厦门大学
Xiamen University
地址:福建省厦门市思明南路422号 邮编:361005
Address:Xiamen University,Xiamen,Fujian,P.R.China,361005
E-mail:biology@jingxian.xmu.edu.cn

SUPERVISOR'S REVIEW

on the doctoral dissertation submitted by Nurlan Takenov on the topic "Study of genotypes of the tuberculosis pathogen *Mycobacterium tuberculosis* in Kazakhstan", for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the educational program 8D05104 – Genetics

The study of the genetic diversity and transmission dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in Kazakhstan represents a highly relevant and strategically important area of contemporary biomedical research. Tuberculosis remains a major public health challenge globally, and particularly in regions with a high burden of drug-resistant forms. In this context, the dissertation by Nurlan Takenov addresses a critical scientific and societal problem by applying modern genomic approaches to better understand the epidemiology of tuberculosis in the Republic of Kazakhstan.

The relevance of the research topic is determined by several key factors. First, there is an urgent need for high-resolution molecular epidemiological data to support national tuberculosis control programs. Second, the rapid spread of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis necessitates advanced tools for timely detection and surveillance. Third, despite the increasing global use of Whole Genome Sequencing (WGS), comprehensive genomic studies of *M. tuberculosis* populations in Central Asia remain limited. Therefore, the present work significantly contributes to filling this knowledge gap and aligns with current international research priorities in infectious disease genomics.

The scientific novelty of the dissertation lies in the comprehensive application of WGS-based analysis to characterize the population structure of *M. tuberculosis* in Kazakhstan. The candidate successfully implemented an advanced bioinformatic pipeline integrating widely recognized tools such as TB-Profiler, MTBseq, and IQ-TREE 2. This approach enabled high-resolution identification of phylogenetic lineages, with particular emphasis on the predominance and diversity of Lineage 2 (Beijing) and Lineage 4 strains. Furthermore, the study introduces an evidence-based framework for transmission analysis through the application of single nucleotide polymorphism (SNP) thresholds (5 and 12 SNPs), allowing for robust identification of recent transmission clusters.

A notable innovative aspect of the work is the integration of genomic data with geospatial and epidemiological parameters. The application of Mantel tests to assess the correlation between genetic and geographic distances represents a novel contribution in the regional context and provides valuable insights into the spatial dynamics of tuberculosis transmission. In addition, the candidate systematically re-evaluated drug resistance profiles according to the latest World Health Organization classifications (MDR, pre-XDR, and XDR), thereby ensuring the clinical and epidemiological relevance of the findings.

厦门大学
Xiamen University
地址:福建省厦门市思明南路422号 邮编:361005
Address:Xiamen University,Xiamen,Fujian,P.R.China,361005
E-mail:biology@jingxian.xmu.edu.cn

The practical significance of the research is substantial. The results obtained in this dissertation provide an important scientific basis for improving tuberculosis surveillance and control strategies in Kazakhstan. The identification of dominant transmission clusters and high-risk lineages can inform targeted public health interventions. Moreover, the updated genomic resistance profiling has direct implications for optimizing treatment regimens and enhancing diagnostic accuracy. The developed analytical framework may also be adopted by national reference laboratories and integrated into routine epidemiological monitoring systems.

The dissertation is logically structured and demonstrates a high level of internal coherence. It consists of an introduction, three main chapters, and a conclusion. The first chapter provides a comprehensive and critical review of the current scientific literature, covering key concepts in molecular epidemiology, genotyping methods, and tuberculosis transmission dynamics. The second chapter describes the materials and methods in detail, including study design, sample collection, laboratory procedures, and bioinformatic analyses. The third chapter presents the results and discussion of the study, including phylogenetic analysis, transmission clustering, resistance profiling, and the integration of clinical and demographic data. The findings are clearly presented, systematically analyzed, and thoroughly discussed in relation to existing literature.

Particular attention should be given to the personal contribution of the doctoral candidate. Nurlan Takenov has demonstrated a high degree of scientific independence, methodological competence, and analytical thinking. The candidate independently conducted the collection and processing of clinical isolates, implemented complex bioinformatic analyses, and performed statistical and epidemiological interpretations of the data. The integration of diverse datasets, including genomic, clinical, and demographic information from 272 patients, reflects a strong interdisciplinary approach and a deep understanding of both molecular biology and public health principles.

Based on the above, I consider that the dissertation entitled **"Study of genotypes of the tuberculosis pathogen *Mycobacterium tuberculosis* in Kazakhstan"** meets all the necessary requirements for PhD dissertations, and I recommend it for public defense. I believe that Nurlan Takenov deserves to be awarded the degree of Doctor of Philosophy (PhD).

Scientific Supervisor
Ye Xu, Ph.D.
Associate Professor
School of Life Sciences, Xiamen University
E-mail: xuye@xmu.edu.cn

Ye Xu

Сямэньский университет
Адрес: Сямэньский университет, Сямэнь, Фуцзянь, КНР, 361005
Электронная почта: blology@Jlngxtan.xmu.edu.cn

РЕЦЕНЗИЯ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на докторскую диссертацию Нурлана Такенова на тему «Изучение генотипов возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* в Казахстане» на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D05104 - Генетика

Исследование генетического разнообразия и динамики передачи Mycobacterium tuberculosis в Казахстане представляет собой весьма актуальную и стратегически важную область современных биомедицинских исследований. Туберкулез остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, особенно в регионах с высокой распространенностью лекарственно-устойчивых форм. В этом контексте диссертация Нурлана Такенова рассматривает критическую научную и социальную проблему, применяя современные геномные подходы для лучшего понимания эпидемиологии туберкулеза в Республике Казахстан.

Актуальность темы исследования определяется несколькими ключевыми факторами. Во-первых, существует острая необходимость в высокоточных молекулярно-эпидемиологических данных для поддержки национальных программ борьбы с туберкулезом. Во-вторых, быстрое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью требует применения передовых инструментов для своевременного выявления и мониторинга. В-третьих, несмотря на растущее глобальное использование полногеномного секвенирования, комплексные геномные исследования популяций Mycobacterium tuberculosis в Центральной Азии остаются ограниченными. Поэтому настоящая работа вносит значительный вклад в восполнение этого пробела в знаниях и соответствует текущим приоритетам международных исследований в области геномики инфекционных заболеваний.

Научная новизна диссертации заключается в комплексном применении анализа на основе полногеномного секвенирования для характеристики популяционной структуры Mycobacterium tuberculosis в Казахстане. Кандидат успешно внедрил передовой биоинформатический конвейер, интегрирующий широко известные инструменты, такие как TB-Profiler, MTBseq и IQ-TREE 2. Этот подход позволил с высокой точностью идентифицировать филогенетические линии с особым акцентом на преобладание и разнообразие штаммов линии 2 (Пекин) и линии 4. Кроме того, в исследовании представлена основанная на фактических данных методика анализа передачи инфекции с использованием пороговых значений однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) (5 и 12 SNP), что позволяет надежно выявлять недавние кластеры передачи инфекции.

Заметным инновационным аспектом работы является интеграция геномных данных с геопространственными и эпидемиологическими параметрами. Применение тестов Мантеля для оценки корреляции между генетическими и географическими расстояниями представляет собой новый вклад в региональном контексте и предоставляет ценную информацию о пространственной динамике передачи туберкулеза. Кроме того, кандидат провел систематическую переоценку профилей лекарственной устойчивости в соответствии с последними классификациями Всемирной организации здравоохранения (MDR, pre-XDR и XDR), что обеспечивает клиническую и эпидемиологическую значимость полученных результатов.

Практическая значимость исследования существенна. Результаты, полученные в данной диссертации, обеспечивают важную научную основу для улучшения стратегий эпидемиологического надзора и контроля туберкулеза в Казахстане. Выявление доминирующих кластеров передачи и линий высокого риска может способствовать

Сямэньский университет
Адрес: Сямэньский университет, Сямэнь, Фуцзянь, КНР, 361005
Электронная почта: blology@Jlngxtan.xmu.edu.cn

целенаправленным мерам в области общественного здравоохранения. Кроме того, обновленное геномное профилирование резистентности имеет прямое значение для оптимизации схем лечения и повышения точности диагностики. Разработанная аналитическая методика может быть также принята национальными референтными лабораториями и интегрирована в регламентные системы эпидемиологического мониторинга.

Диссертация имеет логическую структуру и демонстрирует высокий уровень внутренней согласованности. Она состоит из введения, трех основных глав и заключения. Первая глава содержит всесторонний и критический обзор современной научной литературы, охватывающий ключевые концепции молекулярной эпидемиологии, методы генотипирования и динамику передачи туберкулеза. Вторая глава подробно описывает материалы и методы, включая план исследования, сбор образцов, лабораторные методики и биоинформатический анализ. Третья глава представляет результаты и обсуждение исследования, включая филогенетический анализ, кластеризацию передачи, профилирование резистентности и интеграцию клинических и демографических данных. Результаты представлены четко, систематически проанализированы и подробно обсуждаются в контексте существующей литературы.

Особое внимание следует уделить личному вкладу докторанта. Нурлан Такенов показал высокую степень научной самостоятельности, методологическую компетентность и аналитическое мышление. Кандидат самостоятельно провел сбор и обработку клинических изолятов, выполнил комплексный биоинформатический анализ и провел статистическую и эпидемиологическую интерпретацию данных. Интеграция разнообразных наборов данных, включая геномную, клиническую и демографическую информацию от 272 пациентов, отражает сильный междисциплинарный подход и глубокое понимание, как молекулярной биологии, так и принципов общественного здравоохранения.

На основании вышеизложенного я считаю, что диссертация под названием **«Изучение генотипов возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* в Казахстане»** отвечает всем необходимым требованиям для защиты кандидатской диссертации, и рекомендую ее к публичной защите. Я считаю, что Нурлан Такенов заслуживает присвоения степени доктора философии (PhD).

Научный руководитель
Ye Xu, PhD
Ассоциированный профессор
Школа науки о жизни, Сямэньский университет
Электронная почта: xuye@xmu.edu.cn