

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 остается серьезной проблемой здравоохранения как во всем мире, так и в Российской Федерации. В 2020 году по оценке Всемирной Организации Здравоохранения около 10 миллионов человек в мире были больны туберкулезом, основным возбудителем которого является *Mycobacterium tuberculosis*. При этом все более широкое распространение получают штаммы *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), резистентные к наиболее эффективным препаратам первого ряда (рифампицин и изониазид). Разработка и внедрение в схемы лечения новых препаратов, например, бедаквила также требует контроля лекарственной чувствительности микроорганизма и комплексного изучения всего спектра генетически детерминированной резистентности к широкому ряду противотуберкулезных препаратов. При этом важным инструментом эпидемиологического мониторинга популяций возбудителя является генотипирование для выявления эпидемиологически значимых штаммов *M. tuberculosis*, ассоциированных с МЛУ и высокой трансмиссивностью. В этой связи, диссертационная работа Вязовой А.А., посвященная изучению генетического разнообразия, генетических детерминант устойчивости к противотуберкулезным препаратам и распространенности генотипов, ассоциированных с первичной МЛУ штаммов в популяции *M. tuberculosis* на Северо-Западе России, является своевременной, актуальной и важной.

Диссертационная работа Вязовой А.А. обладает несомненной научной новизной, теоретической и практической значимостью. Результаты исследования вносят весомый вклад в понимание распространенности штаммов различных генотипов и кластеров в популяции *M. tuberculosis* в Северо-Западном федеральном округе России. Проведенный автором молекулярно-генетический мониторинг *M. tuberculosis* выявил увеличение доли штаммов семейства Beijing с первичной МЛУ, включая преобладающие генотипы B0/W148 и Central Asian/Russian современной сублинии Beijing, что может являться важным фактором при разработке стратегий контроля, лечения и профилактики

туберкулеза. Впервые выявленная ассоциация МЛУ с принадлежностью штаммов *M. tuberculosis* к кластерам - 1065-32 Central Asian/Russian, 1071-32 древней сублинии Beijing, SIT262/Ural требует дальнейших исследований для оценки клинической и эпидемиологической значимости и мониторинга данных вариантов возбудителя.

Важным практическим результатом исследования является разработка ускоренных способов идентификации актуальных генотипов *M. tuberculosis*, таких как кластер 94-32 и субтип CAO Central Asian/Russian Beijing, современной и древней филогенетических сублиний и кластера 1071-32 древней сублинии генотипа Beijing *M. tuberculosis* на основе метода ПЦР. С использованием разработанных способов и классических методов (сполиготипирование и MIRU-VNTR-типирование) определения генетических линий, семейств и кластеров автором предложен эффективный алгоритм ускоренного генотипирования объемных выборок штаммов при популяционных исследованиях *M. tuberculosis*. Анализ полногеномных последовательностей (депонированы в международный банк данных GenBank NCBI) 43 серийных изолятов *M. tuberculosis*, выделенных от 11 леченных бедаквилином больных МЛУ-ТБ, позволил выявить новые для Российской Федерации данные о мутациях устойчивости к бедаквилину в генах *mmpR5* (*Rv0678*) и *atpE* (*Rv1305*). Новые для российских штаммов профили сполиготипирования *M. tuberculosis* депонированы в международную базу данных SITVIT2. Созданы электронные информационные базы данных, содержащие сполигопрофили штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих на Северо-Западе России, в частности в Республике Коми, которые могут применяться для изучения региональных особенностей и глобального разнообразия популяций возбудителя инфекции.

Результаты диссертации А.А. Вязовой уже внедрены в работу бактериологической лаборатории ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России и нашли отражение в лекционных материалах в образовательных учреждениях - «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ и «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова».

Обоснованность и достоверность полученных автором результатов не вызывают сомнения и подтверждается большим объемом исследований, применением комплекса современных методов, включая полногеномное секвенирование. Анализ данных молекулярно-генетических исследований (сполиготипирования и MIRU-VNTR-типирования) проводился с помощью международных онлайн-баз данных. Результаты

диссертационной работы Вязовой А.А. представлены и обсуждены на 28 научных и научно-практических мероприятиях международного и всероссийского уровней.

Автореферат написан с соблюдением современных требований к оформлению и в полной мере отражает основные результаты исследования, включает в себя список из 59 печатных работ, из них 34 статьи в рецензируемых изданиях, четыре патента на изобретение, опубликованных по теме диссертации. Выводы работы и основные положения, выносимые на защиту научно-обоснованы, в полной мере соответствуют поставленной цели исследования и его задачам.

В процессе ознакомления с авторефератом возник вопрос:

Принимая во внимание, что «В гетерогенной популяции *M. tuberculosis* на территориях Северо-Запада России преобладают штаммы Восточно-Азиатской (L2) и Евро-Американской (L4) филогенетических линий», было бы интересно узнать мнение автора об обнаружении пусть и единичных штаммов других филогенетических линий и возможных путях их проникновения в Россию.

Сформулированная Вязовой А.А. цель масштабного и глубокого исследования полностью достигнута и высказанный комментарий ни в малейшей степени не влияют на превосходную оценку данной работы.

Заключение

Анализ автореферата позволил сделать вывод, что диссертационная работа Вязовой Анны Александровны на тему: «Генетическая структура популяции и множественная лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis*», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.11 – микробиология, является законченным научным трудом и содержит решение научной задачи крайне актуальной для фундаментальной микобактериологии и ее приложений в части контроля туберкулеза - изучения структуры популяции возбудителя туберкулеза и ее патобиологических свойств на основе системного подхода и единой методологии для анализа репрезентативных и географически разнообразных коллекций штаммов. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Вязовой Анны Александровны 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.

«18» сентября 2023 г.

Ст. научный сотрудник Лаборатории биологических микрочипов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук. ИМБ РАН.
(119991, Москва, ул. Вавилова, 32.; тел.: 8(499)135-1177; e-mail: mvm@biochip.ru)



доктор биологических наук

Михайлович Владимир Михайлович

Подпись ст.н.с. Михайловича Владимира Михайловича удостоверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук. ИМБ РАН.
(119991, Москва, ул. Вавилова, 32.; тел.: 8(499)135-23-11; e-mail: isinfo@eimb.ru)

кандидат ветеринарных наук



Бочаров Александр Анатольевич