ОТЗЫВ

научного руководителя на диссертационную работу Такенова Нурлана Кайратулы на тему «Изучение генотипов возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* в Казахстане», представленной на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D05104 - Генетика

Изучение генетического разнообразия и молекулярно-эпидемиологических особенностей возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* в Казахстане представляет собой актуальное научное направление и требует комплексного, системного и междисциплинарного подхода. В условиях сохраняющейся эпидемиологической значимости туберкулеза, а также распространения лекарственно-устойчивых форм заболевания, проведение высокоточного геномного анализа возбудителя приобретает особую важность как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

Актуальность темы исследования обусловлена следующими факторами: необходимостью внедрения современных методов полногеномного секвенирования (WGS) в систему эпидемиологического надзора за туберкулезом; недостаточной изученностью генетической структуры популяции *M. tuberculosis* в странах Центральной Азии; ростом распространенности множественной и широкой лекарственной устойчивости; а также необходимостью интеграции геномных данных с клинико-эпидемиологическими характеристиками пациентов для более точного понимания путей передачи инфекции и оптимизации противотуберкулезных мероприятий.

Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны, соблюден принцип внутреннего единства и последовательности изложения материала. В первой главе представлен детальный обзор отечественной и зарубежной научной литературы, посвященный современным подходам к генотипированию *M. tuberculosis*, включая методы MIRU-VNTR, сполиготипирования и полногеномного секвенирования. Соискатель последовательно анализирует основные научные концепции, связанные с молекулярной эпидемиологией туберкулеза, эволюцией возбудителя и формированием лекарственной устойчивости, что свидетельствует о глубокой теоретической проработке темы.

Во второй главе диссертации подробно описаны материалы и методы исследования. Представлен дизайн исследования, включающий анализ 272 клинических изолятов, полученных в 2023-2024 гг. Описаны этапы лабораторной обработки образцов, методы выделения ДНК, проведение полногеномного секвенирования, а также используемые биоинформационные инструменты (TB-Profiler, MTBseq, IQ-TREE 2). Методологическая база исследования отличается современностью, обоснованностью и соответствует международным стандартам в области геномной эпидемиологии.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, включающие анализ генетической структуры популяции *M. tuberculosis* в Казахстане. Установлено распределение основных филогенетических линий, в том числе доминирование линии Beijing (Lineage 2) и наличие штаммов Lineage 4. Проведен анализ

кластеризации на основе SNP-порогов (5 и 12 SNP), что позволило выявить активные цепочки передачи инфекции. Особое внимание уделено изучению лекарственной устойчивости с использованием современных классификаций ВОЗ (MDR, pre-XDR, XDR), а также выявлению мутаций, ассоциированных с устойчивостью.

Научной новизной исследования является комплексное применение методов полногеномного секвенирования для изучения популяционной структуры *M. tuberculosis* в Казахстане с последующей интеграцией генетических, клинических и демографических данных. Впервые для данного региона проведен анализ взаимосвязи между генетическим расстоянием штаммов и географическим расположением с использованием теста Мантеля, что позволило оценить пространственные закономерности распространения инфекции.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных результатов для совершенствования системы эпидемиологического надзора за туберкулезом в Республике Казахстан. Выявленные кластеры передачи и доминирующие генотипы могут быть использованы при разработке целевых профилактических мероприятий. Данные по лекарственной устойчивости имеют важное значение для клинической практики и оптимизации схем лечения пациентов.

Особо следует отметить личный вклад соискателя. Такенов Нурлан продемонстрировал высокий уровень самостоятельности при выполнении научного исследования, владение современными молекулярно-генетическими и биоинформационными методами, а также способность к критическому анализу и интерпретации полученных результатов. Соискатель принимал непосредственное участие на всех этапах исследования – от сбора материала до анализа и обобщения данных. Докторант выполнил основную часть диссертационного исследования в течение трех лет обучения в докторантуре, что стало возможным благодаря ранее сформированной научной базе и практическому опыту работы в Национальном научном центре фтизиопульмонологии Республики Казахстан, где он начал научную деятельность с 2021 года. В течение данного периода соискателем последовательно проводился сбор клинического материала, подготовка образцов, накопление и систематизация данных для последующего молекулярно-генетического и биоинформационного анализа. Это позволило обеспечить высокую степень готовности исследования и своевременное выполнение поставленных научных задач.

Диссертационная работа Такенова Нурлана на тему «Изучение генотипов возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* в Казахстане» полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D05104 - Генетика. Работа представляет собой завершенное самостоятельное научное исследование, выполненное на высоком научно-теоретическом и практическом уровне.

Научный руководитель, PhD,
ассоциированный профессор Институт
генетики и физиологии **Жунусова Г.С.**

