

Факторы патогенности *Staphylococcus aureus* – их роль в инфекционном процессе и в формировании поствакцинального иммунитета

И.М. Грубер (igruber_instmech@mail.ru), Н.Б. Егорова,
Е.А. Асташкина (selena7-87@rambler.ru)

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова», Москва

Резюме

Бурное развитие молекулярно-биологических и генетических методов исследования способствовало расширению и углублению знаний о патогенезе инфекционных заболеваний, структуре факторов патогенности и их роли в развитии постинфекционного и поствакцинального иммунитета. В обзоре представлены данные литературы по этим вопросам применительно к заболеваниям, вызываемым *S. aureus*, которые приобрели большую социальную и экономическую значимость. Приведен перечень многочисленных факторов патогенности *S. aureus*, их значимость в развитии инфекционного процесса и возможность применения при создании вакцинных препаратов. Большая часть вакцин, в конструкции которых использованы капсульные полисахариды, токсины, белковые антигены клеточной стенки, находятся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Предварительные данные свидетельствуют о необходимости использования для создания протективного иммунитета мультиантигенного комплекса с направленностью на многочисленные факторы патогенности *S. aureus*.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, факторы патогенности, капсульный полисахарид, токсин, вакцина, инфекционный процесс, поствакцинальный иммунитет, экспериментальные модели

***Staphylococcus aureus* Pathogenicity Factors and their Role in the Infection Process and the induction of the postvaccination immunity**

I.M. Gruber (igruber_instmech@mail.ru), N.B. Egorova, E.A. Astashkina (selena7-87@rambler.ru)

Federal State Budgetary Research Institution «I.I. Mechnikov Scientific Research Institute for Vaccine and Sera» Moscow

Abstract

The rapid development of molecular-biological and genetic methods of research led to the broadening and deepening of knowledge of the pathogenesis of infection diseases, the structure of pathogenicity factors and their role in the development of the post-infection and post-vaccination immunity. In the review presented the literature data of this problem in relation to diseases, caused by *S. aureus*, which acquired great social and economic significance. Presented the list of numerous pathogenicity factors of *S. aureus*, their significance in the development of the infectious process and the results used to create vaccine preparations. Most of the vaccines in the construction of which used the capsular polysaccharides, toxins, protein antigens of the cell wall are in various stages of preclinical and clinical trials. Preliminary data indicate a need to use it to create protective immunity multiantigenic complex with focus on numerous factors of pathogenicity of *S. aureus*.

Key words: *Staphylococcus aureus*, pathogenicity factors, capsular polysaccharide, toxin, vaccine, infection process, post-vaccination immunity, experimental models

Заболелания, вызываемые *S. aureus*, по-прежнему остаются одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, что объясняется несколькими причинами, одна из них – расширение использования инвазивных методов диагностики и терапии в стационарах различного профиля, что приводит к заболеваниям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП), этиологический фактор которых в значительном проценте случаев *S. aureus*. Так, в России *S. aureus* составляет 46,2% всех штаммов, выделенных при инфекционном эндокардите [1], 42 – 65% при септическом артрите [2]. Другая причина роста стафилококковых инфекций заключается в

том, что идет процесс увеличения резистентности возбудителей к антибиотикам, в частности, к метициллину (MRSA), ванкомицину (VRSA), клиндамицину и линезолиду [3, 4].

В США при ретроспективном анализе заболеваемости (2000 – 2001 гг.) у 0,8% всех госпитализированных пациентов при выписке из больницы зафиксированы инфекции, вызываемые *S. aureus*, и показано, что эти больные в 3 раза дольше находились в стационаре и у них в 5 раз увеличен риск летального исхода [5]. Кроме того, был отмечен рост числа госпитализаций по поводу пневмонии в Техасский детский госпиталь в 2001 – 2009 годах – с 4,81 до 9,75 на 10 тыс. госпитализированных,

причем в 74% случаев в роли возбудителей выступали MRSA-штаммы [6]. В обзоре P. Del Giudice с соавт. сообщено, что внебольничные инфекции (ВИ) и ИСМП, вызванные MRSA-штаммами, различаются: ВИ отмечаются у более молодых субъектов без отягощенного медицинского анамнеза и в основном проявляются гнойными кожными поражениями, реже – в виде инвазивных инфекций, таких как некротизирующая пневмония; если в США основным циркулирующими штаммами являются MRSA клоны USA300, то в Европе их распространение при ВИ пока остается ограниченным [7].

Большой проблемой является носительство *S. aureus*, которое составляет, например, около 41% у часто болеющих тонзиллитом [8]. При мультицентровом исследовании в Великобритании в существенном проценте случаев (82,2%) установлена клональная идентичность штаммов, выделенных при бактериемии и назальном носительстве [9].

К 2010 году секвенированы и опубликованы полные геномные последовательности 58 штаммов *S. aureus*. При их сравнительном исследовании A.J. McCarthy и J.A. Lindsay [10] установили, что расположенные в стабильном ядре генома 24 поверхностных белка вовлечены в адгезию и 13 секретрируемых белков участвуют в ответе на иммунную эвазию. При этом отмечено 8 генов (*ebpS*, *fnBPA*, *isaB*, *isda*, *sasF*, *sasH*, *sra*), кодирующих соответствующие белки, присутствуют во всех секвенированных геномах, а из остальных 16 генов 13 отсутствуют в небольшом количестве геномов и 3 – отсутствуют в большинстве геномов. На основании приведенных результатов авторы сделали вывод, что вакцины должны содержать «коктейль» антигенов, представляющих все варианты, или они не будут защищать от всей естественной популяции *S. aureus*.

Предпосылки, играющие ключевую роль при разработке новых вакцин и их клинических исследований, включают: селекцию антигенов на основе разнообразных факторов вирулентности, экспрессируемых *S. aureus*; определение процедуры контроля иммунологического ответа, генерируемого вакциной, для прогнозирования ее эффективности; тщательный отбор группы пациентов для первичного установления эффективности кандидатной вакцины [11].

Факторы патогенности *S. aureus* и иммунный ответ организма на инфекцию

В молекулярных механизмах патогенеза стафилококковых инфекций ключевыми основами являются потребление бактериями в тканях хозяина питательных веществ, в частности, железа, индукция механизмов коагуляции, способствующая агрегации стафилококков в сосудистой системе, и супрессия врожденного и адаптивного иммунного ответа, причем каждому из этих этапов свойственны определенные факторы вирулентности *S. aureus*, установление которых, по мнению исследователей, бу-

дет способствовать идентификации эффективных протективных антигенов [12].

Клеточная стенка *S. aureus* состоит из капсульного полисахарида, пептидогликана, липотейхоевой кислоты, рибитолсодержащей тейхоевой кислоты и многочисленных поверхностных белков. R.S. Daum и B. Spellberg [13] приводят основные факторы патогенности (вирулентности) *S. aureus*, участвующие в различных этапах инфекционного процесса, которые могут быть использованы при разработке вакцин:

- полисахариды клеточной стенки – капсульные полисахариды (КП), наиболее часто встречаются 5 и 8 типов, способствуют иммунной эвазии стафилококка, подавляя фагоцитоз, и поли-N-ацетилглюкозамин (PNAG), являясь адгезином, облегчает формирование биопленки и его синтез контролируется локусом *ica*;
- поверхностные бактериальные белки, к которым относятся адгезины, (в т.ч., хлопьеобразующий фактор А и В – CifA, CifB, фибриноген-связывающие белки А и В – FnbA, FnbB, коллаген-связывающий белок – Can и коагулаза – Coa), обеспечивающие колонизацию тканей, и инвазины (-токсин, β -, γ -, δ -гемолизины и др.), обеспечивающие распространение в тканях хозяина, а также белок А, связывающийся с Fc-фрагментом IgG, ингибирующий фагоцитоз;
- экстрацеллюлярные белковые продукты (лейкоцидины, в т.ч. лейкоцидин Пантона-Валентайна – PVL, лизирующий клеточную мембрану нейтрофилов человека и обладающий дермoneкротическими свойствами в моделях на животных; суперантигены, относящиеся к пирогенным токсинам, приводят к неспецифической стимуляции клеток иммунной системы, повреждению клеток сосудистого эндотелия – эксфолиативные А- и В-токсины, а также токсины синдрома токсического шока и энтеротоксины, кодируемые геномными островами патогенности [14]).

Известно несколько механизмов защиты человека от инфекции, вызываемой *S. aureus*, которые включают барьер слизистых и эпителия, отсутствие (минимизация) питательных веществ, необходимых для роста и размножения стафилококка, выработку сигналов опасности на микробные продукты, направленных на активирование врожденного иммунного ответа, поглощение и киллинг бактерий профессиональными фагоцитами, в частности нейтрофилами, и участие компонентов адаптивной иммунной системы, таких как антитела и Т-клетки [15]. В профилактике стафилококковых инфекций важен механизм антитело-опосредованного клиренса, управляемого адаптивной иммунной системой, в которой ключевую роль играют секретрируемые В-лимфоцитами антитела и цитокин-секретрирующие и цитолитические Т-клетки. Было показано, что цитокины, секретрируемые клетками Т-хелперов (Th1 и Th17) повышают эффекторную функцию ней-

трофилов, что необходимо учитывать при разработке вакцин [16]. Вследствие колонизации человека *S. aureus* и взаимодействия бактерий с иммунной системой хозяина, у взрослых происходит образование антител к антигенам *S. aureus*, однако у большинства таких людей отсутствуют функциональные антитела, как способные к опсонифагитарному киллингу стафилококков профессиональными фагоцитами, в частности нейтрофилами, так и к нейтрализации факторов вирулентности (патогенности) [15, 17].

Поскольку полиморфноядерные нейтрофилы являются одним из первичных этапов клеточной защиты от стафилококковой инфекции, связывая и захватывая бактерии, чему способствует опсонизация микробной поверхности антителами и/или комплементом [18], их дисфункция, а также другие нарушения (например дефект механизма, не связанного с антитело-опосредованным клиренсом, отмеченные при полиморфизме гена толлоподобного рецептора 2 – TLR2), приводят к повышению чувствительности к инфекции *S. aureus* [19]. Известно, что у людей с дефектами нейтрофилов и клеточного иммунитета, особенно Т-хелперов типа 17 (Th17/IL-17), чаще наблюдаются заболевания, вызываемые *S. aureus* [20, 21]. Было также показано, что у детей при хроническом кожном стафилококкозе наблюдаются IL-6 аутоантитела и снижается уровень IL-17 [22]. Таким образом, для профилактики заболеваний, вызываемых *S. aureus* необходимы функциональные антитела и действие эффекторной функции нейтрофилов [15].

При изучении влияния различных факторов патогенности, используемых в качестве перспективных при разработке вакцин, в исследованиях проведенных на животных моделях, также было показано, что Th17/IL-17 участвуют в противо-стафилококковом иммунитете. Так, IsdB и CifA через Th17 и IL-17A индуцировали защиту мышей [23, 24]. Активирование дендритных клеток антигенами *S. aureus* происходит через IL-23, которые запускают активацию Th17 [25]. Известно также, что TLR2 распознает липотейхоевую кислоту (LTA), другие липопротеины и необходим для противо-стафилококкового иммунитета [26], а циркулирующий пептидогликан, наоборот, повышает уровень IL-10 и снижает Th1/Th17-клеток [27]. Фенол-растворимые модулины (PSM) снижают секрецию дендритными клетками провоспалительных цитокинов TNF, IL-12 и IL-6, но повышают IL-10 и, как следствие PSM повреждает способность дендритных клеток индуцировать активацию и пролиферацию CD4+Т-клеток, что характеризуется снижением Th1, но увеличением частоты FOXP3+Т-клеток, которые как раз и секретируют большое количество IL-10 [28]. Показано, что PSM высоковирулентных штаммов воздействуют на функцию дендритных клеток, модулируя при этом адаптивный иммунный ответ. Таким образом, антительный ответ на антигены *S. aureus*, являясь маркером иммунного ответа, не

гарантирует защиту, тогда как протективный ответ происходит через Th17-опосредованный иммунитет, что подтверждено в исследованиях *S. Bagnoli* с соавт. [29], *A. Joshi* с соавт. [23]. Именно IL-17-зависимый Т-клеточный иммунитет играет роль в пополнении и активировании клеток воспаления и повышении антистафилококковой защиты [22]. Так, показано, что порообразующий цитотоксин *S. aureus* -гемолизин (Hla), в моделях на животных являющийся основным фактором вирулентности при поражении легких и развитии пневмонии, индуцирует клеточный иммунный ответ, характеризующийся Th17 ответом хозяина, а образование антител, нейтрализующих активность Hla, снижает прямое поражение ткани хозяина и провоспалительный эффект Hla [30]. При этом уровень анти-Hla антител коррелирует с защитой детей от инфекции *S. aureus*, в то время как кожные инфекции не создают достаточный уровень антител к Hla [31]. Показано, что антитела к PVL, стафилококковому токсину, ассоциированному с инфекциями кожи и мягких тканей и некротизирующей пневмонией, угрожающей жизни людей, не защищают от повторных поражений кожи и мягких тканей, но облегчают течение пневмонии [32]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что антитела против токсинов *S. aureus* могут быть эффективными в снижении тяжести заболеваний [27]. Основываясь на результатах клинических исследований при определении иммунного ответа человека на стафилококковую бактериемию Fowler V.G. и Proctor R.A., подчеркнули, что высокий уровень:

- противовоспалительного цитокина IL-10 (>7,8 pg/ml) и низкий уровень IL-1 (< или = 0,45 pg/ml), отмечен у пациентов с высоким уровнем бактериемии *S. aureus*;
- TNF- α коррелирует с длительной бактериемией у пациентов (более 4 дней), по сравнению с теми, у кого отмечен быстрый клиренс, а также высокое отношение IL-10/TNF- α (3,0 – 21,0, Ме 6,9) у лихорадящих больных негативный прогностический признак – повышенная вероятность летального исхода.

Эти результаты позволили V.G. Fowler и R.A. Proctor считать, что уровни IL-10, TNF- α и IL-1 могут служить биомаркерами тяжести заболевания и для оценки эффективности вакцин. Исходя из этого и на основании анализа результатов доклинических и клинических исследований вакцин, разрабатываемых для активной и пассивной иммунизации против *S. aureus*, авторы заключили, что иммунный (антительный) ответ на антигены *S. aureus* не сопровождается протективным эффектом [27].

Оценив результаты доклинических и неудачи проведенных клинических исследований, B. Spellberg и R.S. Daum [33] полагают что необходима комбинация антигенов, способная индуцировать защиту от широкого спектра изолятов

S. aureus путем синергического стимулирующего действия на гуморальный и T- клеточный звенья иммунитета. Авторы считают при этом, что желание многих исследователей включить в состав вакцины многочисленные антигены, нуждается в пересмотре, поскольку оптимальная стратегия заключается в использовании тех антигенов, которые оказывают влияние на различные иммунологические механизмы защиты.

Экспериментальные модели, используемые при разработке вакцин против *S. aureus*

Развитие исследований в направлении поиска протективных компонентов, в частности среди поверхностных и секретиремых *S. aureus* белков, требует использования экспериментальных моделей, позволяющих определить те белки, что имеют наиболее важное значение в патогенезе инфекции [34]. Вместе с тем, адаптация *S. aureus* к человеческой популяции – ограничивает использование результатов изучения патогенеза инфекции в доклинических исследованиях на моделях [35]. Это, в большой степени, связано, во-первых, с отсутствием моделей инфекционного процесса, полностью соответствующего развивающемуся у человека и, во-вторых, с необходимостью использования на животных существенно более высоких заражающих доз, чем у человека. Вместе с тем проведение доклинических исследований с использованием экспериментальных моделей является необходимым этапом определения взаимодействия микро- и макроорганизма и выявления наиболее перспективных компонентов для разработки профилактических препаратов. Наиболее часто используются модели легочной инфекции, мастита, экспериментального эндокардита, сепсиса, в том числе септического артрита, «почечная» модель.

На модели легочной инфекции, в частности у иммунокомпетентных мышей C57BL/6J, было изучено участие многочисленных факторов вирулентности *S. aureus* в патогенезе пневмонии, поскольку на этой модели, по мнению авторов, довольно близко имитируются происходящие клинические и гистопатологические изменения в легких человека [36]. Так, на легочной модели интраназального заражения *S. aureus* Newman с поражением нижних дыхательных путей было показано, что внутримышечная иммунизация негемолитическим нетоксичным вариантом α -токсина (H35L), полученным с помощью направленного мутагенеза, приводила к снижению летальности мышей. При пассивной иммунизации выявлено сокращение летальности и высеваемости из легких мышей, а также гистопатологических изменений в них. На основании этих результатов авторы считают H1a перспективным компонентом вакцины для профилактики стафилококковой пневмонии. На мышинной модели острой пневмонии с использованием клинических изолятов изогенных положительного- и отрицательного-PVL штаммов *S. aureus*, а также очищенного лей-

коцидина было показано участие PVL в развитии пневмонии и установлено, что экспрессия этого лейкоцидина индуцирует глобальные изменения в уровне транскрипции генов, кодирующих белки стафилококка, секретиремые и связанные с клеточной стенкой [37].

Модель экспериментального эндокардита (кроликов, крыс) широко используется исследователями при изучении катетер-ассоциированных инфекций и при их профилактике. Иммунизация препаратом, представляющим собой комплекс β -галактозидазы и домена фибронектин-связывающего белка *S. aureus* (gal-FnBP) на модели экспериментального эндокардита крыс привела к значимому снижению обсемененности аортальных клапанов по сравнению с контролем [38]. На этой же модели показано, что ClfA и FnBP способствуют колонизации клапанов, но приводят к заболеваниям, имеющим разное течение. Так, при заражении рекомбинантными штаммами *Lactococcus lactis cremoris*, экспрессирующими ClfA (*L. lactis* ClfA+) и FnBPA (*L. lactis* FnBPA+) *S. aureus*, у крыс, инфицированных *L. lactis* ClfA+, через некоторое время наблюдается спонтанная стерилизация клапанов, а при заражении *L. lactis* FnBPA+ развивается прогрессирующая инфекция с клиническими проявлениями сепсиса [39].

Известно, что ClfA, ковалентно связанный с пептидогликаном клеточной стенки *S. aureus*, является важным адгезином и решающим фактором вирулентности, содействующим бактериальной инвазии в ткани хозяина [40]. На мышинной модели септического артрита было продемонстрировано, что при заражении *S. aureus* пассивная иммунизация мышей крысинными или кроличьими ClfA антителами защищает от развития артрита и летальности от сепсиса. Авторы предположили перспективность ClfA как компонента для иммунотерапии [41].

На модели мастита мышей было проведено сравнительное изучение протективного действия рекомбинантного ClfA (rClfA) и цельноклеточной инактивированной (формалином) вакцины, эмульгированных в трех адьювантах (полном адьюванте Фрейнда, неполном Seppic адьюванте 206 и минеральном масле) и установлено, что трехкратная внутрибрюшинная иммунизация безмикробных мышей BALB/c rClfA с минеральным маслом в качестве адьюванта, по сравнению с другими вариантами вакцин, приводит к более высокому уровню IgG (IgG1 и IgG2), проявлению у антител к этому препарату более высоких опсонофагоцитарных свойств, снижением обсемененности молочных желез и через 4 суток восстановлением их нормальной морфологической структуры лишь с небольшими изменениями эпителия [40]. Это позволило R. Gong с соавт. предложить rClfA в качестве кандидата в субъединичную противостафилококковую вакцину для профилактики мастита коров.

S. aureus, попавшие в кровоток инфицированного хозяина, диссеминируют в тканях и образуют

абсцессы. Стафилококки размножаются как бактериальное сообщество в центре этих повреждений и они заключены в аморфную псевдокапсулу, отделяющую микроб от иммунных клеток, увеличиваются в размере и, в конечном счете, разрываются, обеспечивая поступление патогена в циркулирующую кровь и диссеминацию неинфицированных тканей [42]. Авторы идентифицировали прикрепленные поверхностные белки клеточной стенки как способствующие формированию абсцессов и выживанию стафилококка в инфицированных тканях.

С использованием мышинной модели инфекции и, в частности, формирования абсцессов в почке, на так называемой «почечной модели», было изучено влияние коагулазы (Coa), белка A (SpA) и антител к железорегулируемым белкам *IsdA*, *IsdB* на формирование абсцессов почки, на высеваемость и летальность после заражения *S. aureus* [42 – 45]. Данная модель предполагает введение в ретроорбитальный синус (р/о) мышам линии BALB/c сублетальной дозы клинических изолятов *S. aureus* Newman или USA 300, с последующим изучением формирования абсцессов и высеваемости из почки. Были показаны стадии процесса формирования абсцессов, в которых функционируют гены, ответственные за синтез поверхностных белков, связанных с клеточной стенкой. Так, белки *CifA* и *CifB* требуются в ранней фазе стафилококковой диссеминации, белки *IsdA* и *IsdB* стимулируют потребление стафилококками железа из гемопротейна хозяина [46], в то время как *SdrD* и *SpA* необходимы при формировании абсцесса, а связанные с мембраной белки *Emp* и *Eap* нужны как для формирования абсцесса, так и для персистенции микроба в тканях хозяина.

При определении роли секретрируемых белков в развитии и формировании абсцесса изучены коагулазы *S. aureus* *Coa* и *vWbr* (von-Willebrand factor), катализирующие одни и те же реакции (связываясь с протромбином, активируют его, переводя фибриноген в фибрин), причем коагулаза *vWbr* активирует преимущественно человеческий протромбин, а *Coa* – не различается по действию на человеческую, кроличью или мышиную плазму [47]. Действие коагулаз (*Coa* и *vWbr*) является важной составляющей патогенеза заболевания, которое приводит к образованию абсцессов и персистенции в тканях хозяина. Специфические антитела к *Coa* и *vWbr* защищают от формирования абсцессов и летального сепсиса, что предполагает функцию коагулаз как протективных антигенов для включения в стафилококковую вакцину [43].

На модели стафилококкового мышинного сепсиса было показано, что гены *coa*, *vWbr* и *clfA* содействуют тромбоземблическому поражению ткани сердца, а предупредить агглютинацию *S. aureus* и развитие сепсиса можно при комбинированной медикаментозной терапии ингибиторами тромбина, блокирующими активность *Coa* и *vWbr*, и введением поликлональных антител к *CifA* [48]. Авторы

полагают, что такая тактика может способствовать предупреждению стафилококкового сепсиса у людей. На модели мышинной летальной бактериемии установлена также полная выживаемость при введении тройного мутанта (по генам *coa*, *vWbr* и *clfA*).

При использовании принципа обратной вакцинологии Y.K. Stranger-Jones с соавт. [34] определяли поверхностные белки, генерирующие протективный иммунный ответ у мышей линии BALB/c через 21 день после внутримышечной иммунизации в заднюю лапу, заражая их ретроорбитально штаммом *S. aureus* Newman и анализируя высеваемость из почек и образование абсцессов. При иммунизации 19 рекомбинантными белками наиболее высокие титры IgG и наибольшее снижение высеваемости из почек (КОЕ/мл на 3 – 4 log₁₀) были установлены при введении *CifA*, *SdrD*, *SdrE*, *IsdA*, *IsdB*. При этом иммунизация комплексом 4-х белков (*SdrD*, *SdrE*, *IsdA*, *IsdB*) приводила к более выраженной протективной активности, по сравнению с индивидуальными белками, что коррелировало с индукцией опсонофагоцитирующих антител, снижением высеваемости из почек на 5 log₁₀ и отсутствием абсцессов (наблюдавшихся у неиммунизированных мышей).

Изучение механизма развития пассивного иммунитета в ответ на введение антител к *IsdA* и *IsdB* с использованием штамма *S. aureus* Newman и мутантов, полученных на основании этого штамма показало, что присутствие генов железорегулируемых белков *IsdA*, *IsdB* и *IsdC*, но не *IsdH* необходимо для формирования стафилококковых абсцессов у мышей, в то время как для вирулентности штаммов в модели летальной стафилококковой инфекции *isd*-гены необязательны, тем не менее их присутствие способствует развитию заболевания. В эксперименте пассивной защиты аффинно-очищенные антитела к рекомбинантным белкам *IsdA* и *IsdB* при внутривенном заражении 1×10^7 КОЕ *S. aureus* Newman по сравнению с контролем (неиммунизированные мыши) значительно снижали высеваемость стафилококка и формирование абсцессов в почках мышей. Изучение пассивной защиты от летальной инфекции (р/о $1,5 \times 10^8$ КОЕ) установило более длительную выживаемость 80% мышей при введении *IsdB* антител (144 ч) по сравнению с *IsdA* антителами (96 ч) и контролем (48 ч). Авторы высказали предположение, что антитела к *IsdA* и *IsdB* могут, по крайней мере, частично обеспечивать защиту от заражения *S. aureus*, препятствуя механизму связывания гемового железа [45].

Экспрессия капсульных полисахаридов является общим механизмом, с помощью которого патогенные бактерии, в том числе *S. aureus*, уклоняются от опсонофагоцитоза [49]. Большинство капсульных штаммов содержат капсулы 5 и 8 типов, состоящие из идентичных моносахаридов, а их серологическая характеристика различается по последовательности сахаров и сайту O-ацетилирования. Повышение вирулентности капсульных штаммов по сравнению

с бескапсульными коррелирует с их возрастающей *in vitro* резистентностью к опсонофагоцитарному киллингу ПМЛ [50]. Эффективность активной иммунизации конъюгатом КП5/КП8 с рекомбинантным экзотоксином A *Pseudomonas aeruginosa* и пассивной (иммунными IgG плазмы доноров), изученные на моделях эндокардита кроликов, летальности и пиелонефрита мышей BALB/c. показали, что капсульные антитела не защищают от бескапсульных штаммов; при пассивной иммунизации снижается высеваемость из крови и органов, по сравнению с контролем (введением неиммунных IgG); при иммунизации моновалентной КП5 конъюгированной вакциной сокращается летальность мышей при заражении гомологичным штаммом [51]. В тоже время известно, что у многих клинических изолятов нет капсулы наиболее часто встречающихся 5 и 8 типов или вообще нет капсулы, как у эпидемического MRSA штамма USA 300. С другой стороны, было выявлено, что в отличие от таких же вакцин против гемофильной и пневмококковой инфекций, капсульный полисахарид (КП) *S. aureus* менее иммуногенен [50].

На мышинных моделях бактериемии, почечной инфекции и летальности было показано снижение вирулентности поли-N-ацетилглюкозамин (PNAG) мутантных штаммов *S. aureus* с делецией в локусе межклеточного адгезина (*ica*), кодирующего ферментативный биосинтез продукции PNAG. Поскольку было известно, что локус *sarA* регулирует транскрипцию локуса *ica* и продукцию PNAG *in vitro*, а белок SarA прикреплен к промотору локуса *ica*, на мышинной модели почечной инфекции изучали вирулентность штаммов с делецией локуса *sarA*. Отмечено, что после внутрибрюшинного заражения дикими штаммами *S. aureus* и штаммами с делециями локусов *ica* и *sarA*, значимое снижение обсемененности почек отмечено лишь при заражении штаммами с делецией локуса *ica* (заражение штаммом с делецией локуса *sarA* показывает незначимую тенденцию к снижению обсемененности почек). Таким образом, на модели почечной инфекции было установлено, что полная потеря локуса *ica* и неспособность к продукции PNAG сказываются на вирулентности штаммов *S. aureus*, в то время как частичное снижение продукции PNAG штаммами с делецией локуса *sarA* не сказывается на вирулентности [52]. С использованием гибридной технологии (получение человеческого IgG2 моноклонального антитела (МкАт) из В клеток 3-летнего больного, перенесшего стафилококковую бактериемию, и последующего клонирования вариабельных участков антител и получения IgG1 формы каждого исходного МкАт) установлено, что МкАт (F598), наиболее активно связывающее деацетилированный PNAG (d PNAG), обладает наиболее высокой опсонофагоцитарной активностью по сравнению с другими МкАт (F628 и F630), максимально связывающими нативный PNAG, а также протективной активностью на модели летальности мышей при

заражении штаммами *S. aureus* Reynolds с КП5 и *S. aureus* MN8 с КП8 [53]. Эти результаты позволили авторам предположить возможность использования МкАт к деацетилированной форме PNAG в качестве иммунотерапевтического агента для профилактики или лечения стафилококковой инфекции.

Современные направления конструирования противостафилококковых вакцин

Неудачи, связанные с неэффективностью вакцин в клинических испытаниях, по мнению исследователей определяются тремя основными причинами: критической иммуногенностью антибактериальной вакцины, что приводит к дефициту выработки антител, в частности к недостатку функциональных антител; отсутствие соответствия мишеней селекционированных антигенов патогенезу инфекции; неадекватным отбором групп пациентов при изучении эффективности вакцин [11, 35].

При разработке эффективных противостафилококковых препаратов в основном идет поиск возможных протективных белковых и полисахаридных компонентов [54].

Поскольку механизмы вирулентности *S. aureus* включают потребление необходимых питательных веществ, адгезию на тканях хозяина и иммунную эвазию, нейтрализующую защиту хозяина от развития инвазивных стафилококковых инфекций, вакцины должны обладать способностью блокировать эти механизмы [55]. Вместе с тем предлагавшиеся профилактические вакцины на основе единичных антигенов, двух капсульных полисахаридов или железорегулируемого белка IsdB, оказались недостаточно эффективными в клинических испытаниях, что, как предполагают авторы, объясняется их воздействием на единичный механизм вирулентности [15]. Так, в частности, КП, способствуют иммунной эвазии стафилококка, подавляя фагоцитоз, а вакцина на основе КП индуцирует образование капсульных антител, преодолевающих данный механизм вирулентности [56]. В тоже время в клинических испытаниях на группе пациентов с тяжелой почечной патологией, находящихся на гемодиализе установлена недостаточная эффективность вакцины StaphVAX (КП 5 и 8 типов, конъюгированные с рекомбинантным белком *Pseudomonas aeruginosa*), обусловленная наряду с иммуносупрессивным состоянием пациентов и слабой способностью к бактериальному киллингу, а также недостаточностью конъюгата капсульных полисахаридов для защиты от многочисленных факторов вирулентности *S. aureus* [57].

После введения моновалентной вакцины Merck V710, включающей поверхностный железо-регулируемый белок IsdB, пациентов с тяжелым поражением почек, находящихся на хроническом гемодиализе, у них в течение 1 года отмечался высокий уровень антител [58]; в тоже время, у другой группы больных отделения кардиоторакальной

хирургии не установлено снижения (по сравнению с плацебо) тяжелых послеоперационных осложнений, вызванных стафилококковой инфекцией, с которой связывают увеличившуюся летальность таких пациентов [59]. Это привело к прекращению клинических испытаний вакцины V710. Отсутствие значимой эффективности вакцины V710 в предупреждении инфекции исследователи обосновывают тем, что подавляя потребление жизненно важного компонента – иона железа, она не влияет на антифагоцитарный механизм вирулентности [15], к тому же ранее в доклинических исследованиях было установлено, что антитела к IspB способствуют проникновению клеток *S. aureus* в нейтрофилы, не индуцируя эффективный киллинг живых бактерий [45].

На стадии клинических испытаний находится комплексная вакцина PentaStaph, содержащая кроме КП 5 и 8 типов, антиген клеточной стенки 336 типа (тейхоевые кислоты), нетоксичный вариант -токсина и PVL. В доклинических исследованиях было установлено, что эта вакцина повышает способность иммунной системы элиминировать широкий спектр штаммов *S. aureus* и нейтрализовать защиту от наиболее вирулентных штаммов [60]. PentaStaph в 2013 году находилась на I фазе клинических испытаний [61].

В исследованиях, проведенных в США, описана новая стратегия разработки противостафилококковых вакцин, заключающаяся в индуцировании Т-клеточной памяти, способствующей ускорению появления фагоцитов на месте инфекции и их активации, продукции цитокинов примированными вакциной лимфоцитами, повышающими способность фагоцитов к киллингу *S. aureus*, и тем самым, к очищению организма [16]. Разработанная rAls3p-N-вакцина на основе перекрестной иммунологической активности кандидозного рекомбинанта N-концевого Als3p (rAls3p-N) с белковым препаратом клеточной стенки *S. aureus* ClfA защищала мышей от летального заражения *S. aureus* [21], индуцируя у них протективный иммунитет к *S. aureus* и Th1/Th17-ответ при отсутствии стимуляции защитных антител. Эта вакцина, названная NDV-3 фирмой NovaDigmTherapeutics (NCT01926028), находится на I фазе клинических испытаний [61].

Действие комплексной вакцины SA4Ag, разработанной фирмой Pfiser, определяется функционированием ее компонентов, включающих ClfA и MntC (относящиеся к MSCRAMM – микробным поверхностным компонентам, распознающим молекулы адгезивного матрикса) и КП 5 и 8. Предварительное исследование вакцины SA3Ag, содержащей 3 антигена (КП 5 и 8, индивидуально конъюгированных с CRM197 – компонентом нетоксигенной формы мутанта дифтерийного токсина, и рекомбинантного ClfA), на двух возрастных группах (50 – 85 лет и 18 – 24 года) здоровых людей (I рандомизированная фаза клинических испытаний) показало безвредность вакцины и ее способ-

ность индуцировать быстрый стабильный (с 29-го дня после вакцинации в течение 3-х месячного срока наблюдения) антигенспецифический иммунный ответ, изученный в конкурентном мультиплексном иммуноанализе и в опсонофагоцитарной реакции [62]. При изучении 4-го антигена, входящего в состав вакцины SA4Ag – MntC (металл-связывающего компонента, являющегося поверхностным липопротеином и кофактором фермента супероксиддисмутаза, активно экспрессирующегося *in vivo*, в частности, в среде макроорганизма, в биопленке [55]), у пациентов со стафилококковой бактериемией отмечено увеличение титра антител к MntC, который характеризуется ранней экспрессией *in vivo*, причем кодирующий его ген был обнаружен во всех изолятах [63], что обосновывает предположение о перспективности MntC как компонента для включения в вакцину. Для определения соответствия экспрессируемых факторов вирулентности в штаммах *S. aureus*, выделенных от больных, антигенам, входящим в состав вакцины SA4Ag, были изучены штаммы, выделенные у 51 пациента с раневой инфекцией (27) и бактериемией (24) и установлен высокий уровень экспрессии в изолятах *mntC* гена [64]. В ходе этого исследования было установлено:

- 4 антигена, присутствующие в вакцине, обнаружены в изолятах, выделенных в течение болезни и у 55% больных определены при назальном носительстве, причем 64% этих штаммов соответствовали инвазивным штаммам;
- антигены, экспрессируемые на протяжении болезни, могут быть также доступны для антител, генерируемых у пациентов вакциной SA4Ag при риске инвазивных заболеваний, вызываемых *S. aureus*, что установлено как при прямых исследованиях (при посевах из раны), так и при непрямом выявлении (при анализе сывороток).

В настоящее время вакцина SA4Ag фирмы Pfiser (PF-06290510) находится на II фазе клинических испытаний [61].

В связи с активизацией исследований, направленных на разработку универсальных препаратов для профилактики различных инфекционных заболеваний, особым вниманием в качестве потенциального компонента вакцин пользуется PNAG, имеющийся у ряда грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, в том числе, у большинства штаммов *S. aureus*. Так, международная группа ученых разработала препарат на основе синтетического олигосахарида, конъюгированного со столбнячным токсидом, а также деацетилированного PNAG *S. aureus*, который, по мнению авторов, защищал от развития кожных абсцессов при заражении *S. aureus*, летального перитонита, вызванного *E. coli*, а образующиеся антитела были протективными в отношении местных и системных инфекций, вызываемых различными микроорганизмами [65, 66]. С. Pozzi с соавт. по-

казали, что введение мышам антител, полученных при иммунизации кроликов тремя конъюгированными вакцинами (9GlcNH₂, т.е. фрагмента синтетического неацетилованного олигосахарида PNAG, с белком рекомбинантного нетоксичного мутанта -гемолизина Hla H35L; КП 5 с ClfB; КП 8 с IsdB), снижало обсемененность кожных абсцессов и легких мышей зараженных соответствующими штаммами *S. aureus* (Newman, PS80 или USA 300, содержащими соответственно КП 5, КП 8 и бескапсульным), назальную колонизацию и в опсонофагоцитарной реакции содействовало специфическому киллингу бактерий [67]. В тоже время введение смеси антител, в том числе к синтетическому 9GlcNH₂, который использовали с целью индукции антител к PNAG, приводило к интерференции в активности опсонофагоцитарного киллинга, что свидетельствует о сложности разработки мультивалентной вакцины, включающей КП и PNAG. D. Skurnik с соавт отметили интерференцию в активности опсонофагоцитарной реакции сывороток с антителами к КП и PNAG, как иммунизированных животных, так и людей, содержащих нормальные антитела к PNAG, и при бактериемии [68]. Проведя специальные исследования (электронную микроскопию, изотермальную калориметрию и поверхностный плазмидный резонансный анализ – SPR-анализ) авторы установили, что связывание антител к КП и PNAG опосредовано, в том числе, противоположным электростатическим зарядом, а при визуализации взаимодействия мышинных моноклональных антител к КП8 и PNAG наблюдали образование электронно-плотных конгломератов, что позволило объяснить интерференцию антител к КП и PNAG идиотип – антиидиотипическим взаимодействием [68].

В НИИВС им. И.И.Мечникова была разработана стафилококковая вакцина на основе комплекса поверхностных антигенов клеточной стенки (пептидогликан, тейхоевые кислоты, белковые антигены клеточной стенки), выделенных щадящими методами из специально селекционированных иммуногенных штаммов *S. aureus*, обладающих внутривидовой и внешневидовой перекрестной протективной активностью [69]. Предложенная вакцина, названная авторами «Стафиловак», является активатором и стимулятором врожденного и адаптивного иммунитета [70]. В эксперименте установлена защита от септической стафилококковой инфекции у мышей и кроликов. Эта вакцина при включении в комплексную терапию хронических стафилококковых инфекций (пиодермия, фурункулез и др.) оказывала длительный терапевтический эффект: снижала тяжесть обострений, значительно удлиняла период

ремиссии, сокращала потребность антибиотикотерапии, способствовала индукции интерферона и антител. В настоящее время вакцина «Стафиловак» усовершенствована: расширен штаммовый состав и разработана промышленная технология получения препарата [71]. С учетом этих изменений серии вакцины были изучены в доклинических исследованиях и установлено, что препарат обладает антигенными и протективными свойствами, не токсичен, не обладает алергизирующим действием, тератогенностью и мутагенностью, не пирогенен, не иммунотоксичен *in vitro* и *in vivo* [72, 73]. Антигены, входящие в состав вакцины, являются агонистами Толл-подобных рецепторов клеток системы врожденного иммунитета, что обеспечивает стимуляцию врожденного и адаптивного противостафилококкового иммунитета и среди известных препаратов аналогов вакцине нет. Полученные результаты являются основанием для проведения клинических испытаний, целью которых будет изучение переносимости и реактогенности при подкожном введении рекомендуемых доз вакцины.

Внедрение в практику новой оригинальной отечественной стафилококковой вакцины будет способствовать эффективной профилактике и лечению пациентов с гнойно-септическими внебольничными инфекциями и связанными с оказанием медицинской помощи, а также снижению формирования антибиотикоустойчивых форм микроорганизмов.

Таким образом, в последние годы разработке иммунопрофилактических и иммунотерапевтических противостафилококковых препаратов уделяют большое внимание. Тем не менее, к 2008 – 2010 годам прошли доклинические исследования и к 2013 году на стадии клинических испытаний находились лишь следующие наиболее перспективные препараты: PentaStaph, NDV-3, SA4Ag [61, 74]. На основании анализа большого количества проведенных исследований Scully I.L. с соавт. [15] заключили, что от вакцины на основе единственного антигена, участвующего в определенной фазе патогенеза конкретного инфекционного процесса сложно ожидать широкого протективного эффекта, в отличие от мультиантигенного комплекса с направленностью на многочисленные механизмы вирулентности, способного защитить от возникновения инфекции и развития заболевания. Следует дополнить этот безусловно справедливый вывод, необходимостью селекции иммуногенных штаммов *S. aureus*, содержащих необходимые протективные антигены, и использования для их выделения методов, не нарушающих нативную структуру антигенов. ■

Литература

1. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В., Власова Е.Е., Данилова Е.М., Дехнич А.В. и др. Этиология инфекционного эндокардита в России. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2015; 17(1): 4 – 10.
2. Теплякова О.В., Руднов В.А., Шлыкова Г.И., Доценко Т.Г. Септический артрит у взрослых. Клин микробиол антимикроб химиотер. 2015; 17 (3): 187 – 206.

3. Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu. Rev. Microbiol.* 2010; 64: 143 – 162.
4. Laabei M., Recker M., Rudkin J.K., Aldejlawi M., Gulay Z., Sloan T.J. et al. Predicting the virulence of MRSA from its genome sequence. *Genome Res.* 2014; 24: 839 – 849.
5. Noskin G.A., Rubin R.J., Schentag J.J., Kluytmans J., Hedblom E.C., Smulders M. et al. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (15):1756 – 1761.
6. Carrillo-Marquez M.A., Hulten K.G., Hammerman W., Lamberth L., Mason E.O., Kaplan S.L. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (7): 545 – 550.
7. Del Giudice P., Tattavin P., Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Review. *Presse Med.* 2012; 41 (7 – 8): 713 – 720.
8. Garcia-Romo G.S., Gonzalez-Ibarra M., Donis-Hernandez F.R., Zendejas-Buitron V.M., Pedroza-Gonzalez A. Immunization with heat-inactivated *Staphylococcus aureus* induced an antibody response mediated by IgG1 and IgG2 in patients with recurrent tonsillitis. *Microbiol Immunol.* 2015; 59(4):193-201.
9. von Eiff C., Becker K., Machka K., Stammer H., Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (1): 11 – 16.
10. McCarthy A.J., Lindsay J.A. Genetic variation in *Staphylococcus aureus* surface and immune evasion genes is lineage associated: implications for vaccine design and host-pathogen interactions. *BMC Microbiology* 2010; 10: 173. PMC 2905362.
11. Broughan J., Anderson R., Anderson A.S. Strategies for and advances in the development of *Staphylococcus aureus* prophylactic vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2011; 10: 695 – 708.
12. DeDent A., Kim H.K., Missiakas D., Schneewind O. Exploring *Staphylococcus aureus* pathways to disease for vaccine development. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 317 – 333.
13. Daum R.S., Spellberg B. Progress toward a *Staphylococcus aureus* vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (4): 560 – 567.
14. Дмитренко О.А. Род *Staphylococcus*. Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том первый. Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика. Под ред. А.С. Лабинской, Н.Н. Костюковой. Москва: Издательство БИНОМ. 2013; 31 – 87.
15. Scully I.L., Liberator P.A., Jansen K.U., Anderson A.S. Covering all the bases: preclinical development of an effective *Staphylococcus aureus* vaccine. *Frontiers in Immunol.* 2014; 5 (art 109): 1 – 7.
16. Lin L., Ibrahim A.S., Xu X., Farber J.M., Avanesian V., Baquir B. et al. Th1-Th17 cells mediate protective adaptive immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* infection in mice. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (12): PMC 2792038.
17. Rigby K.M., DeLeo F.R. Neutrophils in innate host defense against *Staphylococcus aureus* infections. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (2): 237 – 259.
18. DeLeo F.R., Diep B.A., Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23 (1): 17 – 34.
19. Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L., Arbour N.C., Schwartz D.A. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun.* 2000; 68 (11): 6398 – 6401.
20. Quilty S., Kwok G., Hajkowicz K., Currie B. High incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis and death in patients with febrile neutropenia at Royal Darwin Hospital. *Intern. Med. J.* 2009; 39: 557 – 559.
21. Spellberg B., Ibrahim A.S., Yeaman M.R., Lin L., Fu Y., Avanesian V. et al. The antifungal vaccine derived from the recombinant N terminus of Als3p protects mice against the bacterium *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 2008; 76 (10): 4574 – 4580.
22. Mar di L., Cypowij S., T th B., Chernyshova L., Puel A., Casanova J.L. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus species*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (5): 1019 – 1027.
23. Joshi A., Pancari G., Cope L., Bowman E.P., Cua D., Proctor R.A., McNeely T. Immunization with *Staphylococcus aureus* iron regulated surface determinant B (IsdB) confers protection via Th17/IL17 pathway in a murine sepsis model. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8: 336 – 346.
24. Narita K., Hu D.L., Mori F., Wakabayashi K., Iwakura Y., Nakane A. Role of interleukin-17A in cell-mediated protection against *Staphylococcus aureus* infection in mice immunized with the fibrinogen-binding domain of clumping factor A. *Infect Immun.* 2010; 78: 4234 – 4242.
25. Hanke M.L., Heim C.E., Angle A., Sanderson S.D., Kiellian T. Targeting macrophage activation for the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infections. *J Immunol.* 2013; 190 : 2159 – 2168.
26. Fournier B. The function of TLR2 during staphylococcal diseases. *Front. Cell. Inf. Microbiol.* 2013; 2: 167.
27. Fowler V.G., Proctor R.A. Where does a *Staphylococcus aureus* vaccine stand? *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20, Suppl. 5: 66 – 75.
28. Schreiner J., Kretschmer D., Klenk J., Otto M., Buhning H-J, Stevanovic S. et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulin peptides modulate dendritic cell functions and increase in vitro priming of regulatory T cells. *J Immunol.* 2013; 190: 3417 – 3426.
29. Bagnoli F., Bertholet S., Grandi G. Inferring reasons for the failure of *Staphylococcus aureus* vaccines in clinical trials. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 1 – 4.
30. Frank K.M., Zhou T., Moreno-Vinasco L., Hollett B., Garcia J.G., Bubeck Wardenburg J. Host response signature to *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin implicates pulmonary Th17 response. *Infect Immun.* 2012; 80: 3161 – 3169.
31. Fritz S.A., Tiemann K.M., Hogan P.G., Epplin E.K., Rodriguez M., Al-Zubeidi D.N. et al. A serologic correlate of protective immunity against community-onset *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis.* 2013; 56 (11): 1554 – 1561.
32. Rasigade J.P., Sicot N., Laurent F., Lina G., Vandenesch F., Etienne J. A history of Pantone-Valentine leukocidin (PVL)-associated infection protects against death in PVL-associated pneumonia. *Vaccine.* 2011; 29 (25): 4185 – 4186.
33. Spellberg B., Daum R. Development of vaccine against *Staphylococcus aureus*. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (2): 335 – 348.
34. Stranger-Jones Y.K., Bae T., Schneewind O. Vaccine assembly from surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103: 16942 – 16947.
35. Jansen K.U., Girgenti D.Q., Scully I.L., Anderson A.S. Vaccine review: *Staphylococcus aureus* vaccines: Problems and prospects. *Vaccine.* 2013; 31: 2723 – 2730.
36. Bubeck Wardenburg J., Schneewind O. Vaccine protection against *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (2): 287 – 294.
37. Brown E.L., Dumitrescu O., Thomas D., Badiou C., Koers E.M., Choudhury P. et al. The Pantone-Valentine leukocidin vaccine protects mice against lung and skin infections caused by *Staphylococcus aureus* USA300. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15 (2): 156 – 64.
38. Schennings T., Heimdahl A., Coster K., Flock J.J. Immunisation with fibronectin-binding protein from *Staphylococcus aureus* protects against experimental endocarditis in rats. *Microb. Pathogen.* 1993; 15: 227 – 236.
39. Que Y.A., Haefliger J.A., Piroth L., Francois P., Widmer E., Entenza J.M. et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J. Exp. Med.* 2005; 201 (10): 1627 – 1635.
40. Gong R., Hu C., Xu H., Guo A., Chen H., Zhang G., Shi L. Clumping factor A binding region A in a subunit vaccine against *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17 (11): 1746 – 1752.
41. Josefsson E., Hartford O., O'Brien L., Patti J.M., Foster T. Protection against experimental *Staphylococcus aureus* arthritis by vaccination with clumping factor A, a novel virulence determinant. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 1572 – 1580.
42. Cheng A.G., Kim H.K., Burts M.L., Krausz T., Schneewind O., Missiakas D.M. 2009. Genetic requirements for *Staphylococcus aureus* abscess formation and persistence in host tissues. *FASEB J.* 2009; 23: 3393 – 3404.
43. Cheng A.G., McAdow M., Kim H.K., Bae T., Missiakas D.M., Schneewind O. Contribution of coagulases towards *Staphylococcus aureus* disease and protective immunity. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (8): 1 – 18.
44. Kim H.K., Cheng A.G., Kim H-Y, Missiakas D.M., Schneewind O. Nontoxicogenic protein A vaccine for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in mice. *J. Exp. Med.* 2010; 207 (9): 1863 – 1870.
45. Kim H.K., DeDent A., Cheng A.G., McAdow M., Bagnolif F., Missiakas D.M., Schneewind O. IsdA and IsdB antibodies protect mice against *Staphylococcus aureus* abscess formation and lethal challenge. *Vaccine.* 2010; 28: 6382 – 6392.
46. Mazmanian S.K., Scaar E.P., Gaspar A.H., Humayun M., Gornicki P. Passage of gene-iron across the envelope of *Staphylococcus aureus*. *Science.* 2003; 299: 906 – 909.
47. Bjerketorp J., Jacobsson K., Frykberg L. The von Willebrand factor-binding protein (vWbp) of *Staphylococcus aureus* is a coagulase. *FEMS Microbiol Lett.* 2004; 234: 309 – 314.
48. McAdow M., Kim H.K., DeDent A.C., Hendrickx A.P.A., Missiakas D.M., Schneewind O. Preventing *Staphylococcus aureus* sepsis through the inhibition of its agglutination in blood. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (10). PMID: PMC3197598.
49. Foster T.J., Geoghegan J.A., Ganesh V.K., Hook M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12 (1): 49 – 62.
50. O'Riordan K., Lee J.C. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin. Microbiol. Rev.* Jan. 2004; 17 (1): 218 – 234.
51. Fattom A.L., Sarwar J., Ortiz A., Naso R. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide vaccine and CP-specific antibodies protect mice against bacterial challenge. *Infect. Immun.* 1996; 64 (5): 1659 – 1665.
52. Kropec A., Maira-Litran T., Jefferson K.K., Grout M., Cramton S.E., Gotz F. et al. Poly-N-acetylglucosamine production in *Staphylococcus aureus* is essential for virulence in murine models of systemic infection. *Infect. Immun.* 2005; 73 (10): 6868 – 6876.

53. Kely-Quintos C., Cavacini L.A., Posner M.R., Goldmann D., Pier G.B. Characterization of the opsonic and protective activity against *Staphylococcus aureus* of fully human monoclonal antibodies specific for the bacterial surface polysaccharide poly-N-acetylglucosamine. *Infect. Immun.* 2006; 74 (5): 2742 – 2750.
54. Daum R.S. *Staphylococcus aureus* vaccines. «Vaccines», Eds.: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. Elsevier. 2008; 1307 – 1315.
55. Anderson A.S., Miller A.A., Donald R.G., Scully I.L., Nanra J.S., Cooper D., Jansen K.U. Development of a multicomponent *Staphylococcus aureus* vaccine designed to counter multiple bacterial virulence factors. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012; 8 (11): 1585 – 1594.
56. Nanra J.S., Buitrago S.M., Crawford S., Ng J., Fink P.S., Hawkins J. et al. Capsular polysaccharides are an important immune evasion mechanism for *Staphylococcus aureus*. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013; 9 (3): 480 – 487.
57. Matalon A.M., Buerkert J., Block G., Hohenboken M., Fattom A., Horwirth G. et al. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugate investigational vaccine in adults on haemodialysis: phase III randomized study. *International symposium on staphylococci and staphylococcal infections. Lyon France; 2012; 9 – 114.*
58. Moustafa M., Aronoff G.R., Chandran C., Hartzel J.S., Smugar S.S., Galphin C.M. et al. Phase IIa study of the immunogenicity and safety of the novel *Staphylococcus aureus* vaccine V710 in adults with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012; 19 (9):1509 – 1516.
59. Fowler V.G., Allen K.B., Moreira E.D., Moustafa M., Isgro F., Boucher H.W. et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2013; 309 (13): 1368 – 1378.
60. Ohlsen K., Lorenz U. Immunotherapeutic strategies to combat staphylococcal infections. *Intern. J. of Med. Microbiol.* 2010; 300: 402 – 410.
61. Vaccines in development. *Medicine in development for vaccines.* 2013; 22 – 27.
62. Nissen M., Marshall H., Richmond P., Shakib S., Jiang Q., Cooper D. et al. A randomized phase I study of the safety and immunogenicity of three ascending dose levels of a 3-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA3Ag) in healthy adults. *Vaccine.* 2015; 33 (15): 1846 – 1854.
63. denReijer P.M., Lemmens-denToom N., Kant S., Snijders S.V., Boelens H., Tavakoli M., et al. Characterization of the humoral immune response during *Staphylococcus aureus* bacteremia and global gene expression by *Staphylococcus aureus* in human blood. *PLoS ONE.* 2013; 8 (1): e53391.
64. Rozemeijer W., Fink P., Rojas E., Jones C.H., Pavliakova D., Giardina P. et al. Evaluation of approaches to monitor *Staphylococcus aureus* virulence factor expression during human disease. *PLoS ONE.* 2015; 10 (2): e0116945.
65. Gening M.L., Maira-Litran T., Kropec A., Skurnik D., Grout M., Tsvetkov Y.E. et al. Synthetic β -(1-6)-linked N-acetylated and nonacetylated oligoglucosamines used to produce conjugate vaccines for bacterial pathogens. *Infect Immun.* 2010; 78 (2): 764 – 772.
66. Cywes-Bentley C., Skurnik D., Zaidi T., Rouxa D., Rosane B., DeOliveira et al. Antibody to a conserved antigenic target is protective against diverse prokaryotic and eukaryotic pathogens. *PNAS.* 2013; 110 (24): E2209 – 2218.
67. Pozzi C., Wilk K., Lee J.C., Gening M., Nifantiev N., Pier G.B. Opsonic and protective properties of antibodies raised to conjugate vaccines targeting six *Staphylococcus aureus* antigens. *PLoS One.* 2012; 7 (10). PMID 23077517.
68. Skurnik D., Merighi M., Grout M., Gadjeva M., Maira-Litran T., Ericsson M. et al. Animal and human antibodies to distinct *Staphylococcus aureus* antigens mutually neutralize opsonic killing and protection in mice. *J. Clin. Invest.* 2010; 120 (9): 3220 – 3233.
69. Ефремова В.Н., Егорова Н.Б., Масюкова С.А. Бесклеточная антистафилококковая вакцина для лечения хронической стафилококковой инфекции. Патент РФ на изобретение, № 2122862 от 10.12.1998.
70. Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Курбатова Е.А., Грубер И.М. Экспериментальная и клинико-иммунологическая оценка бесклеточной стафилококковой вакцины Стафиловак. *Журн микробиол.* 2008; 6: 102 – 108.
71. Кузьменко О.М., Злыгостев С.А., Михайлова Н.А., Грубер И.М., Ахматова Н.К., Егорова Н.Б. и др. Характеристика комплексов антигенов вакцинных штаммов *Staphylococcus aureus*, полученных в различных условиях культивирования. *Журн микробиол.* 2010; 2: 51 – 54.
72. Грубер И.М., Егорова Н.Б., Михайлова Н.А., Черкасова Л.С., Тарасова О.Е., Асташкина Е.А. и др. Исследование протективной активности стафилококковой вакцины «Стафиловак-2». *Журн микробиол.* 2014; 6: 54 – 58.
73. Черкасова Л.С., Плеханова Н.Г., Тарасова О.Е., Асташкина Е.А., Мельников Н.В., Грубер И.М. и др. Иммуногенные свойства экспериментально производственных серий вакцины «Стафиловак-2». *Журн. микробиол.* 2014; 5: 86 – 90.
74. Грубер И.М., Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Михайлова Н.А. Стратегия разработки противостафилококковых иммунопрофилактических и иммунотерапевтических препаратов. *Эпидемиол инфекцион болезни. Актуал вопр.* 2013; 4: 31 – 38.

References

- Daniliv A.I., Alekseeva I.V., Asner T.V., Vlasova E.E., Danilova E.M., Dekhnich A.V. et al. Etiology of infective endocarditis in Russia. *Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother.* 2015; 17 (1): 4 – 10 (in Russian).
- Tepliyakova O.V., Rudnov V.A., Shlykova G.I., Dotsenko T.G. Septic arthritis in adults. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother.* 2015; 17 (3): 187 – 206 (in Russian).
- Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Annu Rev Microbiol.* 2010; 64: 143 – 162.
- Laabei M., Recker M., Rudkin J.K., Aldeljawi M., Gulay Z., Sloan T.J. et al. Predicting the virulence of MRSA from its genome sequence. *Genome Res.* 2014; 24: 839 – 849.
- Noskin G.A., Rubin R.J., Schentag J.J., Kluytmans J., Hedblom E.C., Smulders M. et al. The burden of *Staphylococcus aureus* infections on hospitals in the United States: an analysis of the 2000 and 2001 Nationwide Inpatient Sample Database. *Arch Intern Med.* 2005; 165 (15):1756 – 1761.
- Carrillo-Marquez M.A., Hulten K.G., Hammerman W., Lamberth L., Mason E.O., Kaplan S.L. *Staphylococcus aureus* pneumonia in children in the era of community-acquired methicillin-resistance at Texas Children's Hospital. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30 (7): 545 – 550.
- Del Giudice P., Tattavin P., Etienne J. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Review. *Presse Med.* 2012; 41 (7 – 8): 713 – 720.
- Garcia-Romo G.S., Gonzalez-Ibarra M., Donis-Hernandez F.R., Zendejas-Buitron V.M., Pedroza-Gonzalez A. Immunization with heat-inactivated *Staphylococcus aureus* induced an antibody response mediated by IgG1 and IgG2 in patients with recurrent tonsillitis. *Microbiol Immunol.* 2015; 59(4):193-201.
- von Eiff C., Becker K., Machka K., Stammer H., Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (1): 11 – 16.
- McCarthy A.J., Lindsay J.A. Genetic variation in *Staphylococcus aureus* surface and immune evasion genes is lineage associated: implications for vaccine design and host-pathogen interactions. *BMC Microbiology* 2010; 10: 173. PMC 2905362.
- Broughan J., Anderson R., Anderson A.S. Strategies for and advances in the development of *Staphylococcus aureus* prophylactic vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2011; 10: 695 – 708.
- DeDent A., Kim H.K., Missiakas D., Schneewind O. Exploring *Staphylococcus aureus* pathways to disease for vaccine development. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 317 – 333.
- Daum R.S., Spellberg B. Progress toward a *Staphylococcus aureus* vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54 (4): 560 – 567.
- Dmitrenko O.A. Genus a *Staphylococcus*. *Manual of Medical Microbiology. Book III. Volume One. Opportunistic infections: pathogens and etiologic diagnosis.* Ed.: A.S. Labinskaya, N.N. Kostyukova. Moscow: Publishing Binom. 2013; 31 – 87.
- Scully I.L., Liberator P.A., Jansen K.U., Anderson A.S. Covering all the bases: preclinical development of an effective *Staphylococcus aureus* vaccine. *Frontiers in Immunol.* 2014; 5 (art 109): 1 – 7.
- Lin L., Ibrahim A.S., Xu X., Farber J.M., Avanesian V., Baquir B. et al. Th1-Th17 cells mediate protective adaptive immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* infection in mice. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (12): PMC 2792038.
- Rigby K.M., DeLeo F.R. Neutrophils in innate host defense against *Staphylococcus aureus* infections. *Semin Immunopathol.* 2012; 34 (2): 237 – 259.
- DeLeo F.R., Diep B.A., Otto M. Host defense and pathogenesis in *Staphylococcus aureus* infections. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23 (1): 17 – 34.
- Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L., Arbour N.C., Schwartz D.A. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun.* 2000; 68 (11): 6398 – 6401.
- Quilty S., Kwok G., Hajkovic K., Currie B. High incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sepsis and death in patients with febrile neutropenia at Royal Darwin Hospital. *Intern Med J.* 2009; 39: 557 – 559.
- Spellberg B., Ibrahim A.S., Yeaman M.R., Lin L., Fu Y., Avanesian V., et al. The antifungal vaccine derived from the recombinant N terminus of Als3p protects mice against the bacterium *Staphylococcus aureus*. *Infect Immun.* 2008; 76 (10): 4574 – 4580.
- Mar di L., Cypowyj S., T th B., Chernyshova L., Puel A., Casanova J.L. Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus species*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (5): 1019 – 1027.
- Joshi A., Pancari G., Cope L., Bowman E.P., Cua D., Proctor R.A., McNeely T. Immunization with *Staphylococcus aureus* iron regulated surface determinant B (IsdB) confers protection via Th17/IL17 pathway in a murine sepsis model. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8: 336 – 346.
- Narita K., Hu D.L., Mori F., Wakabayashi K., Iwakura Y., Nakane A. Role of interleukin-17A in cell-mediated protection against *Staphylococcus aureus* infection in mice immunized with the fibrinogen-binding domain of clumping factor A. *Infect Immun.* 2010; 78: 4234 – 4242.
- Hanke M.L., Heim C.E., Angle A., Sanderson S.D., Kielian T. Targeting macrophage activation for the prevention and treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infections. *J Immunol.* 2013; 190 : 2159 – 2168.
- Fournier B. The function of TLR2 during staphylococcal diseases. *Front. Cell. Inf. Microbiol.* 2013; 2: 167.

27. Fowler V.G., Proctor R.A. Where does a *Staphylococcus aureus* vaccine stand? Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20, Suppl. 5: 66 – 75.
28. Schreiner J., Kretschmer D., Klenk J., Otto M., Buhring H.-J., Stevanovic S. et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulins peptides modulate dendritic cell functions and increase in vitro priming of regulatory T cells. J Immunol. 2013; 190: 3417 – 3426.
29. Bagnoli F., Bertholet S., Grandi G. Inferring reasons for the failure of *Staphylococcus aureus* vaccines in clinical trials. Front Cell Infect Microbiol. 2012; 2: 1 – 4.
30. Frank K.M., Zhou T., Moreno-Vinasco L., Hollett B., Garcia J.G., Bubeck Wardenburg J. Host response signature to *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin implicates pulmonary Th17 response. Infect Immun. 2012; 80: 3161 – 3169.
31. Fritz S.A., Tiemann K.M., Hogan P.G., Epplin E.K., Rodriguez M., Al-Zubeidi D.N. et al. A serologic correlate of protective immunity against community-onset *Staphylococcus aureus* infection. Clin Infect Dis. 2013; 56 (11): 1554 – 1561.
32. Rasigade J.P., Sicot N., Laurent F., Lina G., Vandenesch F., Etienne J. A history of Panton-Valentine leukocidin (PVL)-associated infection protects against death in PVL-associated pneumonia. Vaccine. 2011; 29 (25): 4185 – 4186.
33. Spellberg B., Daum R. Development of vaccine against *Staphylococcus aureus*. Semin Immunopathol. 2012; 34 (2): 335 – 348.
34. Stranger-Jones Y.K., Bae T., Schneewind O. Vaccine assembly from surface proteins of *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103: 16942 – 16947.
35. Jansen K.U., Girgenti D.Q., Scully I.L., Anderson A.S. Vaccine review: *Staphylococcus aureus* vaccines: Problems and prospects. Vaccine. 2013; 31: 2723 – 2730.
36. Bubeck Wardenburg J., Schneewind O. Vaccine protection against *Staphylococcus aureus* pneumonia. J Exp Med. 2008; 205 (2): 287 – 294.
37. Brown E.L., Dumitrescu O., Thomas D., Badiou C., Koers E.M., Choudhury P. et al. The Pantone-Valentine leukocidin vaccine protects mice against lung and skin infections caused by *Staphylococcus aureus* USA300. Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15 (2): 156 – 64.
38. Schennings T., Heimdahl A., Coster K., Flock J.I. Immunisation with fibronectin-binding protein from *Staphylococcus aureus* protects against experimental endocarditis in rats. Microb. Pathogen. 1993; 15: 227 – 236.
39. Que Y.A., Haefliger J.A., Piroth L., Fran ois P., Widmer E., Entenza J.M. et al. Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. J. Exp. Med. 2005; 201 (10): 1627 – 1635.
40. Gong R., Hu C., Xu H., Guo A., Chen H., Zhang G., Shi L. Clumping factor A binding region A in a subunit vaccine against *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mice. Clin. Vaccine Immunol. 2010; 17 (11): 1746 – 1752.
41. Josefsson E., Hartford O., O'Brien L., Patti J.M., Foster T. Protection against experimental *Staphylococcus aureus* arthritis by vaccination with clumping factor A, a novel virulence determinant. J. Infect. Dis. 2001; 184: 1572 – 1580.
42. Cheng A.G., Kim H.K., Burts M.L., Krausz T., Schneewind O., Missiakas D.M. 2009. Genetic requirements for *Staphylococcus aureus* abscess formation and persistence in host tissues. FASEB J. 2009; 23: 3393 – 3404.
43. Cheng A.G., McAdow M., Kim H.K., Bae T., Missiakas D.M., Schneewind O. Contribution of coagulases towards *Staphylococcus aureus* disease and protective immunity. PLoS Pathog. 2010; 6 (8): 1 – 18.
44. Kim H.K., Cheng A.G., Kim H.-Y., Missiakas D.M., Schneewind O. Nontoxic protein A vaccine for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in mice. J. Exp. Med. 2010; 207 (9): 1863 – 1870.
45. Kim H.K., DeDent A., Cheng A.G., McAdow M., Bagnoli F., Missiakas D.M., Schneewind O. IsdA and IsdB antibodies protect mice against *Staphylococcus aureus* abscess formation and lethal challenge. Vaccine. 2010; 28: 6382 – 6392.
46. Mazmanian S.K., Scaar E.P., Gaspar A.H., Humayun M., Gornicki P. Passage of gene-iron across the envelope of *Staphylococcus aureus*. Science. 2003; 299: 906 – 909.
47. Bjerketorp J., Jacobsson K., Frykberg L. The von Willebrand factor-binding protein (vWbp) of *Staphylococcus aureus* is a coagulase. FEMS Microbiol Lett. 2004; 234: 309 – 314.
48. McAdow M., Kim H.K., DeDent A.C., Hendrickx A.P.A., Missiakas D.M., Schneewind O. Preventing *Staphylococcus aureus* sepsis through the inhibition of its agglutination in blood. PLoS Pathog. 2011; 7 (10). PMID: PMC3197598.
49. Foster T.J., Geoghegan J.A., Ganesh V.K., Hook M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. Nat Rev Microbiol. 2014; 12 (1): 49 – 62.
50. O'Riordan K., Lee J.C. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. Clin. Microbiol. Rev. Jan. 2004; 17 (1): 218 – 234.
51. Fattom A.L., Sarwar J., Ortiz A., Naso R. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharide vaccine and CP-specific antibodies protect mice against bacterial challenge. Infect. Immun. 1996; 64 (5): 1659 – 1665.
52. Kropec A., Maira-Litran T., Jefferson K.K., Grout M., Cramton S.E., Gtz F. et al. Poly-N-acetylglucosamine production in *Staphylococcus aureus* is essential for virulence in murine models of systemic infection. Infect. Immun. 2005; 73 (10): 6868 – 6876.
53. Kely-Quintos C., Cavacini L.A., Posner M.R., Goldmann D., Pier G.B. Characterization of the opsonic and protective activity against *Staphylococcus aureus* of fully human monoclonal antibodies specific for the bacterial surface polysaccharide poly-N-acetylglucosamine. Infect. Immun. 2006; 74 (5): 2742 – 2750.
54. Daum R.S. *Staphylococcus aureus* vaccines. Vaccines. Eds.: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. Elsevier. 2008; 1307 – 1315.
55. Anderson A.S., Miller A.A., Donald R.G., Scully I.L., Nanra J.S., Cooper D., Jansen K.U. Development of a multicomponent *Staphylococcus aureus* vaccine designed to counter multiple bacterial virulence factors. Hum. Vaccin. Immunother. 2012; 8 (11): 1585 – 1594.
56. Nanra J.S., Buitrago S.M., Crawford S., Ng J., Fink P.S., Hawkins J. et al. Capsular polysaccharides are an important immune evasion mechanism for *Staphylococcus aureus*. Hum. Vaccin. Immunother. 2013; 9 (3): 480 – 487.
57. Matalon A.M., Buerkert J., Block G., Hohenboken M., Fattom A., Horwirth G. et al. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugate investigational vaccine in adults on haemodialysis: phase III randomized study. International symposium on staphylococci and staphylococcal infections. Lyon France; 2012; 9 – 114.
58. Moustafa M., Aronoff G.R., Chandran C., Hartzel J.S., Smugar S.S., Galphin C.M. et al. Phase IIa study of the immunogenicity and safety of the novel *Staphylococcus aureus* vaccine V710 in adults with end-stage renal disease receiving hemodialysis. Clin. Vaccine Immunol. 2012; 19 (9): 1509 – 1516.
59. Fowler V.G., Allen K.B., Moreira E.D., Moustafa M., Isgro F., Boucher H.W. et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. J. Am. Med. Assoc. 2013; 309 (13): 1368 – 1378.
60. Ohlsen K., Lorenz U. Immunotherapeutic strategies to combat staphylococcal infections. Intern. J. of Med. Microbiol. 2010; 300: 402 – 410.
61. Vaccines in development. Medicine in development for vaccines. 2013; 22 – 27.
62. Nissen M., Marshall H., Richmond P., Shakib S., Jiang Q., Cooper D. et al. A randomized phase I study of the safety and immunogenicity of three ascending dose levels of a 3-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA3Ag) in healthy adults. Vaccine. 2015; 33 (15): 1846 – 1854.
63. denReijer P.M., Lemmens-denToom N., Kant S., Snijders S.V., Boelens H., Tavakol M., et al. Characterization of the humoral immune response during *Staphylococcus aureus* bacteremia and global gene expression by *Staphylococcus aureus* in human blood. PLoS One. 2013; 8 (1): e53391.
64. Rozemeijer W., Fink P., Rojas E., Jones C.H., Pavliakova D., Giardina P. et al. Evaluation of approaches to monitor *Staphylococcus aureus* virulence factor expression during human disease. PLoS ONE. 2015; 10 (2): e0116945.
65. Gening M.L., Maira-Litran T., Kropec A., Skurnik D., Grout M., Tsvetkov Y.E. et al. Synthetic β -(1-6)-linked N-acetylated and nonacetylated oligoglucosamines used to produce conjugate vaccines for bacterial pathogens. Infect Immun. 2010; 78 (2): 764 – 772.
66. Cywes-Bentley C., Skurnik D., Zaidi T., Rouxa D., Rosane B., DeOliveira et al. Antibody to a conserved antigenic target is protective against diverse prokaryotic and eukaryotic pathogens. PNAS. 2013; 110 (24): E2209 – 2218.
67. Pozzi C., Wilk K., Lee J.C., Gening M., Nifantiev N., Pier G.B. Opsonic and protective properties of antibodies raised to conjugate vaccines targeting six *Staphylococcus aureus* antigens. PLoS One. 2012; 7 (10). PMID 23077517.
68. Skurnik D., Merighi M., Grout M., Gadjeva M., Maira-Litran T., Ericsson M. et al. Animal and human antibodies to distinct *Staphylococcus aureus* antigens mutually neutralize opsonic killing and protection in mice. J Clin Invest. 2010; 120 (9): 3220 – 3233.
69. Eferova V.N., Egorova N.B., Masyukova C.A. Acellular antistaphylococcal vaccine for treatment of chronic staphylococcal infection. Patent Ru., № 2533815; 2014 (in Russian).
70. Egorova N.B., Eferova V.N., Kurbatova E.A., Gruber I.M. Experimental, clinical and immunologic assessment of acellular staphylococcal vaccine Staphylovac. Zh Microbiol. (Moscow). 2008; 6: 102 – 108 (in Russian).
71. Kuzmenko O.M., Zlygostev S.A., Mikchaylova N.A., Gruber I.M., Akhmatova N.K., Egorova N.B. et al. Characteristics of complexes of *Staphylococcus aureus* vaccine strains obtained in different cultivation conditions. Zh. Microbiol. (Moscow). 2010; 2: 51 – 54 (in Russian).
72. Gruber I.M., Egorova N.B., Mikhailova N.A., Cherkasova L.S., Tarasova O.E., Astashkina E.A. et al. Study of protective activity of «Staphylovac-2» vaccine. Zh Microbiol. 2014; 6: 54 – 58 (in Russian).
73. Cherkasova L.S., Plekhanova N.G., Tarasova O.E., Astashkina E.A., Melnikov N.V., Gruber I.M. et al. Immunogenic properties of experimental production series of Staphylovac-2 vaccine. Zh. Microbiol. 2014; 5: 86 – 90 (in Russian).
74. Gruber I.M., Egorova N.B., Kurbatova E.A., Mikhailova N.A. Strategy for design of antistaphylococcal drugs for immunoprophylaxis and immunotherapy. Epidemiologia i Infektsionnye Bolesni. Aktualniye voprosi. 2013; 4: 31 – 38 (in Russian).