

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России)**

Место нахождения: 191036, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4
ИНН 7815022288
телефон: _____

исходящий номер 01-16/584 от «11» октября 2017 года

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор федерального государственного
бюджетного учреждения

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

_____ Яблонский Петр Казимирович



ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Панова Григория Валентиновича «Биологические свойства и эпидемиологическая значимость *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией (туберкулез/ВИЧ)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Панова Григория Валентиновича посвящена актуальной проблеме - совершенствованию тактики ведения больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ, учитывая биологические свойства и эпидемиологическую значимость возбудителя туберкулеза при сочетанной патологии туберкулез и ВИЧ на поздних стадиях заболевания.

Широкое распространение ВИЧ-инфекции оказало серьезное влияние на эпидемиологию туберкулеза. Сниженная иммунологическая резистентность ВИЧ-инфицированных лиц и идентичность групп риска по обеим инфекциям привели к значительному увеличению числа случаев активного туберкулеза и смертности от него во многих странах. При этом туберкулез у этой категории больных чаще протекает в острой форме и имеет тенденцию к генерализации, вследствие чего 40-60% больных

с ВИЧ-инфекцией умирает от туберкулеза. Однако до сих пор не показано, развивается ли ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц вследствие реактивации из очагов ранее перенесенного туберкулеза или вследствие суперинфицирования. Неизвестно, как ВИЧ-инфекция влияет на степень бактериовыделения и, следовательно, эпидемическую опасность пациентов, какова частота формирования лекарственной устойчивости у *M.tuberculosis*, выделяемых от больных с ко-инфекцией, к каким глобальным филогенетическим линиям преимущественно принадлежат *M.tuberculosis*, выделенные от больных указанной категории. Решение этих вопросов важно для разработки тактики ведения пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез и поможет решить, должен ли осуществляться процесс в соответствии с общими принципами лечения больных туберкулезом, без выделения их в отдельную категорию, или необходима изоляция пациентов с данной патологией.

Таким образом, учитывая, что ко-инфекция туберкулеза и ВИЧ является серьезной проблемой здравоохранения как в России, так и во всем мире, необходимо изучать биологические свойства возбудителя туберкулеза при сочетанной патологии, что подчеркивает актуальность проведенного исследования. Автор диссертации решает этот вопрос постановкой цели и выполнением ряда задач, приводящих к получению данных о биологических особенностях *M.tuberculosis*, выделенных на поздних стадиях от больных с сочетанной инфекцией туберкулез и ВИЧ, касающиеся их жизнеспособности, структуры лекарственной чувствительности и степени кластеризации. Таким образом, работа Панова Григория Валентиновича, несомненно, является актуальной и значимой.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна результатов, полученных Пановым Григорием Валентиновичем, определяется применением комплекса современных микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования и оригинальностью полученных результатов.

Анализ данных, полученных при определении фенотипической лекарственной чувствительности методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена и при определении мутаций в генах, ассоциированных с лекарственной резистентностью к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам,

показал, что у штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ, достоверно чаще встречалась множественная лекарственная устойчивость, которая сопровождалась мутациями, обеспечивающими фенотипическую лекарственную резистентность без ущерба для жизнеспособности и трансмиссивности. Эти результаты, полученные впервые для региональной популяции штаммов, выделенных в Свердловской области, вызывают серьезные опасения, поскольку высокая распространенность сочетанной инфекции туберкулез и ВИЧ в регионе может способствовать развитию негативной ситуации по туберкулезу. На основании полученного факта рекомендовано обязательное проведение мониторинга развития туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью у этой категории больных.

Новыми являются данные, полученные при сопоставлении результатов определения лекарственной резистентности культуральным и молекулярно-генетическим методами. Показано, что фенотипическая устойчивость всегда сопровождалась наличием мутаций в целевых генах, однако были выявлены специфические мутации в целевых генах устойчивости к рифампицину и изониазиду, не приводящие к развитию фенотипической устойчивости к этим препаратам. На основании этого Пановым Григорием Валентиновичем были сформулированы рекомендации учитывать спектр мутаций при ранней коррекции химиотерапии по результатам молекулярно-генетических методов, и при фенотипической чувствительности в случае наличия мутаций в целевых генах контролировать лекарственную чувствительность в процессе терапии для своевременного определения возможного развития резистентности.

Важной в научном плане является проведенная впервые молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов в г. Екатеринбурге и Свердловской области. Диссертантом было установлено, что группа штаммов, выделенных от больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, содержала основные характерные для РФ штаммовые линии: Beijing, H, LAM и T, но штаммы линии Beijing встречались в ней достоверно чаще, а штаммы линии T1 – достоверно реже, чем в группе штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-негативных больных туберкулезом. При анализе полученных результатов описана специфическая эпидемиологическая особенность региональных штаммов

M.tuberculosis и выявлено преобладание штаммов, типичных для Центральной и Северной Азии, при этом штаммы, характерные для Европейского региона, встречались реже. Показано, что штаммы *M.tuberculosis*, относящиеся к сублиниям T5_RUS и H4-Ural, эндемичной для уральского региона, характеризовались достаточно высоким уровнем трансмиссивности, штаммы остальных малых кластеров - низким уровнем трансмиссивности.

Применение молекулярно-эпидемиологических методов и анализ степени кластеризации штаммов позволил получить доказательства теории развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц вследствие суперинфицирования, а не эндогенной реактивации.

В целом, использованные материалы, примененные методы и объем проведенных исследований, позволили выполнить поставленные в работе цель и задачи. Выводы обоснованы и логически вытекают из результатов проведенных исследований. Таким образом, диссертационная работа Панова Григория Валентиновича соответствует критериям новизны.

Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа Панова Григория Валентиновича выполнена в рамках плана подготовки диссертаций федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и ввода ее рабочим заданием в тему НИР «Видовое разнообразие и характеристика микобактерий, выделенных от ВИЧ/ТБ пациентов» УН 0515-2014-0059; РК АААА-А16-116032560128-9.

Значимость для науки и практики данных, полученных автором диссертации

Диссертационная работа Панова Григория Валентиновича, несомненно, имеет научную и практическую значимость.

Важное научное значение имеют данные о жизнеспособности, структуре лекарственной чувствительности и молекулярно-эпидемиологических особенностях штаммов *M.tuberculosis*, которые позволили расширить представление о биологических свойствах и генетической структуре *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и легли в основу положения о том, что для больных с ко-инфекцией необходима разработка специальных

мероприятий, направленных на предупреждение распространения особо опасных штаммов *M.tuberculosis*.

Включение в международную базу данных SITVITWEB (Institut Pasteur de la Guadeloupe) полученных в результате выполнения диссертационной работы споллигопрофилей 308 штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных из Свердловской области Уральского региона, позволило расширить общемировые представления о циркуляции определенных штаммовых линий *M.tuberculosis* на территории Российской Федерации.

Практическую ценность работы определяет то, что данные генотипирования *M.tuberculosis* могут быть использованы для создания карты циркуляции лекарственно-устойчивых *M.tuberculosis* на территории Российской Федерации.

Диссертационная работа основана на большом объеме данных и комплексе исследований, включающих как традиционные бактериологические, так и молекулярно-генетические тесты, проведенные на современном сертифицированном оборудовании с использованием международных протоколов генотипирования и баз данных. В связи с этим достоверность результатов исследования не вызывает сомнения.

Пановым Григорием Валентиновичем опубликовано 11 печатных работ, из них 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК для диссертационных исследований. Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на десяти Всероссийских научно-практических конференциях различного уровня.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Сформулированные Пановым Григорием Валентиновичем научные положения, выводы и практические рекомендации должны быть использованы эпидемиологами при мониторинге ситуации по туберкулезу и туберкулезу, сочетанному с ВИЧ, в Уральском регионе, и в целом по стране.

Полученные в диссертационном исследовании данные необходимо учитывать соответствующим структурам здравоохранения при организации ведения больных с сочетанной патологией ТБ/ВИЧ для предотвращения распространения опасных форм туберкулеза у этой категории больных.

Материал настоящего исследования внедрен в учебный процесс кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; отделения телемедицины и постдипломного образования научно-организационного отдела федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» и может быть использован шире в качестве учебного материала в курсах лекций на кафедрах фтизиатрии, фтизиопульмонологии, микробиологии образовательных учреждений высшего образования, а также для бактериологов и врачей клинических специальностей, проходящих переподготовку и повышение квалификации по специальности в рамках непрерывного образования.

Тема диссертации, положения и выводы, сформулированные Пановым Григорием Валентиновичем, полностью соответствуют специальности 03.02.03 - микробиология.

Автореферат соответствует ГОСТ 7.0.11-2001 и полностью отражает содержание диссертационной работы.

Результаты диссертации Панова Григория Валентиновича обсуждены, и отзыв одобрен на Ученом совете федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 5 от 26 сентября 2017 года).

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Панова Григория Валентиновича на тему: «Биологические свойства и эпидемиологическая значимость *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией (туберкулез/ВИЧ)» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством доктора биологических наук, профессора Черноусовой Ларисы Николаевны, содержащей новое решение актуальной научной задачи – характеристика

биологических свойств и оценка эпидемиологической значимости возбудителя туберкулеза при сочетанной патологии ВИЧ и туберкулез на поздних стадиях заболевания.

Диссертационная работа Панова Григория Валентиновича «Биологические свойства и эпидемиологическая значимость *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией (туберкулез/ВИЧ)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объему проведенных исследований соответствует требованиям п.9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменением Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 № 1024 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Панов Григорий Валентинович, заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03 – микробиология.

Ведущий научный сотрудник,
Руководитель направления «Лабораторная диагностика»
Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2-4
Телефон: 8 (812) 579-64-22
e-mail: zhuravlev.viacheslav@gmail.com

кандидат медицинских наук, доцент

Журавлев Вячеслав Юрьевич

Подпись Журавлева Вячеслава Юрьевича заверяю

Директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России

Доктор медицинских наук,
Профессор



Яблонский Петр Казимирович