

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Андриевской Ирины Юрьевны на тему: «Характеристика популяции *B. pertussis*, циркулирующей на территории Российской Федерации в 2018 – 2024 гг.», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – микробиология (биологические науки)

Коклюш остается смертельно опасным заболеванием, несмотря на значительные успехи вакцинопрофилактики, достигнутые с середины 1950-хх гг. Ежегодно в мире фиксируется 161 000 летальных исходов от коклюша (L. D. Frenkel, 2021). Для профилактики коклюша используются цельноклеточные коклюшные вакцины (ЦКВ) в составе комбинированных препаратов (АКДС). В начале 1990-хх гг. в виду данных о реактогенности ЦКВ были разработаны и внедрены в практику бесклеточные коклюшные вакцины (БКВ), содержащие от 1 до 5 очищенных отдельных антигенов бактерий *B. pertussis* (коклюшный токсин (КТ), филаментозный гемагглютинин (ФГА), пертактин (ПРН), фимбрии 1, 2 типа (Fim 1 и 2).

В России заболеваемость коклюшем резко выросла в 2023 г. (в 17 раз), достигнув 35,98 на 100 тыс. населения. В 2024 г. показатель снизился до 22,24, но остается в 4,5 раза выше среднего. В 2023-2024 гг., после длительного относительно благополучного периода, вновь зафиксирована младенческая смертность от коклюша (21 случай). В экономически развитых странах, несмотря на высокий охват вакцинацией (95%), заболеваемость коклюшем растет с 2000-х годов, приближаясь к довакцинному уровню. Ряд исследователей полагает, что использование БКВ может быть связано с ростом заболеваемости коклюшем (N. Lefrancq et al., 2022).

Под действием селективного давления вакцинации происходит эволюция бактерий *B. pertussis*: накопились бактерии с новыми генотипами с мутациями в генах факторов вирулентности, входящих в состав вакцин: КТ

(*ptx*), пертактина (*prn*), ФГА (*fha*), фимбрий 1 и 2 типов (*fim* 1 и 2) и других, что позволяет им адаптироваться.

С 2000 г. в России проводится генотипирование штаммов *B. pertussis*. Существующие методы требуют выделения чистой культуры, однако прихотливость *B. pertussis* при культивировании *in vitro* и трудоемкость таких методов порой ограничивают получение информации о генотипических свойствах возбудителя. Актуальной проблемой является разработка новых способов генотипирования бактерий *B. pertussis* непосредственно из клинических образцов, полученных от больных коклюшем, исключая этап выделения чистой культуры, чему и посвящена работа Андриевской Ирины Юрьевны.

Автором впервые разработан способ генотипирования бактерий *B. pertussis* на основе вложенной ПЦР по определению аллельных профилей промотора *ptxP* гена КТ, гена ПРН (*prn*) и гена *fim3* в образце ДНК, полученном непосредственно из клинических образцов (мазки с задней стенки ротоглотки), получен патент на изобретение РФ 2822353, что подтверждает практическую значимость проведенного исследования.

Описана современная популяция *B. pertussis* по структуре 17 генов факторов патогенности – *ptxA*, *ptxB*, *ptxC*, *ptxD*, *ptxE*, *ptxP*, *fim2*, *fim3*, *prn*, *tcfA*, *fhaB*, *суаА*, *vag8*, *bapC*, *brkA*, *ompQ*, *bscl*, в 9 генах выявлен однонуклеотидный полиморфизм, что может влиять на вирулентность и иммуногенность возбудителя.

В период высокой заболеваемости коклюшем 2023–2024 гг. отмечается доминирование двух генотипов с аллельными профилями *ptxP3/fim3-1/prn2* и *ptxP3/fim3-2/prn2*.

Многофакторный анализ лабораторной диагностики коклюша в РФ (2018–2024 гг.) выявил доминирование *B. pertussis* (73,7%) в этиологии коклюша. Установлено, что в РФ в 2018–2024 гг. циркулировали чувствительные к макролидам штаммы *B. pertussis*, резистентные к ним

отсутствовали. Однако в 2023–2024 гг. наблюдается снижение чувствительности к эритромицину и кларитромицину (уменьшение зон задержки роста, увеличение МИК), что может указывать на адаптацию возбудителя к длительной антибактериальной терапии, что, безусловно, является ценным фактом для клинической практики. Сохраняются генотипические различия между вакцинными и циркулирующими штаммами *B. pertussis*. Впервые полногеномное секвенирование охарактеризовало 8 перспективных штаммов для производства коклюшных вакцин.

Основная практическая и теоретическая значимость проведенного исследования заключается в разработке подходов к геномному эпидемиологическому мониторингу *B. pertussis* для выявления внутривидовых генетических различий и оценки рисков коклюшной инфекции в РФ. Разработанный метод генотипирования бактерий *B. pertussis* в клиническом материале позволяет оперативно оценивать генетическое разнообразие циркулирующих штаммов, включая выявление изменений в основных генах протективности, для эпидемиологического надзора за коклюшем в РФ.

Создана коллекция из 222 штаммов *B. pertussis* для научных целей и контроля качества. Геномы 107 изолятов переданы в Национальный каталог патогенных микроорганизмов в рамках федерального проекта безопасности (г. Оболенск). 500 нуклеотидных последовательностей КТ и гена *fim3* депонированы на платформе VGARus (genomenvpn.crie.ru). Перспективные вакцинные штаммы переданы в «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». Результаты исследования включены в Государственные доклады, учебные и методические пособия, используются в работе кафедры микробиологии и вирусологии Института профилактической медицины имени З. П. Соловьева Пироговского университета.

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования обеспечена за счет комплексного подхода, включающего

теоретические и опытно-экспериментальные методы, адекватные предмету, цели и задачам научного поиска; объективности применяемых способов оценки результатов эксперимента; целенаправленного анализа накопленного опыта и обобщения данных, полученных в ходе опытно-экспериментальной работы.

По результатам исследования опубликовано 17 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, 1 статья – в другом издании, 1 патент на изобретение, 1 учебное пособие. Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Заключение

Диссертационная работа Андриевской Ирины Юрьевны на тему: «Характеристика популяции *B. pertussis*, циркулирующей на территории Российской Федерации в 2018 – 2024 гг.», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – микробиология (биологические науки), выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Борисовой Ольги Юрьевны, является завершенной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи – автором разработан и применен новый способ генотипирования *B. pertussis*, позволяющий проводить анализ циркулирующей популяции возбудителя путем использования его ДНК непосредственно из клинических образцов. По актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа Андриевской Ирины Юрьевны отвечает требованиям п. 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 30.07.2014 № 723, 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

N 1539, от 26.09.2022 N 1690, от 26.01.2023 N 101, от 18.03.2023 N 415, от 26.10.2023 N 1786, от 25.01.2024 N 62, от 16.10.2024 №1382 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор, Андриевская Ирина Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – микробиология (биологические науки).

Старший научный сотрудник лаборатории генетики бактерий отдела медицинской микробиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Тел: +7-499-193-61-90; e-mail: info@gamaleya.org

Кандидат медицинских наук
«8» сентября 2025 г.



Медкова Алиса Юрьевна

Подпись Медковой Алисы Юрьевны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации

123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18
Тел: +7-499-193-30-01; e-mail: info@gamaleya.org

Кандидат биологических наук
«8» сентября 2025 г.



Сысолятина Елена Владимировна