

УДК 616-078.33: 616.921.8+575.191

В.А. Алешкин, О.Ю. Борисова, Н.Т. Гадуа, И.К. Мазурова

**ОСОБЕННОСТИ ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ШТАММОВ
BORDETELLA PERTUSSIS, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ КОКЛЮШЕМ В РОССИИ**

Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (Москва)

На основании изучения особенностей структуры 7 генов, детерминирующих основные факторы патогенности возбудителя коклюша, — *ptxA*, кодирующего S1 субъединицу A-комплекса; *ptxB*, *ptxC*, *ptxD* и *ptxE*, кодирующих S2, S3, S4 и S5 субъединицы B-комплекса коклюшного токсина, его промоторной области (*ptxP*), и *prn*, кодирующего пертактин, показаны особенности генотипической изменчивости штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России. Прослежена динамика формирования популяции штаммов возбудителя коклюша и установлено, что популяция формируется путем клональной экспансии штаммов с новой генетической структурой основных факторов патогенности — коклюшного токсина и пертактина. Установлен состав популяции штаммов *B. pertussis*, вызывающих заболевание коклюшем на современном этапе эпидемического процесса коклюшной инфекции — доминирование штаммов с новыми «невакцинными» аллелями генов — *ptxA1* (97,7 %), *ptxC2* (87,4 %), *prn2* (89,5 %) и *ptxP3* (93,3 %), в 2,2 % случаях с *ptxB2* аллелем и в 1,3 % случаях с *prn9* аллелем.

Ключевые слова: *Bordetella pertussis*, генотипирование, ген, аллели

**FEATURES OF GENOTYPING VARIABILITY OF STRAINS OF BORDETELLA PERTUSSIS
ALLOCATED FROM PATIENTS WITH WHOOPING COUGH IN RUSSIA**

V.A. Aleshkin, O.Yu. Borisova, N.T. Gadua, I.K. Mazurova

G.N. Gabrichevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow

On the basis of studying of features of structure of 7 genes determining major factors of pathogenicity of the causative agent of whooping cough — *ptxA*, *ptxB*, *ptxC*, *ptxD*, *ptxE*, *ptxP* and *prn*, features of genotyping variability of strains of *B. pertussis* allocated from patients with whooping cough in Russia are shown. Dynamics of formation of population of strains of the causative agent of whooping cough is tracked and is established that population of strains of *B. pertussis* is formed by clonal expansion of strains with new genetic structure of major factors of pathogenicity — pertussis toxin and pertactin. The structure of population of strains of *B. pertussis* causing a disease by whooping cough at the present stage of epidemic process of a pertussis infection — domination of strains with new «non-vaccine» alleles genes — *ptxA1* (97,7 %), *ptxC2* (87,4 %), *prn2* (89,5 %) and *ptxP3* (93,3 %), in 2,2 % cases with *ptxB2* allele and in 1,3 % cases with *prn9* allele circulate.

Key words: *Bordetella pertussis*, genotyping, gene, alleles

Коклюш до середины 1950-х годов прошлого столетия представлял серьезную проблему для здравоохранения в различных странах мира. Введение специфической вакцинопрофилактики коренным образом изменило характер течения эпидемического процесса коклюшной инфекции и способствовало уменьшению не только количества случаев заболеваний, но и летальности. Однако коклюш по-прежнему остается одной из 10 причин младенческой смерти во всем мире и продолжает быть проблемой здравоохранения даже в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками, где с середины 1990-х годов отмечается рост заболеваемости коклюшем, который стал наиболее распространенным среди вакциноуправляемых инфекций [1, 4, 6, 11, 12, 14].

В России решающую роль в проблеме борьбы с коклюшем сыграла специфическая массовая иммунизация детского населения АКДС-вакциной, которая введена в 1958 — 1960 гг. Благодаря увеличению охвата вакцинацией детей заболеваемость снизилась в первые годы иммунизации в 3,5 раза, а в последнее десятилетие — более чем в 60 раз, по сравнению с допрививочным периодом. Если в 1990-х годах привитость против коклюша не достигала 88 %, то с 2001 года показатель по стране вырос

до 95 %. В 2000-е годы в многолетней динамике наблюдались маловыраженные подъемы заболеваемости, а в 2008 — 2011 гг. она стабилизировалась на уровне 2,5 — 3,8 на 100 тыс. населения. Показатель смертности по сравнению с 1990-ми годами снизился в 2,4 раза. Однако по-прежнему регистрируются единичные летальные исходы; в возрастной заболеваемости в 92 % случаях преобладает детское население; заболеваемость регистрируется как среди не привитых, так и привитых лиц; тяжелые формы заболевания (в среднем 73,5 %) и осложнения (46 %) преобладают у детей первого года жизни [15, 17, 18, 20, 21, 23]. Следовательно, даже на фоне высокого уровня охвата профилактическими прививками коклюшная инфекция остается актуальным инфекционным заболеванием. Это свидетельствует о сохраняющейся циркуляции возбудителя, что, по мнению зарубежных и отечественных исследователей, связано с изменением его биологических, как фенотипических, так и генотипических, свойств [1 — 7, 10, 11, 14, 16, 18, 19, 22]. Поэтому наблюдение за возбудителем коклюша остается по-прежнему одним из важнейших элементов в системе эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией.

В ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора на протяжении многих лет осу-

ществляется микробиологический мониторинг и молекулярно-генетическое типирование штаммов *B. pertussis*, выделенных на территории России. Анализ генетической структуры циркулирующей популяции штаммов *B. pertussis* проводится путем изучения особенностей структуры 7 генов, детерминирующих основные факторы патогенности возбудителя коклюша, — гена *ptxA*, кодирующего S1 субъединицу А-комплекса; генов *ptxB*, *ptxC*, *ptxD* и *ptxE*, кодирующих S2, S3, S4 и S5 субъединицы В-комплекса коклюшного токсина, соответственно, промоторной области коклюшного токсина (*ptxP*), а также гена *prn*, кодирующего пертактин. Изучено 371 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России, как в последние десять лет (2000 — 2010 гг.), так и в прошлые годы (музейные штаммы из коллекции ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора). Штаммы *B. pertussis* выделены в различные периоды эпидпроцесса коклюшной инфекции: I период — допрививочный и первые десять лет проведения массовой иммунизации детского населения АКДС-вакциной (1948 — 1969 гг.), II — период стабилизации заболеваемости в 1970-е годы и роста заболеваемости в 1980-е годы при резком уменьшении охвата профилактическими прививками (1970 — 1999 гг.) и III — период относительной стабилизации заболеваемости на фоне роста охвата прививками, который к настоящему времени достиг 95,6 % (2000 — 2010 гг.).

При проведении молекулярно-генетического типирования среди изученных штаммов *B. pertussis*, выделенных в различные периоды эпидпроцесса, выявлены штаммы, имеющие один из трех аллелей гена *ptxA*, кодирующего S1 субъединицу А-комплекса коклюшного токсина, — *ptxA2*, *ptxA4* или *ptxA1* аллели. Из них *ptxA2*/*ptxA4* аллели являются «вакцинными» аллелями, а *ptxA1* аллель — «невакцинным» аллелем, который отличается от «вакцинного» *ptxA4* аллеля значимыми мутациями в четырех положениях — 204, 586, 684 и 969 нуклеотидной последовательности, а от «вакцинного» *ptxA2* аллеля в положении 204 нуклеотидной последовательности, приводящими к изменениям на аминокислотном уровне коклюшного токсина — глутаминовой кислоты на аспарагиновую кислоту (E68D) и метионина на изолейцин (M228I). Эти изменения затрагивают Т- и В-эпитопы коклюшного токсина, имеющие непрерывные иммунодоминантные структуры, распознаваемые протективными моноклональными mAbs-антителами к этим эпитопам [8, 10, 11]. Поэтому замены одной или двух аминокислот в этих областях предотвращает связывание с этими протективными антителами. Было показано, что в допрививочный период (1948 — 1959 гг.) вся циркулирующая популяция и все три вакцинных штамма характеризовались старыми «вакцинными» *ptxA2*/*ptxA4* аллелями гена *ptxA*, кодирующего S1 субъединицу А-комплекса коклюшного токсина (рис. 1). В конце 1960-х годов в популяции штаммов *B. pertussis* стали регистрироваться единичные

штаммы (9,5 %) с новым «невакцинным» *ptxA1* аллелем. В 1970-е годы большинство циркулирующих штаммов имели старые «вакцинные» аллели *ptxA* гена: 48,4 % штаммов — «вакцинный» *ptxA4* аллель, 35,5 % штаммов — «вакцинный» *ptxA2* аллель и 16,1 % штаммов характеризовались «невакцинным» *ptxA1* аллелем. Все изученные штаммы *B. pertussis*, выделенные в 1980 — 1990-е гг. прошлого столетия и в начале нового столетия 2000 — 2005 гг., имели «невакцинный» *ptxA1* аллель гена. В настоящее время в популяции доминируют (в 92,1 % случаях) штаммы с «невакцинным» *ptxA1* аллелем и зарегистрированы единичные штаммы со старыми «вакцинными» *ptxA2*/*ptxA4* аллелями. По-видимому, выявление таких штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в различных регионах нашей страны, со старым «вакцинным» аллелем свидетельствует о том, что такие штаммы продолжают циркулировать. Вероятно, однородность популяции в 1980 — 1990-е годы и в начале 2000-х годов объясняется тем, что не были выявлены все аллельные варианты у штаммов *B. pertussis*.

Также существенные изменения произошли у штаммов *B. pertussis* в структуре гена пертактина (*prn*), являющегося поверхностным белком, ответственным за адгезию возбудителя. Нуклеотидные последовательности гена *prn* циркулирующих штаммов *B. pertussis* соответствовали одному из четырех выявленных аллелей — *prn1*, *prn3*, *prn2* и *prn9* (рис. 1). Все штаммы *B. pertussis* допрививочного периода и вакцинные штаммы характеризовались наличием «вакцинного» *prn1* аллеля гена. В последующие годы отмечалось постепенное сокращение доли таких штаммов и увеличение штаммов с новой генетической структурой. Среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в 1970-е годы, 96,9 % штаммов имели «вакцинный» *prn1* аллель и 3,1 % штаммов — «невакцинный» *prn3* аллель гена, к концу 1980-х годов в популяции появились также штаммы с другим «невакцинным» *prn2* аллелем. Среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в 1990 — 1999 гг., 44,5 % штаммов имели «вакцинный» *prn1* аллель, 22,2 % штаммов — «невакцинный» *prn2* аллель и 33,3 % штаммов — «невакцинный» *prn3* аллель, т.е. значительно увеличилась доля циркулирующих штаммов *B. pertussis* с «невакцинным» *prn2* аллелем гена. «Невакцинные» *prn2* и *prn3* аллели отличались от «вакцинного» *prn1* аллеля значимыми мутациями в положениях 828, 831, 832 — 834, приводящими к контрастным заменам аминокислот в двух положениях — валина на глицин в V279G и аланина на фенилаланин (A278F). Последовательность нуклеотидов *prn2* аллеля отличается от последовательности нуклеотидов *prn3* аллеля наличием одного дополнительного фрагмента в 15 п.н. (повторяющаяся последовательность) в 1 области гена, т.е. удлиняющего ген *prn* и, следовательно, *Prn* белок. Такой фрагмент, по-видимому, появился в гене пертактина у штаммов *B. pertussis*, уже имеющих *prn3* аллель, что подтверждается данными литературы, свидетельствующими о более раннем появлении штаммов

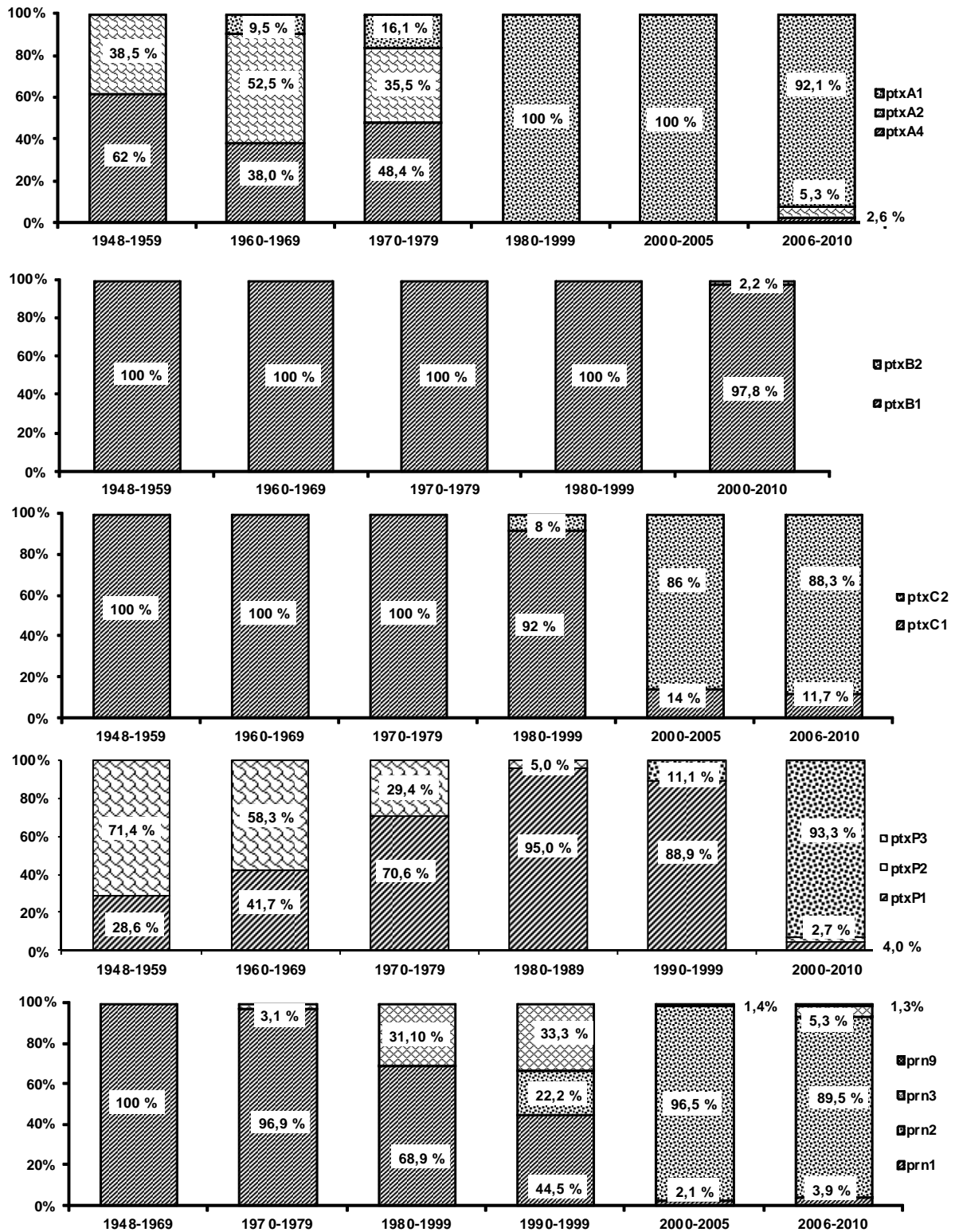


Рис. 1. Удельный вес штаммов *B. pertussis* с аллельными вариантами ptxA, ptxB, ptxC, ptxP и prn генов в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции.

с prn3 аллелем, по сравнению со штаммами с prn2 аллелем [1, 2, 4, 11, 14]. Изучение структуры гена prn у штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в начале этого века, показало, что большинство (97,9 %) штаммов *B. pertussis* характеризовались «невакцинными» prn2 и prn3 аллелями гена пертактина. В 2006 – 2010 гг. у цир-

кулирующих штаммов *B. pertussis* наблюдается большая гетерогенность «невакцинных» аллелей: 89,5 % штаммов характеризуются «невакцинным» prn2 аллелем, 5,3 % штаммов – «невакцинным» prn3 аллелем, и впервые выявлены 1,3 % штаммов с другим «невакцинным» prn9 аллелем, следовательно нуклеотидов которого соответствует

последовательности нуклеотидов *prn2* аллеля, но имеющим дополнительный фрагмент в 30 п.н. и, следовательно, более удлинённый *Prn* белок, что существенно отличает его от «вакцинного» *prn1* аллеля. Все эти изменения произошли в иммуногенных областях, которые участвуют в инициации иммунного ответа. Эти повторяющиеся области сближены в полипептидной цепи и формируют единый конформационный эпитоп, который участвует во взаимодействии с протективными антителами, поэтому произошедшие изменения оказывают существенное влияние на процесс формирования иммунного ответа [9, 13].

При изучении структуры гена *ptxB*, кодирующего S2 субъединицу В-комплекса коклюшного токсина, оказалось, что вплоть до настоящего времени вся циркулирующая популяция штаммов *B. pertussis* и все три вакцинных штамма несли «вакцинный» *ptxB1* аллель этого гена (рис. 1). Однако впервые в 2007 г. были выявлены два современных штамма *B. pertussis* с новым «невакцинным» *ptxB2* аллелем, имеющим значимые мутационные изменения в структуре гена *ptxB*. Этот аллель характеризуется наличием значимых мутаций в положениях 65-ом и 290-ом нуклеотидной последовательности, которые сопровождаются контрастными заменами на аминокислотном уровне — серина на цистеин (S22C) и валина на глутаминовую кислоту (V97Glu), что оказывает существенное влияние, как на скорость сборки самой субъединицы, так и на транспорт А-комплекса внутрь клетки хозяина. Следует отметить, что штаммы *B. pertussis*, имеющие такие значимые мутационные изменения в структуре гена *ptxB*, также появились в единичных случаях и в других странах Европы (не опубликованные F.R. Mooi)

Наименьшие различия у современных циркулирующих штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем, отмечены в структуре гена *ptxC*, кодирующего S3 субъединицу В-комплекса коклюшного токсина (рис. 1). Структура этого гена у штаммов *B. pertussis* соответствовала одному из двух аллелей гена *ptxC* — *ptxC1* или *ptxC2*. Все штаммы *B. pertussis*, выделенные в 1948 — 1979 гг., и три вакцинных штамма характеризовались наличием «вакцинного» *ptxC1* аллеля гена. В 1980 — 1999 гг. удельный вес таких штаммов составил 92,0 %. Вместе с тем, в начале 1980-х годов в циркулирующей популяции стали регистрировать единичные штаммы (8,0 %) с новым «невакцинным» *ptxC2* аллелем. Среди штаммов, выделенных в 2000 — 2005 гг., только 14,0 % штаммов несли старый «вакцинный» *ptxC1* аллель и 86,0 % штаммов характеризовались новым «невакцинным» *ptxC2* аллелем, удельный вес которых в 2006 — 2010 гг. увеличился до 88,3 %. «Невакцинный» *ptxC2* аллель отличается наличием незначимой мутации в положении 681 нуклеотидной последовательности, однако, как показано зарубежными исследованиями [2, 5], штаммы с «невакцинным» *ptxC2* аллелем относятся к определенному PFGE-профилю, обозначенному как *VpSR11*, и вызвали рост заболева-

емости коклюшем с 1990-х годов прошлого века в Европейском регионе.

Нами не были обнаружены изменения в структуре генов *ptxD* и *ptxE*, кодирующих S4 и S5 субъединицы В-комплекса коклюшного токсина. Все изученные штаммы *B. pertussis*, так же, как и производственные вакцинные штаммы, по структуре этих генов были однородны, т.е. генетической варибельности не выявлено, что коррелирует с результатами, полученными при изучении штаммов *B. pertussis*, выделенных в различных странах мира [1].

Учитывая многочисленные данные, свидетельствующие о значимости для адаптации патогенных возбудителей, наличия у них регуляторных систем, оказывающих влияние на уровень продукции факторов патогенности, нами изучены особенности структуры промоторной области коклюшного токсина (*ptxP*), которая отвечает за связывание с димером *VvgA*, являющимся глобальным регулятором экспрессии факторов патогенности у возбудителя коклюша. При секвенировании выявлены штаммы *B. pertussis*, имеющие один из трех аллелей промотора — *ptxP1*, *ptxP2* или *ptxP3* аллели. Среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в допрививочный период, 71,4 % штаммов имели «невакцинный» *ptxP2* аллель и 28,6 % штаммов — «вакцинный» *ptxP1* аллель. Два вакцинных штамма характеризовались наличием «вакцинного» *ptxP1* аллеля (рис. 1). Один штамм *B. pertussis*, вошедший в состав АКДС-вакцины через 10 лет после введения массовой иммунизации, имеет «невакцинный» *ptxP2* аллель, отличающийся от «вакцинного» *ptxP1* аллеля значимой мутацией, но расположенной вне области, отвечающей за связывание с *VvgA* димером. В последующие годы отмечается постепенное увеличение удельного веса штаммов с *ptxP1* аллелем до 41,7 % в 1960 — 1969 гг. и 70,6 % в 1970 — 1979 гг. и уменьшение удельного веса штаммов с *ptxP2* аллелем до 58,3 % в 1960 — 1969 гг. и 29,4 % в 1970 — 1979 гг. В 1980 — 1989 гг. удельный вес штаммов с *ptxP1* аллелем составил 95,0 %, а с *ptxP2* аллелем снизился до 5,0 %. В 1990 — 1999 гг. впервые зарегистрированы в 11,1 % случаев штаммы *B. pertussis*, несущие новый «невакцинный» *ptxP3* аллель, который характеризуется наличием значимой мутации в (–65) положении нуклеотидной последовательности промотора. Такая замена находится в одном из основных сайтов связывания с димером *VvgA*, который расположен в коровой области в чувствительной зоне промотора. Точность присоединения димера на такой сайт и прочность образуемой связи влияют на экспрессию оперона *ptx* и, следовательно, на уровень продукции коклюшного токсина. Среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в последние десять лет, большинство (93,3 %) штаммов характеризуются «невакцинным» *ptxP3* аллелем, 2,7 % штаммов — «невакцинным» *ptxP2* и 4,0 % штаммов — «вакцинным» *ptxP1* аллелями. Следовательно, в современной популяции штаммов *B. pertussis*, вызывающих заболевание коклюшем, доминируют штаммы с

новым «невакцинным» *ptxP3* аллелем промотора. Нами проанализировано влияние обнаруженных мутационных изменений, произошедших в промоторе коклюшного токсина, на вирулентные свойства современных штаммов. Оказалось, что большинство изученных штаммов *B. pertussis*, характеризующихся «невакцинным» *ptxP3* аллелем, имели высокую степень вирулентности, т.е. можно сказать, что мутационные изменения в структуре *ptxP* влияют на высокую продукцию современными штаммами коклюшного токсина. Подтверждением значимости произошедших в *ptxP* мутационных изменений являются исследования, проведенные в Нидерландах с помощью ELISA [2, 6, 10], по сравнительному анализу количества продукции белков пертактина и коклюшного токсина штаммами *B. pertussis* с различными аллельными вариантами промотора. Установлено, что штаммы *B. pertussis*, несущие новый «невакцинный» *ptxP3* аллель, продуцировали значительно больше коклюшного токсина, чем штаммы со старым «вакцинным» *ptxP1* аллелем. Кроме того, клинико-лабораторные сопоставления показали, что штаммы *B. pertussis*, несущие новый «невакцинный» *ptxP3* аллель, были более вирулентными и вызывали более тяжелое клиническое течение заболевания коклюшем.

Для понимания эволюционных процессов, происходящих в популяции возбудителя коклюша, проведен анализ динамики распространения штаммов *B. pertussis* в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции. Установлено, что появление мутационных изменений с формированием новых аллелей генов происходит поступательно, затрагивая как гены детерминант, определяющих основные патоморфологические процессы в клетках, так и гены, кодирующие детерминанты адгезии возбудителя (рис. 2). Так, для штаммов *B. pertussis*, выделенных в допрививочный период, характерным было наличие «вакцинных» *ptxA4/ptxA2*, *ptxB1*, *ptxC1* аллелей генов, кодирующих А- и две (S2 и S3) субъединицы В-комплекса коклюшного токсина, *ptxP1* аллель промотора и *prn1* аллель гена пертактина. С середины 1960-х

годов, т.е. через 10 лет проведения массовой иммунизации, в популяции появились штаммы с новым «невакцинным» *ptxA1* аллелем гена, кодирующим А-комплекс. В последующие годы (1970-е) - удельный вес таких штаммов увеличился до 16,1 %, а начиная с 1980-х годов штаммы, несущие «невакцинный» *ptxA1* аллель гена, стали доминирующими в популяции.

Далее изменения затронули ген *prn*, кодирующий пертактин — главный адгезин возбудителя коклюша, с появлением в 1970-е годы, т.е. через 20 лет проведения массовой иммунизации, штаммов *B. pertussis* сначала с новым «невакцинным» *prn3* аллелем, а затем к концу 1980-х годов с другим «невакцинным» *prn2* аллелем гена, которые в последующие годы заняли доминирующее положение в популяции. В последние годы произошли дальнейшие изменения в структуре этого гена — появились единичные штаммы также с новым «невакцинным» *prn9* аллелем гена, имеющим еще более значимые мутации. Изучение штаммов *B. pertussis*, выделенных в последние пять лет (2006 — 2010 гг.), показало, что новый «невакцинный» *ptxA1* аллель характеризует структуру гена, кодирующего А-комплекс КТ, современных штаммов в 92,1 % случаев; в 96,1 % случаях преобладают штаммы с «невакцинными» *prn2*, *prn3* и *prn9* аллелями гена пертактина; постепенно увеличивается удельный вес (до 88,3 %) штаммов с «невакцинным» *ptxC2* аллелем, кодирующим S3 субъединицу В-комплекса коклюшного токсина, и новым «невакцинным» *ptxP3* аллелем промотора (93,3 %), а также среди циркулирующих штаммов появились единичные штаммы с «невакцинным» *ptxB2* аллелем, S2 субъединицу В-комплекса коклюшного токсина.

Полученными нами данные коррелируют с исследованиями, проводимыми в более чем 30 странах мира на четырех континентах и показавшими подобные изменения в основных генах патогенности *B. pertussis*. Смена циркулирующих штаммов *B. pertussis* со старыми «вакцинными» аллелями основных генов патогенности, характерными для штаммов, входящих в цельноклеточные вакцины, на штаммы с новыми «невакцинными» аллелями

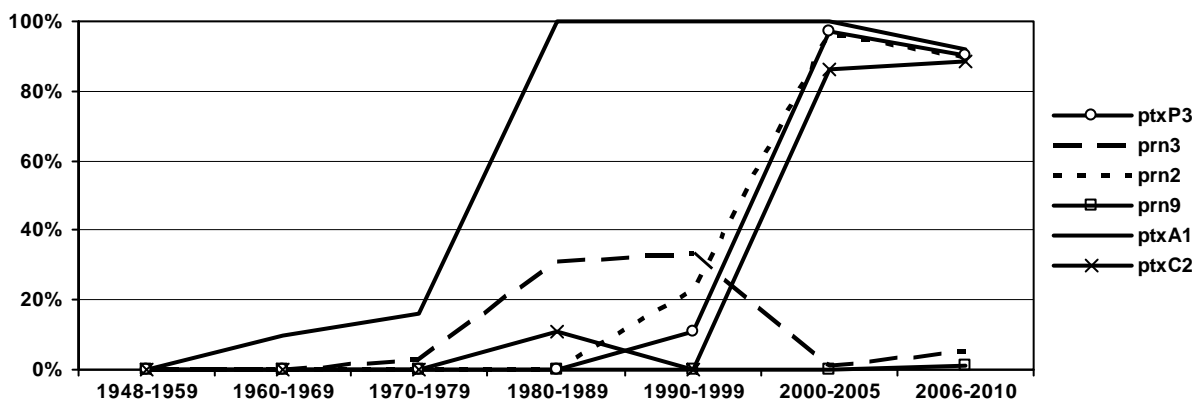


Рис. 2. Динамика появления штаммов *B. pertussis* с новыми «невакцинными» аллелями генов, кодирующих А-(*ptxA*) и В-(*ptxC*) комплексы коклюшного токсина, его промоторную область (*ptxP*) и пертактин (*prn*).

этих генов носит глобальный «общемировой» характер [1–7, 10, 11, 14]. Все это свидетельствует о необратимости эволюционных процессов изменчивости основных детерминант патогенности штаммов *B. pertussis*, что расширяет приспособительные возможности возбудителя коклюша и способствует его адаптации в меняющихся условиях существования, и прежде всего, в условиях длительной массовой иммунизации. Учитывая математическое моделирование, можно говорить о селективном давлении массовой иммунизации населения на эволюцию возбудителя с высокой степенью вирулентности. Происходит клональная экспансия штаммов возбудителя коклюша с новой генетической структурой основных факторов патогенности, которая не соответствует генетической структуре штаммов *B. pertussis*, используемых для производства вакцинных препаратов. Это указывает на необходимость продолжения исследований по выявлению генетических изменений в штаммах возбудителя коклюша с целью установления механизмов формирования популяции в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции и обосновывает замену штаммов при производстве новых перспективных вакцинных препаратов для профилактики коклюша с учетом генотипических свойств штаммов, как дополнительного критерия их отбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Analysis of *Bordetella pertussis* Populations in European Countries with Different Vaccination Policies / S.C.M. van Amersfoort [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2005. — N 43. — P. 2837–2843.
2. Analysis of Swedish *Bordetella pertussis* isolates with three typing methods: characterization of an epidemic lineage / A. Advani [et al.] // J. of Microbiological Methods. — 2009. — Vol. 78. — P. 297–301.
3. Antigenic divergence between *B. pertussis* clinical isolates from Moscow, Russia, and vaccine strains / O. Borisova [et al.] // J. Clin. and Vaccine Immunology. — 2007. — Vol. 14, N 28. — P. 234–238.
4. Antigenic variants in *Bordetella pertussis* strains isolated from vaccinated and unvaccinated children / P. Mastrantonio [et al.] // Microbiology. — 1999. — Vol. 145. — P. 2069–2075.
5. *B. pertussis* strains circulating in Europe in 1999 to 2004 as determined by pulsed-field gel electrophoresis / H. Hallander [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45, N 10. — P. 3257–3262.
6. *Bordetella pertussis* with increased pertussis toxin production associated with pertussis resurgence / F.R. Mooi [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 15. — P. 1206–1213.
7. Comparison of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* Isolates circulating in Saint Petersburg between 1998 and 2000 with Russian vaccine strains / N. Kourova [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2003. — N 41. — P. 3706–3711.
8. Human T cell clones define S1 subunit as the most immunogenic moiety of pertussis toxin and determine its epitope map / M.T. de Magistris [et al.] // J. Exp. Med. — 1989. — Vol. 169. — P. 1519–1532.
9. Identification and characterization of a protective immunodominant B cell epitope of pertactin (P. 69) from *Bordetella pertussis* / I.G. Charles [et al.] // Eur. J. Immunology. — 1991. — Vol. 21. — P. 1147–1153.
10. Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: The persistence of a genetically monomorphic pathogen // J. Infection, genetics and evolution. — 2009. — P. 1–14.
11. Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and *pertussis* toxin virulence factors in the United States, 1935–1999 / P. Cassidy [et al.] // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 182. — P. 1402–1408.
12. Resurgence of pertussis in Europe / L.P. Celenzano [et al.] // J. Pediatr. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 24 (9). — P. 761–765.
13. Role of the polymorphic region 1 of the *Bordetella pertussis* protein pertactin in immunity / A.J. King [et al.] // J. Microbiology. — 2001. — Vol. 147. — P. 2885–2895.
14. Sequence variation and conservation in virulence-related genes of *Bordetella pertussis* isolates from the UK / E.R. Packard [et al.] // J. Med Microb. — 2004. — N 53. — P. 355–365.
15. Герасимова А.Г., Петрова М.С., Тихонова Н.Т. Клинико-эпидемиологическая характеристика современного коклюша // Новости вакцинопрофилактики: Вакцинация. — 2004. — Т. 5, № 35. — С. 4–5.
16. Динамика изменчивости основных генов патогенности штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в г. Москве (1948–2005 гг.) / И.К. Мазурова [и др.] // Журнал молекулярной медицины. — 2008. — № 1. — С. 40–45.
17. Лыткина И.Н., Чистякова Г.Г., Филатов Н.Н. Заболеваемость коклюшем в Москве и организация мероприятий по ее снижению // Новости вакцинопрофилактики: Вакцинация. — 2004. — Т. 5, № 35. — С. 8–9.
18. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции / И.К. Мазурова [и др.] // Ж. молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2005. — № 4. — С. 21–25.
19. Особенности коклюшной инфекции в различные периоды эпидемического процесса в г. Москве / О.Ю. Борисова [и др.] // Журнал эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 4. — С. 33–39.
20. Особенности эпидемиологии и клиники коклюша в период эпидемического неблагополучия / М.С. Петрова [и др.] // Проблемы инфекционных болезней : сб. научн. тр. — 2000. — Ч. 1. — С. 80–86.
21. Особенности эпидемического процесса коклюшной инфекции в Москве на современном этапе / Г.Г. Чистякова [и др.] // ЖМЭИ. — 2005. — № 5. — С. 35–40.

22. Семенов Б.Ф., Захарова Н.С., Мазурова И.К. Подъем заболеваемости коклюшем на фоне массовой вакцинации. Гипотезы, объясняющие этот феномен // ЖМЭИ. – 2003. – № 6. – С. 70 – 73.

23. Сигаева Л.А., Кузнецова Л.С., Окиншев Е.А. Заболеваемость коклюшем и состояние привитости // Ж. микробиологии. – 1986. – № 3. – С. 43 – 47.

Сведения об авторах

Алешкин Владимир Андрианович – доктор биологических наук, профессор, 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 (125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10)

Борисова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной инфекции 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; тел. 8 (495) 4592146, 8(916)1471960; e-mail: olgborisova@mail.ru,

Гадуа Натия Торникеевна – младший научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной инфекции 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, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10)

Мазурова Изабелла Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией диагностики дифтерийной инфекции 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 (125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10)