



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова"

Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России)

Адрес: Санкт-Петербург, 191015, ул.Кирочная, д.41

ОКПО 30625447, ОКАТО 40298564000, ОГРН 1117847434990, ИНН 7842461679,  
КПП 784201001, ОКВЭД 85.22; 86; 72.19; 84.21

Единая телефонная справочная: (812) 303-50-00, факс: (812) 303-50-35,

e-mail: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)

[www.szgmu.ru](http://www.szgmu.ru)

### «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке  
и инновационной деятельности  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И.  
Мечникова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
доктор медицинских наук, профессор



Н.В. Бакулина

« 15 » 09 2025 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Андриевской Ирины Юрьевны на тему: «Характеристика популяции *B. pertussis*, циркулирующей на территории Российской Федерации в 2018 – 2024 гг.», представленной к официальной защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. Микробиология.

### Актуальность темы диссертационной работы

Исследование возбудителя коклюша продолжает быть востребованным в связи с ростом заболеваемости, тяжелым течением инфекции у детей раннего возраста и отмечаемыми смертельными исходами. Вероятными причинами роста заболеваемости коклюшем считают: генетические изменения возбудителя коклюша под действием избирательного давления вакцинации; распространение *B. pertussis* бессимптомными носителями; увеличение отказов родителей от

вакцинации детей в возрасте до одного года. Увеличение количества молекулярно-генетических исследований методом полимеразной цепной реакции способствовало выявлению большего количества случаев инфекции, включая те, которые протекают в легкой или стёртой форме, а также среди контактных лиц в очагах заболевания коклюшем. Применение современных молекулярно-генетических методов значительно расширило возможности эпидемиологического надзора и мониторинга за инфекционными заболеваниями, в том числе и за коклюшем. Для генотипирования *B. pertussis* необходимо наличие чистой культуры. Учитывая длительность и трудоемкость культивирования *B. pertussis*, биохимическую инертность бактерии при общей эффективности бактериологического исследования до 20 %, не всегда возможно проведение генотипирования штаммов и, следовательно, получение информации о генотипических свойствах возбудителя. В связи с этим актуальным становится оценка клонального состава циркулирующей популяции возбудителя коклюшной инфекции и разработка новых методик генотипирования *B. pertussis* непосредственно из клинического образца, полученного от больного, позволяющих получать информацию о генотипических свойствах возбудителя, исключая этап выделения чистой культуры.

Таким образом, диссертационная работа Андриевской Ирины Юрьевны является актуальной и представляет значительный научный и практический интерес для медицинской микробиологии в части мониторинга возбудителя коклюшной инфекции.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна диссертационной работы заключается в проведении многофакторного анализа состояния лабораторной диагностики коклюша на территории Российской Федерации за период 2018 – 2024 гг.

Автором разработан способ генотипирования *B. pertussis* на основе вложенной (nested) полимеразной цепной реакции по определению аллельных профилей промотора *ptxP* гена коклюшного токсина, гена пертактина *prn* и гена фимбриального белка 3 типа *fim3*, позволяющий проводить мониторинг за возбудителем коклюша из клинических образцов.

На основании анализа 17 генов, кодирующих факторы патогенности – *ptxA*, *ptxB*, *ptxC*, *ptxD*, *ptxE*, *ptxP*, *fim2*, *fim3*, *prn*, *tcfA*, *fhaB*, *cyoA*, *vag8*, *bapC*, *brkA*, *ompQ*, *bscI*, автором впервые описана клональная структура популяции *B. pertussis*, циркулирующих в Российской Федерации. Показано, что в 9 генах выявлен однонуклеотидный полиморфизм, который может влиять на вирулентность и иммуногенность возбудителя. В период высокой заболеваемости коклюшем 2023–2024 гг. отмечалось

доминирование двух генотипов с аллельными профилями *ptxP3/fim3-1/prn2* и *ptxP3/fim3-2/prn2*.

Одним из важнейших результатов диссертационной работы является установление автором генотипических различий между штаммами *B. pertussis*, используемыми для производства вакцинного коклюшного компонента, входящего в состав адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины и циркулирующей популяцией *B. pertussis*. Данные результаты являются основой для пересмотра состава существующих вакцин, используемых на территории Российской Федерации. Впервые с помощью полногеномного секвенирования дана характеристика восьми штаммам *B. pertussis*, предложенные в качестве перспективных штаммов для включения в кандидаты при производстве вакцинных препаратов.

### **Связь новизны исследования с планами соответствующих отраслей науки**

Исследование выполнено согласно отраслевой научно-исследовательской программе «Проблемно ориентированные научные исследования в отрасли эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями» в процессе выполнения задач НИР ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского: «Изучение роли инфекций, вызванных различными видами бордетелл и коринебактерий, в эпидемическом процессе дифтерийной и коклюшной инфекций в Российской Федерации» (Рег. № 1022040800551-4) на 2021 – 2025 гг., а также в процессе деятельности Референс-центра по мониторингу за коклюшем при проведении микробиологического мониторинга возбудителя коклюша на территории России в соответствии с приказом Роспотребнадзора от 01.12.2017 г. № 1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации».

### **Значимость полученных результатов для медицинской науки и практики**

Предложенные автором подходы к проведению геномного эпидемиологического мониторинга *B. pertussis* для выявления внутривидовых генетических различий в рамках эпидемиологического надзора за биологическими рисками распространения коклюшной инфекции на территории Российской Федерации, могут быть использованы как основа совершенствования лабораторной диагностики и создания иммунопрофилактических препаратов. Полученные автором в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о продолжающейся микроэволюции возбудителя коклюша и формируют представления о

масштабах внутривидового генетического разнообразия *B. pertussis*, затрагивающих генетические детерминанты 17 факторов патогенности.

Автором установлено, что интенсивное использование метода полимеразной цепной реакции в лабораторной диагностике коклюша позволяет увеличить долю лабораторно подтверждённых диагнозов и повысить количество положительных находок при обследовании в очагах инфекции, что послужило основанием для подачи предложения в новую редакцию СанПин о включении ПЦР - диагностики при обследовании в очагах инфекции.

Разработанный автором способ генотипирования *B. pertussis* непосредственно в клиническом материале позволяет оценить генетическое разнообразие циркулирующей популяции возбудителя, что обеспечивает быстрое выявление *B. pertussis* с измененной структурой промотора гена коклюшного токсина, гена фимбриального белка 3 типа и гена белка пертактина в рамках эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией на территории Российской Федерации.

Разработанный алгоритм микробиологического мониторинга *B. pertussis* с учетом вида биоматериала позволяет увеличить охват территории России по оценке структуры популяции *B. Pertussis*.

Созданная и охарактеризованная рабочая коллекция *B. pertussis* в количестве 222 штаммов используется Референс-центром по мониторингу за коклюшем в научных целях и в качестве источника контрольных образцов для проведения внешнего контроля качества.

Полученные последовательности геномов 107 изолятов *B. pertussis* отправлены в Национальный каталог патогенных микроорганизмов «Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии» г. Оболенска, в процессе реализации федерального проекта «Санитарный щит страны – обеспечение биологической безопасности (профилактика, выявление, реагирование)».

Нуклеотидные последовательности фрагментов промотора *ptxP* гена коклюшного токсина и гена *fim3* *B. pertussis* (всего 500 последовательностей) депонированы в отечественную платформу VGARus ([genomenvrn.crie.ru](http://genomenvrn.crie.ru)), которая содержит результаты расшифровок геномов возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний.

Перспективные штаммы *B. pertussis* для включения в состав кандидатов производственных вакцинных штаммов переданы в «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» г. Москвы под номерами штаммов в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов 900123, 900124, 900125, 900127, 900129, 900130, 900131, 900132.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений,  
выводов, практических рекомендаций, сформулированных в  
диссертации**

Достоверность полученных Андриевской Ириной Юрьевной результатов подтверждается значительным количеством проведенных исследований с использованием бактериологических и молекулярно-генетических методов, а также с использованием специализированного программного обеспечения для биоинформатического и статистического анализа данных. Научная обоснованность определяется логичным дизайном исследования. Выводы и практические рекомендации диссертации конструктивны, убедительны, соответствуют содержанию работы и не вызывают принципиальных возражений.

Основные положения диссертации отражены в 17 печатных работах. Результаты работы доложены и обсуждены на всероссийских научно-практических конференциях с международным участием.

**Соответствие специальности**

Тема диссертации, цель, задачи, основные положения и выводы, сформулированные автором, соответствуют следующим пунктам паспорта научной специальности 1.5.11. Микробиология:

1. Систематика и филогения микроорганизмов;
11. Геномный и метагеномный анализ микроорганизмов и их сообществ;
12. Патогенные микроорганизмы, факторы вирулентности и патогенности

**Содержание диссертационной работы и ее оформление**

Диссертационная работа Андриевской Ирины Юрьевны изложена на 157 листах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 40 рисунками и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список литературы. Текст диссертации изложен логично, аргументированно, каждая глава заканчивается заключением. Список литературы включает 254 источника, в том числе 44 отечественных и 210 зарубежных авторов. Содержание работы соответствует поставленной цели, выводы – задачам.

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные, положения диссертации, формирует представление о проведенном исследовании, содержит всю необходимую информацию, отражающую результаты, положения и выводы.

### **Внедрение основных результатов исследования и конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы интегрированы в учебные материалы лекционного курса, применяемого на практических семинарах по лабораторной диагностике дифтерии и коклюша в г. Ижевске, г. Казани, г. Ярославле, г. Смоленске, г. Тюмени, г. Петропавловском-Камчатском, на пяти онлайн-семинарах по лабораторной диагностике коклюша для специалистов Центрального, Приволжского и Уральского федеральных округов, Ханты-Мансийского автономного округа, а также используются в работе кафедры микробиологии и вирусологии Института профилактической медицины имени З.П. Соловьева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) и кафедры микробиологии им. В.С. Киктенко Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.

Полученные результаты оценки эффективности лабораторной диагностики коклюша вошли в Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» и «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году», в учебное пособие «Коклюш, дифтерия, столбняк: лабораторная диагностика и вакцинация», послужили основой для подготовки информационно-методических писем Роспотребнадзора «О заболеваемости коклюшем, анализе состояния лабораторной диагностики, мониторинге за возбудителем и состоянии противокклюшного иммунитета населения в Российской Федерации» от 19.11.2024 г. № 02/20325-2024-27 и от 16.06.2025 г. № 02/11250-2025-27; использованы при составлении ежемесячных отчетов в соответствии с «Положением об эпидемиологическом мониторинге» № 02/20475-2023-27 от 29.11.2023 г

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

В ходе анализа диссертационной работы принципиальных замечаний не возникло. При обсуждении работы к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Автором проведена сравнительная характеристика трех лабораторных методов выявления возбудителей коклюша – культуральный, серологический и полимеразной цепной реакции. Каково соотношение положительных и отрицательных результатов для каждого из трех методов исследований?

2. Вопрос по третьей главе «Антибиотикочувствительность циркулирующих штаммов *B. pertussis*». Была ли зависимость между значениями диаметров зон задержки роста и значениями минимальной

ингибирующей концентрации для макролидных антибиотиков (снижение диаметров зон было связано с увеличением МИК)?

3. Вопрос по шестой главе «Сравнительный анализ производственных вакцинных штаммов и штаммов-кандидатов». Автором продемонстрировано, что существующие вакцинные и циркулирующие штаммы различаются по серотипу, аллелям токсинов и фимбрий. Различаются ли эти штаммы по соге-части генома? Где локализуются на филогенетическом дереве вакцинные штаммы (рис. 40)? Хотелось бы услышать мнение автора, наблюдаемые изменения в популяции циркулирующих штаммов *B. pertussis* на территории РФ – это замещение одних генетических линий другими или это изменение серотипа и токсинов на базе одной генетической линии (антигенная эволюция)?

Отзыв на диссертационную работу Андриевской Ирины Юрьевны обсужден и одобрен на заседании кафедры медицинской микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 9 от 15 сентября 2025).

### 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, выполненной под руководством доктора медицинских наук, профессора Борисовой Ольги Юрьевны, является завершенной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи – разработка новых способов генотипирования непосредственно из клинического материала и оценка клонального состава циркулирующей популяции возбудителя коклюшной инфекции.

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 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, 11.09.2021 № 1539, от 26.09.2022 № 1690, от 26.01.2023 № 101, от 18.03.2023 № 415, от 26.10.2023 № 1786, от 25.01.2024 № 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.

Профессор кафедры медицинской микробиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная 41

Телефон: 8 (812) 303-50-01

Электронная почта: [guestvv11@gmail.com](mailto:guestvv11@gmail.com)

доктор биологических наук

Гостев Владимир Валерьевич

Подпись Гостева Владимира Валерьевича заверяю:

Ученый секретарь Трофимов Евгений Александрович Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная 41

Телефон: 8 (812) 303-50-01

Электронная почта: [rectorat@szgmu.ru](mailto:rectorat@szgmu.ru)

доктор медицинских наук

Трофимов Евгений Александрович

