

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Носовой Елены Юрьевны на тему «Генетическая и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Методы и алгоритм диагностики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология

Сегодня в условиях продолжающегося нарастания лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза к антибактериальным препаратам, повсеместного распространения штаммов с множественной и широкой устойчивостью, быстрая и точная диагностика лекарственной чувствительности *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам является актуальной задачей. Однако, к настоящему времени, остаются недостаточно изучены механизмы резистентности возбудителя туберкулёза к фторхинолонам и инъекционным препаратам, связанные с появлением новых мутаций в генах-мишенях; фенотипические характеристики штаммов с новыми генетическими признаками. В этой связи, комплексное изучение лекарственно-устойчивых штаммов *M.tuberculosis* с использованием молекулярно-генетических и бактериологических методов, разработка и внедрение молекулярных методов, охватывающих максимально широкий спектр детерминант резистентности, совершенствование микробиологической диагностики лекарственной чувствительности возбудителя туберкулёза является актуальным, поскольку направлена на решение задач, имеющих большое научное и прикладное значение для микробиологии и фтизиатрии.

Вышесказанное определяет актуальность диссертационной работы Носовой Е.Ю., целью которой явилось 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 *Mycobacterium tuberculosis*.

Научная новизна диссертационной работы заключается в установлении определяющей роли мутаций в двух генах *gyrA* и *gyrB*, детерминирующих устойчивость к группе фторхинолонов и в генах *rrs* и *eis* к инъекционным препаратам (канамицину, амикацину и капреомицину). Автором разработаны модифицированные молекулярно-генетические методики, позволяющие увеличить пул генетических детерминант

устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам. Определены варианты и частота встречаемости мутаций, ассоциированных с разной степенью устойчивости к основным препаратам первого и второго ряда. Доказана необходимость включения в алгоритм лабораторной диагностики туберкулёза количественного определения лекарственной чувствительности возбудителя, наряду с молекулярно-генетическим определением генетических детерминант устойчивости, для получения наиболее достоверной информации о характере и степени устойчивости возбудителя к ключевым препаратам основного ряда (рифампицин, изониазид, этамбутол) и резервного ряда (фторхинолоны, инъекционные препараты).

Диссертационная работа имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Полученные автором новые данные о механизмах формирования генотипической и фенотипической устойчивости возбудителя туберкулёза к ведущим химиопрепаратам в лечении заболевания вошли в курс лекций на профильных кафедрах профессионального образования. В Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболensk» депонированы 10 штаммов *M.tuberculosis* с различными типами генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости, выделенные из биологического материала больных туберкулёзом, которые могут быть использованы в качестве контрольных тест-штаммов при проведении фенотипических и молекулярно-генетических исследований в научных учреждениях и микробиологических лабораторий фтизиатрического профиля.

Результаты диссертационной работы доложены на 10 международных, всероссийских и региональных конференциях, изложены в 41 печатной работе, среди которых 21 статья в рецензируемых изданиях, в одной коллективной монографии, опубликованы 2 методических рекомендаций, получено 4 патента на изобретение РФ.

Автореферат оформлен с соблюдением общепринятых требований и содержит основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Заключение

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 проведённых

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 учёных 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.

Заведующий кафедрой фтизиопульмонологии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования "Северный государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской
Федерации

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
6.10.2021


Марьяндышев Андрей Олегович

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Северный государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской
Федерации (ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России)

Адрес: 163031, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51 тел.: (8182)28-57-91, факс:
(8182)28-65-95 e-mail: info@nsmu.ru

Подпись д.м.н., профессора, чл.-корр.РАН А.О. Марьяндышева заверяю

начальник отдела кадров Зина Л.Б. Зина
07.10.2021

