

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

В настоящее время на территории России регулярный микробиологический мониторинг возбудителя туберкулеза с использованием молекулярно-генетических методов осуществляется в рамках скрининга отдельных локальных популяций и не имеет систематического характера. Вместе с тем, генетический полиморфизм *Mycobacterium tuberculosis* проявляет территориальные особенности в российских регионах, изучаемых на протяжении почти двадцати лет. Понимание поликлональности и генетической изменчивости *M. tuberculosis* важно для обеспечения эпидемиологического надзора за туберкулезом и разработки эффективных диагностических инструментов в связи с ассоциацией отдельных генотипов и субтипов возбудителя с множественной лекарственной устойчивостью, напрямую отражающейся на эффективности лечения и размере резервуара инфекции. В связи с этим, диссертационная работа Вязовой А.А., сфокусированная на изучении генетического разнообразия, мутаций устойчивости к противотуберкулезным препаратам и распространенности генотипов, ассоциированных с первичной множественной лекарственной устойчивостью штаммов, в популяции *M. tuberculosis* на Северо-Западе России, является важной и актуальной.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнений. Впервые автором проведено молекулярно-генетическое исследование штаммов *M. tuberculosis* в областях, охватывающих почти все регионы Северо-Западного федерального округа России. Новые данные о динамике структуры генотипов *M. tuberculosis* в пользу увеличения доли Beijing еще более актуализируют необходимость постоянного мониторинга *M. tuberculosis*. Подробно описана структура субтипов генотипа Beijing в исследуемых регионах, имеющих различную степень ассоциации с множественной лекарственной

устойчивостью, и вместе с тем, обусловленную в большинстве случаев мутациями *rpoB* Ser531Leu и *katG* Ser315Thr. Важным результатом исследования Вязовой А.А. является выявление ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью кластеров 1065-32 Central Asian/Russian, 1071-32 древней сублинии Beijing и SIT262/Ural. Разработанные на основе метода ПЦР способы определения принадлежности штаммов *M. tuberculosis* к эпидемически значимым вариантам генотипа Beijing (субтипам Central Asian/Russian, CAO, кластеру 1071-32) обеспечивают расширение инструментария для осуществления микробиологического мониторинга, что в дополнении с электронными базами данных автора позволяют проводить сравнительный анализ. Новые профили сполитипирования *M. tuberculosis* депонированы в международную базу данных SITVIT2. Обнаруженные новые мутации в генах *mmpR5* (Rv0678) и *atpE* (Rv1305) расширяют знания о генах резистентности к бедаквину *M. tuberculosis*. Сформированная коллекция штаммов может быть использована при исследованиях геномики и протеомики *M. tuberculosis*, оценки эффективности новых противотуберкулезных соединений. Результаты работы широко апробированы на международных и всероссийских научных конференциях. Автореферат диссертации написан и оформлен с соблюдением действующих требований и в полной мере отражает основные результаты исследования. Выводы работы и основные положения, выносимые на защиту, научно обоснованы, соответствуют поставленной цели и задачам.

В целом высоко оценивая работу, хотелось бы задать автору следующий вопрос: Как можно объяснить, что штаммы древней филогенетической сублинии генотипа Beijing *M. tuberculosis* в подавляющем большинстве характеризуются множественной лекарственной устойчивостью?

Заключение

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 законченным научным трудом, в

котором содержится решение важной научной задачи по мониторингу возбудителя туберкулеза на территориях Северо-Запада России, с учетом критериев оценки генетической структуры и характеристики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis*. 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.

Главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций Института эпидемиологии и микробиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: (3952) (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

доктор медицинских наук,
профессор

Савилов Евгений Дмитриевич

Подпись Савилова Е.Д. заверяю:

Начальник отдела кадров Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Макарова Оксана Николаевна

21.09.2023

