

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

Актуальность проблемы ранней этиологической верификации случаев туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в современных условиях приобретает особую значимость, поскольку несвоевременное установление диагноза приводит к прогрессированию процесса, развитию осложнений, отсутствию эффекта от проводимой терапии и в результате – к формированию хронических форм заболевания. При этом пациент становится источником дальнейшего распространения штаммов возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью к комбинации основных препаратов – рифампицину и изониазиду. Резистентность *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам приобрела глобальный характер и на сегодняшний день является основной проблемой в борьбе с туберкулезом.

Исследование влияния эволюции возбудителя на инфекционную патологию и, шире, на эпидемический процесс возможно лишь на основе основательного анализа предшествующих наблюдений, практического опыта и научных достижений. В этой связи, несомненна 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.

Научная новизна выполненных исследований Вязовой А.А. не вызывает сомнений и доказывается тем, что впервые на обширной территории Северо-Запада России изучен полиморфизм пространственно-временной структуры

популяции *M. tuberculosis* и получены новые данные о генетических детерминантах первичной лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам у штаммов возбудителя различных генотипов. Выявлены региональные особенности распределения таких штаммов *M. tuberculosis*; созданы информационные базы данных, включающие уникальные характеристики штаммов *M. tuberculosis*; описаны новые, ранее неизвестные как в России, так и за ее пределами, профили сполиготипирования; детально охарактеризованы штаммы генетического семейства Beijing, принадлежащие к глобально распространенным генотипам Central-Asian/Russian (включая субтип CAO) и B0/W148 современной сублинии. Особенно важным представляется тот факт, что первые в популяции *M. tuberculosis* на Северо-Западе России выявлены ассоциированные с множественной лекарственной устойчивостью и поэтому представляющие потенциальную клиническую и эпидемическую опасность MIRU-VNTR-кластеры 100-32 B0/W148, 1065-32 Central Asian/Russian, 1071-32 древней сублинии Beijing и сполиготипа SIT262/Ural. Полученные А.А. Вязовой новые для Российской Федерации данные о спектре геномных мутаций *mmpR5* (Rv0678) и *atpE* (Rv1305) расширяют современные представления о путях формирования устойчивости *M. tuberculosis* к наиболее эффективному из современных пероральных препаратов – бекваквину в процессе лечения.

Разработанные автором и защищенные патентами на изобретение способы быстрого выявления основных генотипов и кластеров современной и древней сублиний *M. tuberculosis* Beijing на основе мультиплексной ПЦР, продемонстрировали эффективность при генотипировании штаммов в рамках алгоритма, который может быть рекомендован для мониторинга циркуляции штаммов значимых генотипов и характеристики динамики пространственно-временной структуры популяции *M. tuberculosis*. Доказанная автором связь первичной множественной лекарственной устойчивости, ассоциированной с определенным спектром мутаций, с принадлежностью штаммов к различным

генотипам *M. tuberculosis* позволяет оценить клиническую и эпидемиологическую значимость возбудителя. Таким образом, разработанные автором теоретические положения существенно расширяют границы представлений о значении разнообразия и микроэволюции популяции *M. tuberculosis* в условиях широкого распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.

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.

Давая положительную оценку проделанной работе и соглашаясь с ее положениями и выводами, хотелось бы узнать мнение автора о возможных направлениях совершенствования диагностики лекарственно-устойчивого туберкулеза с учетом эволюции возбудителя в современных условиях.

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 важной научной задачи – получение новых знаний о штаммах *M. tuberculosis*, циркулирующих на территории Российской Федерации, с учетом 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.

Советник директора по научной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; тел. (7495) 305–52–70; e-mail: maleyev@pcr.ru)

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор



Малеев Виктор Васильевич

Подпись Малеева В.В. заверяю:

Ученый секретарь Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека» (111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; тел. (7495) 673–10–69; e-mail: crie@pcr.ru)

кандидат медицинских наук

Никитина Татьяна Станиславовна

13.09.2023