

## ОТЗЫВ

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

В последнее десятилетие в Российской Федерации наблюдается рост доли больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя и пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Новые молекулярно-генетические технологии исследований дают возможность не только изучить разнообразие структуры популяций *Mycobacterium tuberculosis*, но и оценить клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза, вызываемого наиболее агрессивными МЛУ-штаммами различных генотипов возбудителя у различных групп населения. Однако данных о структуре и динамике популяции микобактерий туберкулеза, как первичного материала для подобных исследований, в регионах Российской Федерации явно недостаточно.

Учитывая изложенное, не вызывает сомнения актуальность диссертационной работы 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.

В исследование были включены 828 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом в восьми регионах Северо-Запада России. Для характеристики популяции *M. tuberculosis* автор использовала единый оптимизированный ею комплекс современных методов исследования, основанных на ПЦР, и полногеномное секвенирование. Исследование штаммов *M. tuberculosis* включало анализ чувствительности к антибиотикам, поиск мутаций в генах, ассоциированных с множественной лекарственной

устойчивостью, определение принадлежности к определенным генотипам, сполиготипам, кластерам, филогенетическим семействам и линиям.

Большой объем и объективная оценка результатов исследований с использованием методов статистики позволили автору сделать выводы, не подлежащие сомнению и определяющие качественно новый уровень знаний об изменчивости биологических свойств *M. tuberculosis* как вида в условиях широкого распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

Молекулярно-генетический мониторинг впервые выявил неравномерность распределения генотипов *M. tuberculosis* и нарастание доли штаммов генотипа Beijing с первичной множественной лекарственной устойчивостью в субъектах Северо-Западного федерального округа. Показано, что в структуре изученной популяции *M. tuberculosis* доминируют штаммы современной сублинии генетического семейства Beijing, принадлежащие к генотипам B0/W148 и Central Asian/Russian (субтип CAO, впервые выявленный на территориях Северо-Запада России). Установлены связи между первичной множественной лекарственной устойчивостью, ассоциированной с определенным спектром мутаций, и принадлежностью штаммов *M. tuberculosis* к различным генотипам, что позволяет оценить клиническую и эпидемиологическую значимость возбудителя. Выявленная высокая доля штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, принадлежащих к кластеру 100-32 B0/W148, среди больных туберкулезом трудоспособного возраста (в т.ч. ВИЧ-позитивных), свидетельствует об эпидемическом характере распространения и клинической значимости данного генотипа *M. tuberculosis* на территориях Северо-Запада России с высокой плотностью населения.

Впервые в популяции *M. tuberculosis* на Северо-Западе России выявлены ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью кластеры 1065-32 Central Asian/Russian, 1071-32 древней сублинии Beijing и SIT262/Ural, представляющие потенциальную эпидемическую опасность. Предложенный автором алгоритм генотипирования штаммов *M. tuberculosis*,

включающий разработанные способы быстрого выявления основных генотипов и кластеров современной и древней сублиний *M. tuberculosis* Beijing может быть применен для слежения за циркуляцией штаммов определенных генотипов и характеристики пространственно-временной структуры популяции *M. tuberculosis*. Полученные новые для Российской Федерации данные о мутациях в генах *mmpR5* (Rv0678) и *atpE* (Rv1305) несомненно расширяют современные представления о механизмах устойчивости *M. tuberculosis* к бедаквилину. Созданы электронные информационные базы данных, содержащие споллигопрофили штаммов *M. tuberculosis* на Северо-Западе России, которые могут применяться для изучения региональных особенностей и глобального разнообразия популяций возбудителя туберкулеза. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность бактериологической лаборатории ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Ознакомление с авторефератом позволяет сделать заключение, что работа Вязовой А.А. соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук. Замечания по автореферату отсутствуют.

### **Заключение**

Таким образом, 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 завершённой научно-квалификационной работой и содержит решение научной задачи – получение новых знаний о штаммах *M. tuberculosis* циркулирующих на территории северо-запада Российской Федерации, с учетом критериев оценки генетической структуры и характеристики лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. 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.

Директор Федерального бюджетного учреждения науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, ул. Мира, д. 7; тел. (3812) 65-16-33; e-mail: rickettsia@mail.ru)

Д-р мед. наук, профессор

Рудаков Николай Викторович

Подпись Рудакова Н.В. заверяю:

Ведущий специалист по кадрам Федерального бюджетного учреждения науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (644080, Россия, г. Омск, ул. Мира, д. 7; тел. (3812) 65-16-33; e-mail: mail@oniipi.org)

12.09.2023г

Соляртвовская Олеся Александровна

