические разработки по лабораторной диагностике туберкулёза положены в основу методических рекомендаций утверждённых Департаментом здравоохранения города Москвы: «Определение лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* с помощью биочипов» (№ 42 от 2008 г. - утверждены 29.09.2008 г.), «Алгоритм ускоренной микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулёза» (№ 53 от 2018 г. - утверждены 15.05.2018 г.).

### **Достоверность и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием комплекса современных, воспроизводимых молекулярно-генетических и бактериологических методов, соответствующих поставленной цели и задачам исследования; проведением значительного объёма выборки проб ДНК (3067), выделенных из 1516 клинических изолятов *M.tuberculosis* и 1551 проб респираторного и резекционного материала лёгких, а также большим объёмом проведённых микроскопических, бактериологических и молекулярно-генетических исследований. Проанализированы результаты молекулярно-генетических и бактериологических исследований биоматериалов от 2657

пациентов с различными формами туберкулёза и больных с подозрением на туберкулёз. Полученные данные обработаны с помощью современных статистических методов.

Материалы исследования доложены на 10 международных, всероссийских и региональных конференциях. Результаты диссертационного исследования отражены в опубликованных 41 печатной работе, в том числе в 21 статье в рецензируемых изданиях, в 1 коллективной монографии, 2 методических рекомендациях. Получено 4 патента на изобретение РФ.

### **Оценка содержания, завершённости и оформление диссертации**

Диссертация оформлена традиционным образом, изложена на 311 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, отдельно выделенных разделов практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, а также списка литературы, включающего 39 отечественных и 327 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 58 таблицами, 14 рисунками.

**Во Введении** четко и конкретно изложены актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цель и задачи исследования, представлены основные положения о научной новизне, теоретическом и практическом значении полученных результатов, включены разделы методология и методы исследования, объекты исследования, бактериологические методы исследования, молекулярно-генетические методы исследования, статистическая обработка и программное обеспечение, личное участие автора, приведены основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы, степень достоверности и апробация результатов исследования. Целью исследования было разработать алгоритм качественного и количественного определения лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза к основным и резервным препаратам с использованием

модифицированных методик, современных молекулярно-генетических и бактериологических технологий и изучить спектр генетических детерминант множественной и широкой лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. Для достижения указанной цели автор поставил 6 задач, решение которых излагает в 3 главах собственных исследований.

«Обзор литературы» изложен в Главе I, на 46 страницах машинописного текста. Представляет подробный анализ работ отечественных и зарубежных исследователей, посвященных особенностям лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза и механизмам её формирования, природной устойчивости и приобретённой лекарственной устойчивости, бактериологическим методам определения лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам, молекулярно-генетическим методам и технологиям для определения генетических детерминант устойчивости *M.tuberculosis*. Приведены данные о том, что основным фактором естественной устойчивости микобактерий ко многим гидрофобным антибиотикам (макролиды, рифампицин, тетрациклин, фторхинолоны) является липидный слой микобактериальной клеточной стенки. Рассмотрены специализированные механизмы природной устойчивости *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Приведены данные о генах, вовлечённых в формирование приобретённой лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к различным антибактериальным препаратам. Общим механизмом развития устойчивости *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам и антибактериальным препаратам является изменение лекарственной мишени в результате появления мутаций в кодирующих их генах. Рассмотрены молекулярно-генетические механизмы устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, фторхинолонам, к аминогликозидам и капреомицину, а также бактериологические методы определения чувствительности микобактерий. Представлены методы электрофоретической детекции мутаций, основанные на регистрации различий в электрофоретической подвижности анализируемого участка ДНК в сравнении с эталонной последовательностью (дикий тип), возникающих вследствие наличия мутаций. Методы гибридизационного анализа обнаружения мутаций

представлены гетерогенной группой и в настоящее время их наиболее широко используют в диагностике туберкулёза. Особое внимание автор уделил современным тест-системам «Xpert MTB/RIF», «GenoType MTBDRplus» и «GenoTypeMTBDRsl», «ТБ-БИОЧИП-1», а затем и «ТБ-БИОЧИП-2», предназначенным для быстрого определения *M.tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью к фторхинолонам (за 48 часов). Анализируя имеющиеся данные литературы, диссертант логично подводит к необходимости анализа лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам с помощью разработанных современных молекулярно-генетических технологий, их возможности быстро и максимально точно определять генетические детерминанты устойчивости возбудителя, а также разработке алгоритма ускоренной лабораторной диагностики с использованием наиболее эффективных современных бактериологических методов и молекулярно-генетических тест-систем в рамках централизованной бактериологической лаборатории.

**«Результаты собственных исследований»** представлены 3 главами.

**В главе 2** представлены результаты исследования, касающиеся возможности применения различных молекулярно-генетических методов в диагностике лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Установлено, что тест-система «ТБ-БИОЧИП-2» позволяет эффективно выявлять ДНК *M.tuberculosis* в диагностическом материале, обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в определении генетических детерминант устойчивости как в клиническом материале (83,9% и 97,3% соответственно), так и в изолятах (87,1% и 97,3%). Разработана методика быстрой (в течении 2 дней) молекулярно-генетической диагностики на основе метода ПЦР-SSCP «косвенного» определения генетических детерминант устойчивости МБТ к ФХ в гене *gyrA* в диагностическом материале (мокрота) и культурах возбудителя. На разработанный способ диагностики получен патент на изобретение РФ № 2343197 от 10.01.2009 г. Установлено, что разработанная «А-SSCP» обладает 85,3% чувствительностью при детекции ДНК *M.tuberculosis* в мокроте и 100% в культуре, 100% чувствительностью при выявлении мутаций в ДНК *M.tuberculosis*, выделенной как из мокроты, так и культур. Методика за счёт своей простоты и

дешевизны может применяться в качестве скрининг-метода наличие мутаций в исследуемом гене *gyrA*, с последующим установлением типа нуклеотидной замены с помощью секвенирования, поэтому является перспективной для быстрого выявления мутаций как в лабораторной практике, так и в фундаментальных исследованиях. Определение роли гена *eis* в развитии лекарственной устойчивости *M.tuberculosis* к канамицину показало, что разработанная методика на основе ПЦР-SSCP позволяет эффективно проводить «косвенное» определение генетических детерминант устойчивости к Km в культурах *M.tuberculosis*, что подтверждено секвенированием. Установлено, что «ТБ-ТЕСТ» обладает сопоставимой чувствительностью с «ТБ-БИОЧИП-1» и «ТБ-БИОЧИП-2» при детекции ДНК *M.tuberculosis* в клиническом материале и достоверно ( $p < 0,001$ ) меньшей (на 17,8%) при определении генотипа лекарственной чувствительности. При сопоставлении результатов определения лекарственной чувствительности бактериологическими методами с идентификацией генетических детерминант устойчивости *M.tuberculosis* в диагностическом материале, тест-система «ТБ-ТЕСТ» показала высокую чувствительность, специфичность.

**Глава 3** посвящена изучению эффективности молекулярно-генетических технологий и оптимизации их применения в лабораторной диагностике туберкулёза. На современном этапе для практического применения используются различные тест-системы, но особое внимание заслуживают три молекулярно-генетических метода, предназначенные для детекции большинства наиболее распространённых мутаций в генах-мишенях действия препаратов: катриджная технология на основе ПЦР-РВ («Xpert MTB/RIF»), тест-системы гибридизационного анализа на стрипах («Genotype MTBDRplus», «GenoType MTBDRsl») и биочипах («ТБ-БИОЧИП-1», «ТБ-БИОЧИП-2» и «ТБ-ТЕСТ»). Продемонстрирована эффективность применения тест-систем «Xpert MTB/RIF», «ТБ-БИОЧИП-1» и «GenoType MTBDRplus» для исследований респираторного материала пациентов: выявление ДНК МБТ в мокроте и бронхиальных смывах с помощью молекулярно-генетических технологий; определение вариантов генетических детерминант устойчивости *M.tuberculosis* к рифампицину и/или

изониазиду в образцах мокроты и бронхиальных смывов. Подтверждена эффективность тест-систем «ТБ-БИОЧИП-2» и «GenoType MTBDRsl» при исследовании респираторного материала. «ТБ-БИОЧИП-2» предназначена для определения генетических детерминант устойчивости МБТ только к ФХ непосредственно в диагностическом материале (независимо от результатов люминесцентной микроскопии) и культурах. Напротив, тест-система «GenoType MTBDRsl», позволяет определять мутации, связанные с устойчивостью не только к ФХ, но и АГ и Emb, однако рекомендована ВОЗ только для образцов мокроты с положительной микроскопией и культур. Установлено что тест-система «ТБ-БИОЧИП-2» как и «ТБ-БИОЧИП-1» являются наиболее эффективными для ускоренной лабораторной диагностики туберкулёза. С помощью биочипов можно охарактеризовать большинство мутаций, включая редкие (определять тип мутаций), что даёт дополнительную информацию при изучении эпидемиологии туберкулёза. Показана эффективность молекулярно-генетических методов при исследовании операционного материал. Частота выявления возбудителя туберкулёза в операционном материале больных туберкулёзом с помощью молекулярно-генетических методов в 8,5 раз выше по сравнению с бактериологическим методом. Таким образом, на основании полученных данных в алгоритм ускоренной диагностики туберкулёза были включены, как наиболее эффективные, молекулярно-генетические тест-системы «АмплиТуб-РВ», «Хpert MTB/RIF», «ТБ-БИОЧИП-1», «ТБ-БИОЧИП-2».

**Глава 4** посвящена результатам оценки лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам молекулярно-генетическим методом «ТБ-ТЕСТ» и бактериологическими методами. Разработан алгоритм ускоренной микробиологической лабораторной диагностики туберкулёза. Диссертант сопоставил результаты молекулярно-генетического и бактериологического определения лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к рифампицину, изониазиду, этамбутолу, к препаратам группы фторхинолонов, к аминогликозидам и капреомицину. Из полученных результатов исследования следует, что определение лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к основным препаратам первого и второго ряда с использованием Bactec MGIT 960

недостаточно для получения более точной и достоверной информации о фенотипических свойствах возбудителя туберкулёза. Проводимые исследования лекарственной чувствительности по рекомендуемым критическим концентрациям препаратов, прежде всего, необходимы для эпидемиологического скрининга лекарственной устойчивости с целью установления изменений в микобактериальной популяции, дифференцирующих её от *M.tuberculosis* 186 «дикого» типа. В практической фтизиатрии из-за ограниченного количества антибактериальных препаратов, применяющихся для лечения туберкулёза, вызванного штаммами с широкой лекарственной устойчивостью, особое значение приобретает информация о тех препаратах, которые возможно было бы использовать в противотуберкулёзной терапии при выявлении штаммов с «промежуточной» и низкой степенью устойчивости. Приведенные автором результаты подтверждают необходимость использования метода микроразведений с использованием Sensititre MycoTB и молекулярно-генетического метода с определением генетических детерминант устойчивости «ТБ-ТЕСТ» для получения более достоверных данных о характере и степени устойчивости возбудителя, что поможет фтизиатрам в выборе оптимальной для пациента химиотерапии. Автором были представлены результаты распределения значений МИК рифампицина для чувствительных и устойчивых штаммов *M.tuberculosis* с мутациями в гене *rpoB*; изониазида для штаммов с мутациями в генах *katG, inhA, ahpC*; этамбутола для штаммов с мутациями в гене *embB*; офлоксацина для штаммов с мутациями в генах *gyrA/gyrB*; моксифлоксацина для штаммов с мутациями в генах *gyrA/gyrB*; канамицина и амикацина для штаммов с мутациями в генах *rrs* и *eis*.

В результате исследования автором установлено, что совпадение результатов между тремя методами составило около 94,0% с учётом штаммов, входящих в «промежуточную» область чувствительности/устойчивости («условное совпадение»). Включение в алгоритм лабораторной диагностики туберкулёза микробиологического теста Sensititre MycoTB вместе с тест-системой «ТБ-ТЕСТ», позволит количественно охарактеризовать штаммы (уровень чувствительности/устойчивости к широкому спектру антибактериальных

препаратов) для дифференцированного выбора препаратов и оптимизации проводимого лечения. В результате проведенных исследований разработан алгоритм ускоренной микробиологической лабораторной диагностики туберкулёза. Алгоритм включает проведение бактериологических и молекулярно-генетических исследований из единой порции обработанного осадка диагностического материала.

В главе **заключение** диссертации автор обобщает представленные научные данные, демонстрирует обоснованность полученных выводов и заключений.

**Выводы**, сформулированные диссертантом, соответствуют задачам исследования и являются логическим завершением анализа результатов, полученных в диссертационной работе. Автором на основании полученных данных представлены **практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.**

**Автореферат** диссертационной работы Е.Ю.Носовой полноценно отражает содержание диссертационной работы.

### **Соответствие специальности**

Диссертационная работа, выполненная Носовой Е.Ю., по тематике, методам исследования, научным положениям и выводам соответствует паспорту специальности 1.5.11. – микробиология (медицинские науки) со следующими областями исследований: пункты 2 «Выделение, культивирование, идентификация микроорганизмов», 3 «Морфология, физиология, биохимия и генетика микроорганизмов» и 4 «Исследование микроорганизмов на популяционном уровне».

## Замечания по диссертационной работе

В диссертации встречаются единичные некорректные формулировки. Принципиальных замечаний нет. Вопрос: были ли во время проведенных исследований выделены эпидемически значимые штаммы *M.tuberculosis* для Российской Федерации и какие мутации, характеризующие лекарственную устойчивость возбудителей туберкулёза, наиболее распространены среди этих штаммов?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Елены Юрьевны Носовой на тему «Генетическая и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Методы и алгоритм диагностики» является законченным научным трудом, в котором автором решена научно-практическая проблема по изучению расширенного спектра генетических детерминант множественной и широкой лекарственной устойчивости МБТ, оптимизации генодиагностики лекарственной чувствительности МБТ к основным препаратам первого и второго ряда и разработке алгоритма ускоренной лабораторной диагностики туберкулёза с применением современных бактериологических методов и молекулярно-генетических технологий для адекватного определения лекарственной чувствительности.

Диссертационная работа Елены Юрьевны Носовой на тему «Генетическая и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Методы и алгоритм диагностики», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объёму проведенных исследований соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г.(с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, № 1024 от

28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, №426 от 20.03.2021 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор Носова Елена Юрьевна заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология.

### Официальный оппонент

Руководитель лаборатории молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России)

Адрес: 123098, г.Москва, ул.Гамалеи, дом 18  
тел.: 8 (499) 193-30-01

e-mail: [chernukha08@mail.ru](mailto:chernukha08@mail.ru), [chernukha@gamaleya.org](mailto:chernukha@gamaleya.org)

доктор медицинских наук



Чернуха Марина Юрьевна

18.10.2021

Подпись Чернуха Марины Юрьевны заверяю

Учёный секретарь  
НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи  
Минздрава России  
кандидат биологических наук



Кожевникова Людмила Кондратьевна