

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Фурсова Михаила Васильевича на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика гипервирулентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.11. Микробиология, 1.5.4. Биохимия

Согласно ВОЗ (<https://www.who.int/>), туберкулез (ТБ) остается одним из наиболее смертоносных инфекционных заболеваний в мире. При этом около одной трети населения мира инфицировано возбудителем этой болезни. Ежедневно более 4 100 человек умирают от ТБ и около 30 000 человек заболевают этой предотвратимой и излечимой болезнью. Пандемия COVID-19 серьезно подорвала успехи, достигнутые в борьбе с этим заболеванием во всем мире: впервые за более чем десять лет возросли показатели смертности от ТБ. Новые данные ВОЗ свидетельствуют о том, что глобальное бремя этой инфекции превосходит ранее предполагаемое. Для достижения целей «Стратегии по ликвидации туберкулеза» в ближайшие 15 лет странам необходимо активизировать усилия по профилактике, выявлению и лечению ТБ (<https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/%D1%82%D1%83%D0%B1%D0%B5%D1%80%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B5%D0%B7>). Как известно, в Российской Федерации за последние 10 лет отмечается стабильное снижение заболеваемости и смертности от ТБ. В 2020 г. страна достигла индикаторных значений стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза «END TB», в результате чего в 2021 г. ВОЗ исключила РФ из списка стран с высоким бременем туберкулеза. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения РФ (<https://minzdrav.gov.ru/news/2022/03/24/18525-ministr-zdravoohraneniya-rf-mihail-murashko-zabolevaemost-tuberkulezom-v-rf-uderzhivaetsya-na-istoricheskom-minimуме>), в последние годы достигнуты высокие показатели в реализации ключевых противотуберкулезных мероприятий, значительно превышающие аналогичные среднемировые показатели. В первую очередь, это связано с выявлением новых случаев обнаружения резистентных штаммов возбудителя, что в 2020 г. составило в РФ 82%, а в мире - только 33%. Очевидно, что дальнейшее повышение эффективности, как диагностики, так и профилактики ТБ невозможно без детального изучения молекулярно-биологических свойств вариантов возбудителя, выявляемых в клинической практике, в первую очередь, от пациентов с тяжелыми формами туберкулезной инфекции, а также обладающих резистентностью по отношению к противотуберкулезным препаратам. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Фурсова Михаила Васильевича, посвященная изучению основных молекулярно-генетических, фенотипических и биологических характеристик гипервирулентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, изолированных в учреждениях отечественного практического здравоохранения, является, безусловно, актуальной.

Судя по автореферату, Михаилом Васильевичем выполнен очень большой объем исследований с применением самых современных научных подходов к реализации поставленных перед ним задач, включающих классические и новейшие методы микробиологии, биохимии и молекулярной биологии. Детальное ознакомление с представленными научными материалами позволяет заключить, что полученные автором научные данные представляют собой совокупность новых научных результатов и положений, полностью соответствующим целям и задачам настоящей диссертационной работы.

Соискателем впервые проведено полногеномное секвенирование трех штаммов *M. tuberculosis* Ростов, 267/47 и 120/26 с последующим генотипированием и определением фенотипа резистентности к противотуберкулезным препаратам; разработана панель праймеров и детально изучены изменения транскрипции 26 генов провоспалительных, противовоспалительных и интерферон-ассоциированных цитокинов и хемокинов в легких мышей линии C57/BL/6 при экспериментальной туберкулезной инфекции; с помощью набора оригинальных праймеров показаны особенности экспрессии 10 генов мРНК, обеспечивающих «ранний» ответ патогена на стрессовые факторы окружающей среды в модельных экспериментах *in vitro*. Отдельное внимание Михаил Васильевич уделил исследованию вирулентности, пролиферативной активности штаммов Ростов, 267/47 и 120/26, а также бактериальной обсемененности внутренних органов мышей линии C57/BL/6 после экспериментального заражения указанными клиническими изолятами *M. tuberculosis* относительно референтного штамма, что позволило автору аргументировано привести научные доказательства наличия у штаммов гипервирулентных свойств. Особую значимость имеют результаты исследований Михаила Васильевича, связанные с оценкой профилактической и терапевтической эффективности препарата «Полиантигенная вакцина для профилактики и вспомогательного лечения туберкулеза ЛТБвак» на биомоделях (мышях линии C57/BL/6 и морских свинок альбиносах). Результатом явилось получение Михаилом Васильевичем прорывных научных результатов, представленных в настоящей диссертационной работе.

Следует отметить как высокую теоретическую, так и практическую значимость результатов диссертационного исследования соискателя. Расшифрованные автором нуклеотидные последовательности геномов трех штаммов *M. tuberculosis* депонированы в международную базу данных NCBI ГенБанк (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), соответствующие изоляты – в Государственную коллекцию патогенных микроорганизмов «ГКПМ-Оболенск», что указывает на международный и федеральный уровни внедрения полученных автором научных результатов. Кроме того, в ГосРеестре автором зарегистрирована База данных «Гены вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*», что подтверждено получением

соответствующего Свидетельства (№ 2022621575 от 04.07.2022). Не менее важным является разработка Михаилом Васильевичем двух панелей праймеров для детекции и определения уровней представленности транскриптов 26 генов цитокинов, а также 10 малых некодирующих РНК *M. tuberculosis*. Также автором сформулированы рекомендации по использованию научных результатов его диссертационной работы.

Автореферат подготовлен в соответствии с требованиями ГОСТ.

Научные результаты изложены традиционным научным стилем с использованием точных научных формулировок. Материал представлен логично, четко, аргументировано. Все полученные автором данные обработаны современными методами медицинской статистики. Таблицы отлично структурированы, рисунки информативны, высокого качества.

Задачи исследования полностью соответствуют поставленной цели и выполнены в полном объеме. Выводы диссертации обоснованы, соответствуют поставленной цели исследования и отражают основное содержание работы.

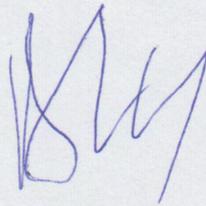
Полученные соискателем данные отражены в 16 научных работах, из них 5 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Получено свидетельство о регистрации в РосРеестре РФ Базы данных. Материалы диссертации представлены в виде тезисов докладов в материалах профильных научных конференций.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Высокий личный вклад соискателя в получении результатов, изложенных в диссертационной работе, и достоверность представленных результатов не вызывают сомнений.

Исходя из вышеизложенного, по актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и методическому уровню проведенных исследований, рецензируемая диссертация Фурсова Михаила Васильевича на тему: «Молекулярно-генетическая характеристика гипервирулентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.11. Микробиология, 1.5.4. Биохимия представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, по своей актуальности, объёму исследований, новизне и практической значимости работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 № 723, 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 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Фурсов Михаил Васильевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям: 1.5.11. Микробиология и 1.5.4. Биохимия.

Профессор кафедры «Микробиология и биотехнология»
 ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова»
 доктор медицинских наук,
 профессор
 Адрес: 410012, г. Саратов, Театральная пл., 1
 e-mail: feodorovav@mail.ru



Федорова
 Валентина
 Анатольевна

Заведующий кафедрой
 «Микробиология и биотехнология»
 ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова»
 доктор биологических наук, доцент
 Адрес: 410012, г. Саратов, Театральная пл., 1
 e-mail: larionova1@mail.ru



Ларионова
 Ольга
 Сергеевна

Подписи Ларионовой О.С. и Федоровой В.А.
 ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь

22 августа 2022 г.



Васильчук Л.А.