

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Носовой Елены Юрьевны на тему «Генетическая и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Методы и алгоритм диагностики», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология

Проведенное исследование является несомненно актуальным, поскольку проблема отсутствия эффективности лечения больных туберкулезом сопряжена с нарастанием уровня лекарственной устойчивости возбудителя заболевания, упорно прогрессирующей на протяжении последних лет. В этой связи, получение новых сведений о механизмах формирования приобретённой лекарственной резистентности *M.tuberculosis* к высокоэффективным препаратам резервного ряда, данных о молекулярно-генетических и фенотипических характеристиках штаммов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью является крайне важным для назначения адекватного лечения. Одной из актуальных задач является совершенствование методических подходов с применением молекулярно-генетических и бактериологических методов, имеющих определяющее значение для диагностики лекарственной чувствительности возбудителя.

Диссертационная работа Носовой Е.Ю., посвященная изучению генотипической и фенотипической устойчивости *M.tuberculosis* к антибактериальным препаратам, а также совершенствованию микробиологической диагностики туберкулеза, является весьма актуальной, поскольку направлена на решение задач, имеющих большое как научное, так и прикладное значение для микробиологии и фтизиатрии.

Научная новизна диссертационной работы определена тем, что автором на основе обширных исследований доказана необходимость количественного определения лекарственной чувствительности возбудителя к ключевым препаратам основного (рифампицин, изониазид, этамбутол) и резервного ряда (фторхинолоны, инъекционные препараты). Исследование проведено в комплексе с молекулярно-генетическим определением генетических детерминант устойчивости, что повышает достоверность информации о характере и степени устойчивости возбудителя. Впервые установлена определяющая роль генетических детерминант устойчивости *M.tuberculosis* к фторхинолонам в двух генах *gyrA* и *gyrB* (офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) и в генах *rrs* и *eis* к инъекционным препаратам (канамицину, амикацину и капреомицину); разработаны модифицированные молекулярно-генетические методики, расширяющие спектр анализируемых мутаций в генах *gyrA*, *gyrB*, *rrs*, *eis*. Получены новые данные о спектре и частоте встречаемости мутаций в генах *gyrA* и *gyrB*; определены варианты мутаций, детерминирующие разную степень устойчивости к отдельным

препаратам группы фторхинолонов; показано влияние мутаций в гене *eis* на развитие устойчивости только к канамицину, а в *rrs* ко всем инъекционным препаратам; установлены различия в степени устойчивости штаммов *M.tuberculosis* к инъекционным препаратам с мутациями в *rrs* и *eis*. Автором установлено большое разнообразие генетических детерминант устойчивости *M.tuberculosis* к рифампицину, из которых шесть вариантов и три двойных ассоциированы с «промежуточным» уровнем устойчивостью; показано, что преобладающее большинство штаммов с мутациями в генах *katG*, *ahpC* и *inhA* детерминируют высокую и умеренную резистентность к изониазиду и в *embB* обуславливают «промежуточную» устойчивость к этамбутолу.

Диссертационная работа имеет высокую теоретическую и практическую значимость. Автором на основе изучения устойчивых штаммов с использованием молекулярно-генетических и бактериологических методов дополнены биологические характеристики *M.tuberculosis* - уровни устойчивости возбудителя ассоциированные с мутациями в геноме, их спектр и частота встречаемости, механизмы формирования резистентности. Практическая значимость подтверждена целесообразностью внедрения в практическую деятельность микробиологической лаборатории молекулярно-генетических методик, позволяющие расширить спектр генетических детерминант устойчивости *M.tuberculosis* к фторхинолонам, аминогликозидам и капреомицину; оптимизированной схемы генодиагностики и количественной бактериологической оценки лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза к антибактериальным препаратам.

В Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск» депонированы 10 штаммов *M.tuberculosis* с различными типами генетических детерминант широкой лекарственной устойчивости, которые могут применяться в качестве контрольных штаммов для проведения фенотипических и молекулярно-генетических исследований устойчивости к антибактериальным препаратам. Сформирована рабочая коллекция штаммов *M.tuberculosis*, выделенных из клинического материала больных туберкулёзом, которая может быть использована для изучения фенотипических и молекулярно-генетических механизмов резистентности.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде докладов на 10 международных, всероссийских и региональных конференциях. По материалам диссертации опубликована 41 печатная работа, в том числе 21 статья в рецензируемых изданиях, 1 коллективная монография, 4 патента на изобретение РФ, свидетельства о депонировании штаммов в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур. Автореферат оформлен в соответствии с принятыми правилами, полностью отражает результаты диссертационного исследования, содержит таблицы и иллюстрированный материал в виде диаграмм.

Заключение

Диссертационная работа Елены Юрьевны Носовой на тему «Генетическая и фенотипическая устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибактериальным препаратам. Методы и алгоритм диагностики», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология, по актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, объёму проведённых исследований соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016, № 748 от 02.08.2016, № 650 от 29.05.2017, № 1024 от 28.08.2017, № 1168 от 01.10.2018, № 426 от 20.03.2021 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а её автор Носова Елена Юрьевна заслуживает присуждения учёной степени доктора медицинских наук по специальности 1.5.11. – микробиология.

Главный эксперт ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Диана Тимофеевна Леви

Главное Управление по противобактериальным препаратам Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России
Адрес: 127051 Москва, Петровский бульвар, д.8, стр.2. www.regmed.ru
Тел. 8 (495) 625-43-48. E-mail: general@expmed.ru, levi@expmed.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Леви Дианы Тимофеевны заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
к.м.н



Климов В.И.

«10» сентября 2021