

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Вязовой Анны Александровны на тему: «Генетическая структура популяции и множественная лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ), а в последние годы и с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) возбудителя, представляет собой серьезную угрозу здоровью населения. Недостаточная эффективность лечения приводит к прогрессированию туберкулезного процесса, стойкому бактериовыделению, нередко – летальному исходу. Именно поэтому распространение МЛУ-штаммов возбудителя в человеческой популяции представляет особую опасность. Несмотря на прогресс в изучении генетических основ формирования МЛУ (т.е. одновременной устойчивости возбудителя к рифампицину и изониазиду, нередко в сочетании с другими антимикробными препаратами), остаются неясными механизмы устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к одному из наиболее эффективных новых противотуберкулезных препаратов – бедаквилину, рекомендуемому для лечения МЛУ-ТБ.

В этой связи, диссертационная работа А.А. Вязовой, целью которой было изучение генетического разнообразия, мутаций устойчивости к противотуберкулезным препаратам и распространенности генотипов, ассоциированных с первичной множественной лекарственной устойчивостью штаммов, в популяции *M. tuberculosis* с использованием единого комплекса молекулярно-генетических методов исследования является актуальной и представляет значительный научный и практический интерес.

Научная новизна диссертационной работы А.А. Вязовой заключается в том, что впервые проведенный масштабный молекулярно-генетический мониторинг *M. tuberculosis* в Северо-Западном федеральном округе выявил неравномерность распределения различных генотипов и увеличение доли штаммов генотипа Beijing с первичной множественной лекарственной устойчивостью в популяции возбудителя. Выявлены ассоциированные с МЛУ кластеры, включающие 1065-32

Central Asian/Russian Beijing, 1071-32 древней сублинии Beijing и SIT262/Ural, что указывает на наличие их потенциальной эпидемической опасности. Автором получены новые данные, расширяющие современные представления о спектре мутаций устойчивости бедаквилину в генах *mmpR5* (Rv0678) и *atpE* (Rv1305) у штаммов *M. tuberculosis* генотипа Beijing, что открывает перспективы более рационального использования этого нового препарата в лечении МЛУ-ТБ. Депонирование полногеномных последовательностей 43 серийных изолятов *M. tuberculosis*, леченных бедаквилином, и спוליгопрофилей в базах данных способствует совершенствованию мониторинга глобальной и региональных популяций возбудителя туберкулеза.

Несомненно, работа имеет большую научную и практическую значимость. Разработанные и запатентованные автором эффективные и быстрые методы идентификации генотипов Central Asian/Russian (включая субтип CAO), а также установление принадлежности штаммов к современным и древним филогенетическим сублиниям и кластерам генотипа Beijing *M. tuberculosis*, являются важными достижениями, поскольку способствуют расширению научных знаний о биологии и эволюции возбудителя туберкулеза. Неслучайно полученные автором новые данные о генетическом полиморфизме возбудителя туберкулеза вошли в курс лекций на профильных кафедрах профессионального образования.

Результаты диссертационной работы доложены на 28 научных международных и всероссийских конференций, изложены в 59 печатных работах, среди которых 34 статьи в рецензируемых изданиях, получено 4 патента на изобретение РФ.

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

Заключение

Диссертационная работа Вязовой Анны Александровны на тему: «Генетическая структура популяции и множественная лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*», представленная на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология, является завершённым научным трудом, и по актуальности, новизне и практической значимости полностью отвечает требованиям пунктов 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства

Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в соответствии с Постановлениями Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 26.05.2020 № 751, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук, а ее автор, Вязовая Анна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических 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 (Адрес: 163031, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; тел. (88182) 655564; e-mail: maryandyshhev@mail.ru)

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН


Марьяндышев Андрей Олегович

Подпись Марьяндышева А.О. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северный государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Адрес: 163031, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51; тел. (8182) 28-57-91; e-mail: info@nsmu.ru)

кандидат медицинских наук, доцент

«8» сентября 2023 г.




Е.Г. Бондаренко