

Заключение комиссии Диссертационного Совета Д 208.046.01 при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по кандидатской диссертации Панова Григория Валентиновича «Биологические свойства и эпидемиологическая значимость *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией (туберкулез / ВИЧ)» по специальности 03.02.03. – микробиология

Научный руководитель:

Черноусова Лариса Николаевна - Заведующая отделом микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», доктор биологических наук (14.03.09.), профессор.

Диссертационная работа Панова Григория Валентиновича соответствует специальности 03.02.03. – микробиология (медицинские науки).

Работа посвящена изучению биологических свойств *M.tuberculosis* для оценки эпидемиологической значимости возбудителя при сочетанной патологии ВИЧ и туберкулез на поздних стадиях заболевания. На основании проведенного исследования получены новые данные о биологических особенностях микобактерий, выделенных на поздних стадиях от больных с сочетанной инфекцией ВИЧ и туберкулез, касающиеся их жизнеспособности, структуры лекарственной чувствительности и степени кластеризации. Продемонстрировано, что у штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией ВИЧ/туберкулез, достоверно чаще встречалась множественная лекарственная устойчивость, подтвержденная культуральными и молекулярно-генетическими методами исследования. Анализ резистентности штаммов *M.tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам показал, что фенотипическая устойчивость всегда сопровождалась наличием мутаций в целевых генах. При этом выявлены специфические мутации в генах устойчивости к рифампицину и изониазиду, не приводящие к развитию фенотипической устойчивости к этим препаратам. Представлена молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов в г. Екатеринбурге и Свердловской области за 2012-2013 годы. Показано, что штаммы *M.tuberculosis*, выделенные от больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ, отличается большая степень кластеризации, что подтверждает более интенсивную передачу возбудителя в этой группе и свидетельствует в пользу теории развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц вследствие суперинфицирования, а не эндогенной реактивации. Описана специфическая эпидемиологическая особенность региональных штаммов *M.tuberculosis* и выявлено преобладание штаммов, типичных для Центральной и Северной Азии. Показано, что штаммы *M.tuberculosis*, относящиеся к штаммовым линиям T5\_RUS и H4-Ural, эндемичной для уральского региона, характеризовались достаточно высоким уровнем трансмиссивности, штаммы остальных малых кластеров - низким уровнем трансмиссивности.

Теоретической значимостью работы является то, что полученные данные о жизнеспособности, структуре лекарственной чувствительности и молекулярно-эпидемиологических особенностях штаммов *M.tuberculosis* расширяют представление о биологических свойствах и генетической структуре *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Учитывая, что больные туберкулезом в сочетании с ВИЧ (в стадии СПИД) представляют собой эпидемически значимую группу, необходима разработка для таких больных специальных мероприятий, направленных на предупреждение распространения особо опасных штаммов *M.tuberculosis*. Так же данные о неоднозначном влиянии мутаций в целевых генах на развитие фенотипической резистентности могут служить основой для изучения эволюции *M.tuberculosis*.

Практическая значимость работы заключается в том, что споллигопрофили 308 штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных из Свердловской области Уральского региона, включены в международную базу данных SITVITWEB (Institut Pasteur de la Guadeloupe). Данные генотипирования *M.tuberculosis* могут быть использованы для создания карты циркуляции лекарственно-устойчивых *M.tuberculosis* на территории Российской Федерации. Создана региональная рабочая коллекция штаммов *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, характеризующаяся различными профилями резистентности и принадлежностью к разным споллиготипам.

Данные, полученные в диссертационной работе, используются в цикле лекций «Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» и «Эпидемиология туберкулеза» на кафедре инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов; в учебном процессе преподавания раздела «Частная микробиология» студентам 2-го курса лечебно-профилактического, педиатрического и медико-профилактического факультетов на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации; в цикле лекций, посвященных туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью и ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека, в отделении телемедицины и постдипломного образования научно-организационного отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (акты внедрения от 27.04.2017, 11.05.2017 и 17.05.2017).

Работа выполнена с применением современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Представленные результаты являются достоверными, так как был проведен достаточный объем исследований. Научные положения и выводы, сформулированные Пановым Григорием Валентиновичем, логически вытекают из результатов проведенных исследований.

По объему проведенных исследований, их новизне и научно-практической значимости работа соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.03. – микробиология.

Комиссия не установила в диссертации и автореферате фактов некорректного заимствования материалов без ссылок на первоисточники.

Результаты исследований были представлены и обсуждены на Областных он-лайн совещаниях специалистов лабораторной службы противотуберкулезных учреждений Свердловской области по итогам деятельности в 2013 и 2014 годах (Екатеринбург, 2014, 2015); цикле усовершенствования «Избранные вопросы фтизиатрии» (Екатеринбург, 2014); Совещании для врачей по использованию ускоренных методов этиологической диагностики туберкулеза в ГБУЗ СО "ПТД" (Екатеринбург, 2015); Производственном совещании по результатам организации диспансерной работы фтизиатрических подразделений за 11 месяцев 2015 года (Екатеринбург, 2015); Съезде фтизиатров России «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации» - X съезд Российского общества фтизиатров (Воронеж, 2015); Заседании секции микробиологии и иммунологии туберкулеза Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Москва, 2015, 2016); Семинаре «Ускоренные методы этиологической диагностики туберкулеза» (Екатеринбург, 2016); Конференции сотрудников ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (Москва, 2016).

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, 3 - в других изданиях, 4 - в сборниках материалов конференций.

Диссертация соответствует профилю Диссертационного совета.

В качестве **ведущей организации** предлагается утвердить: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В качестве **официальных оппонентов** предлагаются:

Шагинян Игорь Андроникович – доктор медицинских наук (03.00.07., 14.00.30.), главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной эпидемиологии госпитальных инфекций Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Краснова Мария Александровна - кандидат медицинских наук (03.00.07), ведущий научный сотрудник отдела проблем диагностики туберкулеза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Согласие оппонентов и ведущей организации имеются.

**Заключение: комиссия диссертационного совета рекомендует диссертацию Панова Григория Валентиновича: «Биологические свойства и эпидемиологическая значимость *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией (туберкулез / ВИЧ)» по специальности 03.02.03. – микробиология к приему к защите.**

Заключение подготовили члены Диссертационного совета:

**Председатель:**

Главный научный сотрудник лаборатории  
клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов  
ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
человека,  
доктор биологических наук

А.В. Алешкин

**Члены комиссии:**

Профессор кафедры микробиологии и вирусологии  
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор

Б.А. Ефимов

Заместитель директора по научной работе  
ФБУН «Государственный научный центр  
прикладной микробиологии и биотехнологии»  
доктор биологических наук, профессор

И.Г. Шемякин

Руководитель лаборатории  
диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций  
ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
человека,  
доктор медицинских наук, доцент

О.Ю. Борисова