

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

Федерального бюджетного учреждения науки
«Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и
микробиологии им. Г.Н. Габричевского»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека
профессор, доктор медицинских наук
О.Ю. Борисова
«26» 06 2025 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10).

Диссертация Андриевской Ирины Юрьевны «Характеристика популяции *B. pertussis*, циркулирующей на территории Российской Федерации в 2018 – 2024 гг.» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.11. – «микробиология» (биологические науки) выполнена в лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В период подготовки диссертации соискатель Андриевская Ирина Юрьевна работала в Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в должности научного сотрудника лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций. После

изменения структуры ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора с 01.06.2025 года по настоящее время соискатель Андриевская И. Ю. работает научным сотрудником в Исследовательском центре по изучению дифтерии, коклюша и столбняка.

В 2009 году Андриевская Ирина Юрьевна окончила биологический факультет Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Мурманский государственный технический университет» по специальности «биология» (диплом ВСГ 4028167, регистрационный номер 1059/09 от 19 июня 2009 года).

Андриевская Ирина Юрьевна для выполнения диссертационной работы, апробации, получения заключения организации была прикреплена соискателем по специальности 1.5.11. – микробиология в лабораторию диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, приказ № 200 - 2022 от 01.12.2022 г.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 444 выдана 07.11.2024 года Федеральным бюджетным учреждением науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

Борисова Ольга Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, директор.

По итогам обсуждения принято следующее 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, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на современном уровне.

Цель работы посвящена изучению генотипических свойств возбудителя коклюша с оценкой клонального состава циркулирующей популяции в 2018 – 2024 гг. с использованием модернизированного методического подхода микробиологического мониторинга.

Личное участие автора (95%) заключалось в самостоятельном составлении плана исследования, проведении аналитического обзора литературы, выполнении всего объема микробиологических и молекулярно-генетических исследований. Самостоятельно проведен анализ полученных данных, анализ геномов *B. pertussis*. Подбор и конструирование специфичных олигонуклеотидных праймеров фрагментов *ptxP*, *fim3*, *prn* для 1 раунда вложенной ПЦР проведен совместно с научным сотрудником лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, к.м.н. Чаплиным А.В. Апробация разработанной методики с помощью бактериологических и молекулярно-генетических исследований проведена совместно с сотрудниками лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора: ведущими научными сотрудниками: к.м.н. Гадуа Н.Т., к.м.н. Пименовой А.С. Секвенирование полученных образцов проводилось совместно с старшим научным сотрудником лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, к.б.н. Урбан Ю.Н. Андриевской И.Ю. статистически обработаны полученные данные, обобщены и проанализированы результаты исследования, научно обоснованы выводы, результаты работы представлены на научно-практических конференциях.

Научная новизна исследования заключается в совершенствовании микробиологического мониторинга коклюша с оценкой биологических рисков распространения возбудителя коклюша с разной генетической структурой на территории России.

Впервые разработан способ генотипирования *B. pertussis* на основе вложенной ПЦР по структуре промотора (*ptxP*) коклюшного токсина, пертактина (*prn*) и фимбрий 3 типа (*fim3*), предусматривающий выделение ДНК из клинических образцов (мазков с задней стенки ротоглотки) и последующего мультилокусного антигенного сиквенс-типирования с определением аллельных вариантов генов (Патент на изобретение РФ 2822353 от 04.07.2024 г.).

Анализ состояния лабораторной диагностики коклюша на территории РФ позволил установить этиологическую структуру возбудителей с доминированием *B. pertussis* (73,7%) и увеличение использования ПЦР-диагностики до 62,5% в период подъема заболеваемости 2023 – 2024 гг. Было установлено, что на территории РФ в период 2018 – 2024 гг. продолжают циркулировать штаммы *B. pertussis*, чувствительные к антибактериальным препаратам группы макролидов.

С помощью секвенирования по Сэнгеру и полногеномного секвенирования впервые проведен геномный эпидемиологический мониторинг циркулирующей популяции *B. pertussis* по структуре 17 генов факторов патогенности – *ptxA*, *ptxB*, *ptxC*, *ptxD*, *ptxE*, *ptxP*, *fim2*, *fim3*, *prn*, *tcfA*, *fhaB*, *cyoA*, *vag8*, *bapC*, *brkA*, *ompQ*, *bscI*.

Предложены восемь современных перспективных штаммов *B. pertussis*, охарактеризованных с помощью полногеномного секвенирования, для включения в состав производственных вакцинных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость: Определены подходы к проведению геномного эпидемиологического мониторинга *B. pertussis* для выявления тенденций внутривидовых генетических различий в рамках эпидемиологического надзора за биологическими рисками распространения коклюшной инфекции на территории РФ, что может быть использовано как

основа совершенствования лабораторной диагностики, создания иммунопрофилактических препаратов и коррекции терапии при этой инфекции.

Установлено, что интенсивное использование ПЦР-диагностики позволило увеличить лабораторное подтверждение диагноза коклюша 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.

Проведенные исследования по оценке антибиотикочувствительности штаммов *B.pertussis*, выделенных в период высокой заболеваемости коклюшем, к эритромицину, кларитромицину, азитромицину и рокситромицину указывают на возможное уменьшение эффективности указанных антибактериальных средств в отношении возбудителя коклюша.

Разработанный способ генотипирования *B.pertussis* непосредственно из клинического материала (с тампона от больного) позволяет оценить генетическое разнообразие циркулирующей популяции возбудителя при мониторинге возбудителя коклюша с целью ускоренного выявления *B.pertussis* с измененной структурой промотора коклюшного токсина, гена фимбриального белка3 типа и гена белка пертактина в рамках эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией на территории РФ.

Разработанный алгоритм микробиологического мониторинга *B.pertussis* проводится с учетом вида биоматериала – из биологического материала с тампона от больного осуществляется выделение ДНК, nested PCR и секвенирование по Сэнгеру, из бактериальной культуры осуществляется выделение ДНК и полногеномное секвенирование (WGS) с последующим проведением биоинформатического анализа для определения генетических характеристик, поиска мутаций, приводящих к устойчивости к антибактериальным препаратам и, в конечном итоге, позволяет отслеживать адаптацию возбудителя к вакцинам и своевременно менять их штаммовый состав.

Создана и охарактеризована рабочая коллекция *B.pertussis* в количестве 222 штаммов, которая используется 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)».

500 нуклеотидных последовательностей фрагментов промотора *ptxP* коклюшного токсина и гена *fim3* *B.pertussis* депонированы на отечественной платформе агрегирования результатов расшифровок геномов возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний VGARus (genomenvpn.crie.ru).

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

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», а также в учебное пособие «Коклюш, дифтерия, столбняк: лабораторная диагностика и вакцинация», которое вышло в 2024 г.

Результаты настоящей работы используются в процессе осуществления деятельности Референс-центра по мониторингу за коклюшем ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора и послужили основой для информационно-методического письма 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, используются при составлении ежемесячных отчетов в соответствии с «Положением об эпидемиологическом мониторинге» № 02/20475-2023-27 от 29.11.2023 г. и интегрированы в учебные материалы лекционного курса, применяемого на региональных практических семинарах по лабораторной диагностике дифтерии и коклюша (г. Ижевск, г. Казань, 2023 г.; г. Ярославль, г. Смоленск, 2024 г., г. Тюмень, г. Петропавловск-Камчатский, 2025 г.), и на пяти онлайн-семинарах по лабораторной диагностике коклюша для специалистов Центрального, Приволжского и Уральского федеральных округов (2024 г.), Ханты-Мансийского автономного округа (2025 г.) (акт внедрения от 11.04.2025 г.).

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в учебные и методические материалы кафедры микробиологии и вирусологии Института профилактической медицины имени З. П. Соловьева ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России в процессе обучения студентов по программам «Лечебное дело», «Стоматология», «Педиатрия» и «Фармация» (акт внедрения от 11.04.2025 г.), данные исследования используются при формировании учебно-методической базы кафедры микробиологии Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы для подготовки студентов в рамках тематических дисциплин «Микробиология, вирусология» и «Микробиология» (акт внедрения от 14.04.2025 г.).

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных бактериологических, молекулярно-генетических исследований, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, с использованием программного обеспечения для проведения биоинформатического и статистического анализа данных. О достоверности полученных результатов

свидетельствует достаточный объем исследованных штаммов *B.pertussis* и образцов диагностического материала от больных коклюшем.

Диссертация апробирована на заседании секции Ученого совета «Эпидемиология, микробиология, клиника инфекционных заболеваний» Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (протокол № 2 от 24.04.2025 г.).

Полученные в работе данные были представлены на научных конференциях и конгрессах всероссийского и международных уровней, включая XVI Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 2024); Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2024» (Москва, 2024); X Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2024); X Юбилейный конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2024); VIII Всероссийский конгресс по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии (XXVII Кашкинские чтения) (Санкт-Петербург, 2024); IX Национальный конгресс бактериологов (Москва, 2024); XVII Ежегодный Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (г. Москва, 2025).

По данным проведенных исследований опубликовано 17 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, 1 статья – в другом издании, 2 тезиса в рецензируемых изданиях, 8 тезисов в сборниках материалов конференций, 1 патент на изобретение, 1 учебное пособие. Диссертационная работа изложена на 157 листах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 39 рисунками.

Список опубликованных работ по теме диссертации:

Статьи в журналах

1. Борисова, О.Ю. Генотипическая характеристика штаммов *Bordetella*

- pertussis – кандидатов для получения коклюшного компонента вакцинных препаратов (Сообщение I) / О.Ю. Борисова, И.Ю. Андриевская, А.С. Пименова, Н.Т. Гадуа, И.А. Чагина, А.Б. Борисова, А.В. Чаплин, И.А. Алексеева, Л.И. Кафарская // Вестник РГМУ. – 2024. – № 2. – С. 4-10.
2. Пименова, А.С. Антибиотикочувствительность выделенных на территории России штаммов *Bordetella pertussis* к эритромицину и азитромицину / А.С. Пименова, Н.Т. Гадуа, И.Ю. Андриевская, О.Ю. Борисова, М.С. Петрова, А.Б. Борисова, С.С. Афанасьев, И.В. Подопрigора, М.С. Афанасьев, Т.И. Москвина, Г.В. Воробьева, И.М. Дегтярева, О.В. Тимиркина, С.А. Лукьянцева, Т.Н. Тригорлова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2024. – № 3. – С. 27-37.
 3. Борисова А.Б., Мурашова Е.А., Андриевская И.Ю., Пурская О.Г., Борисова О.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А. Выявление ко-инфекции, вызванной *Bordetella pertussis* и *Bordetella bronchiseptica* // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2024. – № 2. – С. 71-81.
 4. Борисова О.Ю., Андриевская И.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Чагина И.А., Миронов А.Ю., Кафарская Л.И. Анализ лабораторной диагностики коклюшной инфекции в России в 2023 году // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – т. 69. – № 10. – С. 548-555.
 5. Алексеева И.А., Лепихова Д.Н., Борисова О.Ю., Пименова А.С., Андриевская И.Ю., Ибрагимхалилова И.В. Влияние условий хранения цельноклеточной коклюшной вакцины на ее токсичность: исследование на аутбредных мышах [Текст] / И.А. Алексеева, Д.Н. Лепихова, О.Ю. Борисова, А.С. Пименова, И.Ю. Андриевская, И.В. Ибрагимхалилова // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2025. – т. 25. – № 1. – С. 111-120.

Тезисы

1. Скирда, Т.А. Определение иммунного статуса к коклюшу у детей 6-летнего возраста с жалобами на длительный кашель // Т.А. Скирда, О.Ю. Борисова, А.С. Пименова, А.Б. Борисова, И.Ю. Андриевская, Н.Т. Гадуа, И.А. Чагина, М.С. Петрова, С.Ю. Комбарова, Л.И. Кафарская // Материалы XVI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского к 300-летию Российской академии наук, Москва, 25-27 марта 2024 г., – М.: Медицинское Маркетинговое агентство, 2024. – 250 с. – С. 178-179.
2. Андриевская, И.Ю. Генотипирование возбудителя коклюша из клинических образцов / И.Ю. Андриевская, О.Ю. Борисова, А.С. Пименова, А.Б. Борисова, Н.Т. Гадуа, И.А. Чагина // Материалы XVI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского к 300-летию Российской академии наук, Москва, 25-27 марта 2024 г., – М.: Медицинское Маркетинговое агентство, 2024. – 250 с. – С. 19-20.

3. Андриевская, И.Ю. Аллельное типирование *ptxP Bordetella pertussis* в клинических образцах / И.Ю. Андриевская, А.С. Пименова, Н.Т. Гадуа, И.А. Чагина, О.Ю. Борисова // Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2024», Москва, 16 – 17 апреля 2024 г., М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. – 266 с. – С. 36.
4. Андриевская, И.Ю. Оценка генетического разнообразия *B. pertussis* в 2023 г. И.Ю. Андриевская, Н.Т. Гадуа, А.С. Пименова, И.А. Чагина, Н.М. Каргальцева, О.Ю. Борисова // Материалы X Юбилейного конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – Журнал инфектологии. – 2024. – Приложение 1, том 16, № 2. – С. 10 – 11.
5. Андриевская И.Ю., Борисова О.Ю., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А. Результаты исследования секционного материала от умерших от коклюша детей с помощью ПЦР // Проблемы медицинской микологии. – 2024. – том 26, № 2. – С. 78.
6. Пименова А.С., Андриевская И.Ю., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Борисова О.Ю. Анализ результатов проведения внешнего контроля качества исследований по выявлению возбудителя коклюша бактериологическим методом (2016 – 2022 гг.) // Проблемы медицинской микологии. – 2024. – том 26, № 2. – С. 185-186.
7. Борисова О.Ю., Пименова А.С., Андриевская И.Ю., Гадуа Н.Т., Чагина И.А. Анализ лабораторной диагностики коклюша в Российской Федерации в 2023 году / Материалы IX Национального конгресса бактериологов, посвященному 50-летию ФБУН ГНЦПМБ Роспотребнадзора, 17 – 19 сентября 2024 г., г. Москва. – Москва, 2024. - С. 23.
8. Борисова, О.Ю. Анализ состояния лабораторной диагностики коклюша в России // О.Ю. Борисова, Н.Т. Гадуа, И.Ю. Андриевская, А.С. Пименова, И.А. Чагина, М.А. Леонова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XVII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 24–26 марта 2025 года, – М.:Медицинское Маркетинговое агентство, 2025. – 248 с. С. 38.
9. Петрова, М.С. Эффективность ПЦР-диагностики коклюша у детей до 17 лет // М.С. Петрова, А.Б. Борисова, М.А. Леонова, И.Ю. Андриевская, А.С. Пименова, И.А. Чагина, О.Ю. Борисова, Л.И. Кафарская // Инфекционные болезни: мультидисциплинарный взгляд: сборник материалов научно-практической конференции, СПб, 15-16 апреля 2025 года, «Человек и его здоровье», 2025. – 442с. С. 359.
10. Андриевская, И.Ю. Оценка чувствительности *B. pertussis* к эритромицину молекулярно-генетическими методами // И.Ю. Андриевская, О.Ю. Борисова, А.С. Пименова, Н.Т. Гадуа, И.А. Чагина, М.А. Леонова, Н.М. Каргальцева // Материалы XI конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, посвященный 80-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг., Санкт-Петербург, 18-20 мая 2025/ Журнал инфектологии. – 2025. - Приложение 1, том 17. - №2. - С. 9.

Патент

Патент 2822353 Российская Федерация, C12Q 1/68 (2006.01), C12Q 1/6876 (2018.01). Способ генотипирования *B. pertussis* из клинических образцов на основе вложенной ПЦР / Борисова О.Ю., Андриевская И.Ю., Борисова А.Б., Пименова А.С., Гадуа Н.Т., Чагина И.А., Чаплин А.В., Афанасьев С.С., Чешева В.В. заявитель и патентообладатель: ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора (RU). – № 2023125556; заявл. 05.10.2023 г.; опубл. 04.07.2024, Бюл. № 19. – 19 с.

Учебное пособие

Марданлы, С.Г. Коклюш, дифтерия, столбняк: лабораторная диагностика и вакцинация: учебное пособие / С.Г. Марданлы, О.Ю. Борисова, И.Ю. Андриевская, А.Б. Борисова, А.С. Пименова, И.А. Чагина, Н.Т. Гадуа. - Электрогорск: АО "ЭКОлаб", 2024. - 67с.

Диссертация Андриевской Ирины Юрьевны «Характеристика популяции *B. pertussis*, циркулирующей на территории Российской Федерации в 2018 – 2024 гг.» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности: 1.5.11. – микробиология.

Заключение принято на заседании секции «Эпидемиология, микробиология, клиника инфекционных заболеваний» Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Присутствовало на заседании 17 человек. Результаты голосования: «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от 24 апреля 2025г.

Председатель секции «Эпидемиология, микробиология, клиника инфекционных заболеваний» Ученого совета

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

доктор медицинских наук

 О.В. Цвиркун

Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

кандидат биологических наук

 Н.В. Гудова

