

## 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

Несмотря на положительную динамику снижения важнейших эпидемиологических показателей по туберкулезу – заболеваемости, распространенности, смертности, Российская Федерация остается в перечне стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя не только за счет больных с рецидивами туберкулеза, но и впервые выявленных больных, первично инфицированных МЛУ-штаммами *Mycobacterium tuberculosis*. Это определяет актуальность, значительный научный и практический интерес диссертационной работы А.А. Вязовой, посвященной изучению 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.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы не вызывают сомнения. Автором впервые проведен масштабный молекулярно-генетический мониторинг *M. tuberculosis*, который выявил увеличение 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 (включая 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. 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. На основе ПЦР разработаны и защищены патентами на изобретение способы идентификации генотипа Central Asian/Russian, субтипа CAO Central Asian/Russian Beijing, принадлежности штаммов к современной и древней филогенетическим сублиниям и к кластеру 1071-32 древней сублинии генотипа Beijing *M. tuberculosis*. Получены новые для Российской Федерации данные о мутациях устойчивости к бедаквилину в генах *mmpR5* (Rv0678) и *atpE* (Rv1305) у штаммов *M. tuberculosis*, что, несомненно, расширяет современные представления о спектре генов резистентности возбудителя. Полногеномные последовательности 43 серийных изолятов *M. tuberculosis* 11 больных МЛУ-ТБ, леченных бедаквилином, депонированы в международном банке данных GenBank: NCBI Sequence Read Archive (project number PRJNA525341, PRJNA635788). Новые профили сполиготипирования *M. tuberculosis*, ранее неизвестные в России и за ее пределами, были депонированы в международную базу данных SITVIT2 (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT2/>). Созданы электронные информационные базы данных, содержащие сполигографы штаммов *M. tuberculosis* штаммов, циркулирующих на Северо-Западе России, в частности в Республике Коми, которые могут применяться для изучения региональных особенностей и глобального разнообразия популяций возбудителя туберкулеза.

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. Замечаний по автореферату нет.

### **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 завершенной научно-



квалификационной работой. 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.

Заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения "Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза" Министерства здравоохранения Российской Федерации (630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81А; тел. (383) 203-83-58; e-mail: yshschwartz@mail.ru)

доктор медицинских наук

Шварц Яков Шмульевич

« 08 » сентября 2023 г.

Подпись Шварца Я.Ш. заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения "Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза" Министерства здравоохранения Российской Федерации (630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81А; тел. (383) 203-83-58; e-mail: info@nsk-niit.ru)

кандидат биологических наук

Турсунова Наталья Владимировна

