

10. Herr n-Arita la K.D., Kornum B.R., Mahlios J., Jiang W., Lin L., Hou T. et al. CD4+ T Cell autoimmunity to hypocretin/orexin and cross-reactivity to a 2009 H1N1 influenza a epitope in narcolepsy. 2013; 5 (216) 216ra176. Available at: www.ScienceTranslationalMedicine.
11. Persson I., Granath F., Askling J., Ludvigsson J.F., Olsson T., Feltelius N. Risks of neurological and immune-related diseases, including narcolepsy, after vaccination with Pandemrix: a population- and registry-based cohort study with over 2 years of follow-up. 2013 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine. Journal of Internal Medicine, 2014; 275: 172 – 190.
12. Federal Law No. 61-FZ of 12 April 2010 On Circulation of Medicines (as amended by Federal Laws No. 192-FZ of 27 July 2010, No. 271-FZ of 11 October 2010, No. 313-FZ of 29 November 2010, No. 409-FZ of 06 December 2011, No. 93-FZ of 25 June 2012, No. 262-FZ of 25 December 2012, No. 185-FZ of 02 July 2013, No. 317-FZ of 25 November 2013, No. 33-FZ of 12 March 2014, No. 313-FZ of 22 October 2014) (in Russian).
13. Medication Expert Review Guidelines. Volume I. Grif & Co., 2013: 328 (in Russian)
14. State Sectoral Standard: R 52379-2005, Good Clinical Practice (GCP) (approved by Order No. 232-st of 27 September 2005 of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology) (in Russian)
15. Popova A.Y., Ezhlova E.B., Mel'n'ikova A.A., Frolova N.V., Miheev B.N., Rizhikov A.B. et al. Effect of annual influenza immunisation on influenza rates in Russia. Epidemiologia i Vakcinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; Volume 15; 1 (86): 48 – 55 (in Russian).

Протективная активность и безопасность бесклеточной коклюшной вакцины из вакцинных и свежeweделенного штамма *Bordetella pertussis*

Е.М. Зайцев (pertussis@yandex.ru), И.Г. Бажанова, М.В. Брицина,
Н.У. Мерцалова, М.Н. Озерецковская

ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», Москва

Резюме

В работе приведены данные изучения *in vivo* в экспериментах на мышах протективной активности и безопасности трех вариантов бесклеточной коклюшной вакцины (БКВ), содержащих комплекс протективных антигенов коклюшного микроба, из вакцинных и свежeweделенного штаммов *Bordetella pertussis* с различными генетическими типами коклюшного токсина, пертактина и фимбрий. Все исследованные варианты БКВ обладали протективной активностью, соответствующей требованиям ВОЗ, и были безвредны при введении мышам одной иммунизирующей дозы, рекомендуемой для введения человеку (25 мкг), в тесте изменения массы мышей и чувствительности к гистамину. Препарат БКВ, содержащий антигены вакцинных и свежeweделенного штаммов, обеспечил двукратное увеличение протективной активности, и также обладал протективными свойствами при экстремально высокой дозе заражения. Полученные результаты указывают на перспективность включения в состав БКВ антигенов вакцинных и свежeweделенного штаммов *B. pertussis* с различными генетическими типами коклюшного токсина, пертактина и фимбрий.

Ключевые слова: штаммы *B. pertussis*, коклюшный токсин, пертактин, фимбриии, бесклеточная коклюшная вакцина, протективная активность

Protective Activity and Safety of Acellular Pertussis Vaccine from Vaccine and Freshly Isolated Strain *Bordetella pertussis*

E.M. Zaitsev (pertussis@yandex.ru), I.G. Bazhanova, M.V. Britsina, N.U. Mertsalova, M.N. Ozeretskovskaya

Federal State Budgetary Institution of Science « I.I. Mechnikov Science-Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow

Abstract

Goal. Study of the protective activity and safety of acellular pertussis vaccine (APV) using freshly isolated strain of *B. pertussis*.

Materials and methods. Mice-hybrids F1 (CBAXC57Bl6). The *B. pertussis* strains: vaccine strains No. 305, No. 203, freshly isolated strain No. 287, the test neurotropic strain culture of *B. pertussis* No. 18323. Protective properties of the APV evaluated in accordance with the guidelines. Toxicity APV was studied by changes of body weight of mice, histamine-sensitizing properties, according to the instructions.

The results and discussion. The paper presents the study of the safety and protective activity of three options acellular pertussis vaccine (APV) containing a complex of protective antigens of pertussis microbe: APV1 of vaccine strains of *B. pertussis* No. 305, serovariant 1.2.0, the gene for the pertussis toxin *ptxA2*, pertactin *prn1* gene, genes fimbria 2 and 3 – *fim2-1* and *fim3A* and strain No. 203, serovariant 1.2.3, the gene for the pertussis toxin *ptxA4*, pertactin *prn1* gene, genes fimbria – *fim2-1* and *fim3A*; APV2 of freshly isolated strain of *B. pertussis* No. 287, serovariant 1.0.3, the gene for the pertussis toxin *ptxA1*, gene pertactin *prn2* genes fimbria – *fim2-1* and *fim3B*; APV3 of strains No. 305, No. 203 and No. 287. Shows the relationship between the protective activity of the APV and genetic types, pertussis toxin, pertactin and fimbriae in their composition. Protective activity APV1, APV2 and APV3 when infecting dose of 345 LD50 was 9.0 IPU/ml (international protective units per ml) of 10.3 IPU/ml and 19.9 IPU/ml, respectively. At extremely high dose of infection (3846 LD50) protective properties possessed only APV3, protective activity it was 9.2 IPU/ml, in line with who requirements – at least 8 IPU/ml. **Conclusion.** Enhancing the protective effects of the vaccine APV3 and freshly isolated strain can be explained by the stimulation of cellular and humoral immunity to a broader spectrum of antigenic alternative structures in pertussis toxin, pertactin and fimbriae.

Key words: strains of *B. pertussis*, pertussis toxin, pertactin, fimbriae, acellular pertussis vaccine, protective activity

Введение

Использование корпускулярной коклюшной вакцины привело к резкому снижению заболеваемости этой инфекцией. Тем не менее, благодаря высокой степени изменчивости в генотипах бактерий *B. pertussis* стали появляться мутации, приведшие к появлению новых циркулирующих штаммов, отличающихся от вакцинных. Уже в начале 1960-х годов происходит повсеместное замещение штаммов сероварианта *B. pertussis* 1.2.3 на штаммы сероварианта 1.0.3 [1, 2]. Данный процесс усилился после замены в 1990-е годы корпускулярной вакцины на бесклеточные, которые содержат детоксицированные основные протективные антигены коклюшных бактерий – коклюшный токсин (КТ), филаментозный гемагглютинин (ФГА), белок наружной мембраны – пертактин (PRN) и фимбрии (*fim2,3*), представляющие агглютиногены 2 и 3. Бесклеточные вакцины, защищая привитых от тяжелых форм коклюша, не смогли предотвратить циркуляцию *B. pertussis*, что привело, начиная с 1995 года и по настоящее время, к вспышкам заболевания в большинстве стран мира, использующих бесклеточные препараты для профилактики коклюша [3].

Несмотря на высокий уровень охвата вакцинацией, количество вспышек инфекции не снижается, по данным ВОЗ, в 2008 году в мире зарегистрировано 16 млн случаев заболевания и 200 тыс. случаев с летальными исходами. Коклюш перестал быть инфекцией, актуальной для новорожденных и младенцев, он поражает также подростков и взрослых [4].

Сиквенс анализ генома *B. pertussis*, проведенный в ряде стран мира, подтвердил наличие изменений в аллельных вариантах КТ, ФГА, пертактина и фимбрий 2 и 3 у современных циркулирующих штаммов *B. pertussis* [5, 6]. При этом характерным для циркулирующих штаммов в гене субъединицы А коклюшного микроба стал аллельный вариант *ptx A1* (AJ245366) вместо *ptx A2* (AJ245367) и *ptx A4* (AJ245368), содержащихся в гене вакцинных штаммов, в геноме пертактина циркулирующих штаммов – аллельный вариант *prn2*, в отличие от аллелей вакцинных штаммов – *prn1*. Увеличивается количество свежевыделенных штаммов, содержащих «невакцинные» аллели фимбриальных генов *fim2* и *fim3*. Вместо аллельных вариантов «вакцинных» штаммов *fim2-1* и *fim3A* регистрируются штаммы с аллелями *fim2-2* и *fim3B*. Таким образом, структура генов коклюшного токсина, пертактина и фимбрий штаммов *B. pertussis*, используемых для производства АКДС-вакцины, не соответствует структуре этих генов циркулирующих в настоящее время штаммов коклюшного микроба. Изменения в геноме *B. pertussis* могут быть связаны с появлением более токсичных штаммов и возникновением вспышек заболевания коклюшем [7, 8].

Установлена возможность проникновения бактерий *B. pertussis* в различные эукариотические

клетки макроорганизма и находиться там, переходя в авирулентное состояние в результате перемещения мобильных генетических IS-элементов в специфические сайты оперона *bvgAS*, контролирующего экспрессию большинства детерминант вирулентности и возможность восстанавливать исходное вирулентное состояние, как было показано на примере с пертактином [9]. Возможно, что это явилось причиной появления стертых форм заболевания и бессимптомного носительства возбудителя инфекции.

Одним из возможных путей повышения протективной активности бесклеточных коклюшных вакцин является использование в производстве циркулирующих штаммов *B. pertussis*.

В НИИВС им. И.И. Мечникова был адаптирован к жидкой питательной среде выделенный от больного коклюшем штамм *B. pertussis*, депонированный в ГИСК им. Л.А. Тарасевича под № 287 серовар 1.0.3. и запатентованный как продуцент важнейших протективных антигенов. Была разработана технология получения из этого штамма бесклеточной коклюшной вакцины (БКВ).

Цель настоящих исследований – изучение протективной активности и безопасности бесклеточной коклюшной вакцины, приготовленной из культур вакцинных и свежевыделенного штамма *B. pertussis* № 287.

Материалы и методы

Животные: мыши-гибриды F_1 (СВАхС₅₇Вl₆), массой 12 – 14 и 14 – 16 грамм, получены из питомника «Андреевка» Московской области.

Штаммы *B. pertussis*: вакцинный штамм № 305, серовариант 1.2.0, ген коклюшного токсина *ptxA2*, ген пертактина *prn1*, гены фимбрий 2 и 3 – *fim2-1* и *fim3A*; штамм № 203 (селекционированный в НИИВС им. И.И. Мечникова из вакцинного штамма 475, предлагаемый в качестве продуцента коклюшного токсина, депонирован в ГИСК им. Л.А. Тарасевича 10.11.89 г.), серовариант 1.2.3, ген коклюшного токсина *ptxA4*, ген пертактина *prn1*, гены фимбрий – *fim2-1* и *fim3A*; свежевыделенный штамм № 287, серовариант 1.0.3, ген коклюшного токсина *ptxA1*, ген пертактина *prn2*, гены фимбрий – *fim2-1* и *fim3B*; тест-штамм нейротропной культуры *B. pertussis* № 18323.

Бесклеточная коклюшная вакцина (БКВ) получена из супернатанта жидкой среды культивирования *B. pertussis* штаммов №№ 305, 203 и 287 [1].

Белок определяли методом Lowry [10].

Протективные свойства БКВ оценивали в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [11, 12] на модели развития менингоэнцефалита у мышей, зараженных нейротропной вирулентной культурой *B. pertussis* штамм 18323. Испытуемыми препаратами иммунизировали 3 группы по 16 мышей разными дозами с 5-ти кратным интервалом (2,5; 0,5 и 0,1 мкг белка). Одновременно анало-

гичные группы мышей иммунизировали разными дозами отраслевого стандартного образца иммунной активности и остаточной токсичности коклюшной вакцины (ОСО-3). Через 14 дней, мышей заражали интрацеребрально, не менее 100ЛД₅₀ *B. pertussis* штамм 18323, наблюдали за ними в течение 14 суток, ежедневно регистрируя число выживших животных и рассчитывая величину ЕД₅₀ для испытуемых препаратов и ОСО. Используя полученные данные, вычисляли количество международных защитных единиц (МЗЕ) в 1,0 мл испытуемых препаратов. Опыт сопровождали контролем ЛД₅₀ живой коклюшной культуры. По требованиям ВОЗ заражающая доза культуры должна быть не менее 100ЛД₅₀.

Токсичность БКВ определяли по изменению массы тела мышей и, гистаминсенсibilизирующим свойствам, согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [12].:

- Статистические методы: ED₅₀ (доза, вызывающая 50% выживаемости мышей) и МЗЕ/мл (Международная защитная единица в 1 мл вакцины) рассчитывали по методу Вильсон и Вустер с использованием таблиц Национального института здоровья США [11].

Результаты и обсуждение

Приготовлены по оригинальной методике [13] три варианта БКВ, содержащие комплекс протективных антигенов коклюшного микроба:

- БКВ1 – штаммы *B. pertussis* № 305 и № 203;
- БКВ2 – свежeweыделенный штамм *B. pertussis* № 287;
- БКВ3 – штаммы № 305, № 203 и № 287 (табл. 1).

Как видно из таблицы, БКВ1 содержала основные протективные антигены двух вакцинных штаммов – № 305 серовар 1.2.0, ген коклюшного токсина ptx A2, ген пертактина prn1 и ген фимбрий fim2-1 и fim3A, № 203, серовар 1.2.3, ген коклюшного токсина ptx A4, ген пертактина prn1 и ген фимбрий fim2-1 и fim3A; БКВ2 содержала основные протективные антигены свежeweыделенного штамма № 287 серовар 1.0.3, ген коклюшного токсина ptxA1, ген пертактина prn2 и ген фимбрий fim2-1 и fim3B; БКВ3 содержала антигены всех трех штаммов.

В первой серии опытов заражающая доза культуры *B. pertussis* тест-штамма № 18323 составляла 345ЛД₅₀. При этом протективная активность БКВ1 составила 9,0 МЗЕ/мл, БКВ2 – 10,3 МЗЕ/мл (различия не достоверны) и БКВ3 – 19,3 МЗЕ/мл (различия с БКВ1 и БКВ2 статистически достоверны). Таким образом, все испытанные препараты БКВ обладали протективной активностью и содержали не менее 8 МЗЕ/мл, что соответствует требованиям ВОЗ.

При повторном исследовании протективных свойств БКВ1, БКВ2 и БКВ3 заражающая доза

вирулентной культурой *B. pertussis* штамм № 18323 составила 3846ЛД₅₀. Как следует из данных таблицы 1, защитные свойства при таких условиях БКВ1 были на уровне 7,0 МЗЕ/мл, БКВ2 – 4,6 МЗЕ/мл, БКВ3 – 9,2 МЗЕ/мл. В этом опыте защитные свойства проявила только БКВ3, состоящей из смеси штаммов.

Все три препарата были исследованы на безвредность в тесте изменения массы тела мышей, которым вводили белок в дозе 25 мкг, что соответствует одной иммунизирующей дозе, рекомендуемой для человека (см. табл. 1). Все препараты были безвредны в испытанной дозе, поскольку прибавка веса по отношению к контролю составляла более 60%, что в соответствии с руководством по доклиническому исследованию коклюшных вакцин и анатоксинов свидетельствует об отсутствии токсичности у испытуемых БКВ [11, 12].

Также были изучены сенсibilизирующие свойства БКВ1, БКВ2 и БКВ3. Мышей, иммунизировали вакцинами в дозах 25, 50 и 100 мкг белка и отраслевым стандартным образцом ГСА коклюшной вакцины (ОСО-5), начиная с 10 МЕ в объеме 0,5 мл, через 12 дней мышам внутрибрюшинно вводили гистамин гидрохлорид в дозе 2,5 мг/мышь в объеме 0,5 мл, контрольной группе животных – 0,5 мл физиологического раствора. Через сутки гибели животных не было и ГСД₅₀ (50% гистаминсенсibilизирующая доза) составляла более 100 мкг, что в четыре раза превышала иммунизирующую дозу для человека (25мкг). ГСД₅₀ 1,698 МОЕ/мл.

Следует отметить, что все исследованные препараты БКВ обладали протективными свойствами. При заражающей дозе 345ЛД₅₀ БКВ1 (из вакцинных штаммов) и БКВ2 (из свежeweыделенного штамма *B. pertussis*) обладали равной протективной активностью (9,1 и 10,3 МЗЕ/мл соответственно), хотя отличались по типам коклюшного токсина, пертактина и фимбрий (*fim3B*). Препарат БКВ3, содержащий антигены вакцинных и свежeweыделенного штаммов, обеспечил увеличение протективных свойств в два раза – 19,9 МЗЕ/мл. При высокой дозе заражения требуемым уровнем защиты обладала только БКВ3 – 9,2 МЗЕ/мл, что свидетельствовало о ее более выраженных протективных свойствах. Необходимо подчеркнуть, что БКВ3 была идентична БКВ1 по наличию в ее составе агглютиногенов 1, 2 и 3, однако в отличие от последней включала в себя три типа коклюшного токсина, два типа пертактина и ген фимбрий (*fim3B*), характерный для циркулирующих штаммов, что может свидетельствовать о наличии связи между протективной активностью БКВ и генетическими типами коклюшного токсина, пертактина и фимбрий в их составе. Иммунитет к коклюшу опосредован активацией антигенспецифических Т-хелперов 1 типа, продуцирующих определенный набор цитокинов и синтезом антител к различным антигенам *B. pertussis*. Изменения генов КТ, пертактина и фимбрий циркулирующих штаммов *B. pertussis*

Таблица 1.

Генетическая характеристика штаммов *B. pertussis* и биологические свойства бесклеточных вакцин, созданных на их основе

Препарат БКВ (штаммы)	Генетическая характеристика штаммов			Биологические свойства вакцин			
	fim 2, 3 ген	ptxA ген	prn ген	Заражающая доза тест-штамма	Протективная активность (МЗЕ/мл)	Изменения массы тела мышей	
						прирост массы в г	в % по отношению к контролю**
БКВ1				345 LD ₅₀ 3846 LD ₅₀	9,0 7,0	3,0 ± 0,1	81
305 (1.2.0)*	fim2-1 fim3A	ptxA2,	prn1				
203 (1.2.3)	fim2-1 fim3A	ptxA4	prn1				
БКВ2				345 LD ₅₀ 3846 LD ₅₀	10,3 4,6	2,9 ± 0,1	78
287 (1.0.3)	fim2-1 fim3B	ptxA1	prn2				
БКВ3				345 LD ₅₀ 3846 LD ₅₀	19,3 9,2	2,9 ± 0,1	78
305 (1.2.0)	fim2-1 fim3A	ptxA2,	prn1				
203 (1.2.3)	fim2-1 fim3 A	ptxA4	prn1				
287 (1.0.3)	fim2-1 fim3B	ptxA1	prn2				

*серовар штаммов *B. pertussis*

**физиологический раствор

обусловлены мутациями, приводящими к изменению аминокислотного состава кодируемых этими генами белков и формированию в их составе новых антигенных детерминант. В соответствии с этим, усиление протективного эффекта БКВ из вакцинных и свежeweделенного штамма можно объяснить стимуляцией клеточного и гуморального иммунитета к более широкому спектру антигенноактивных структур в составе КТ, пертактина и фимбрий.

Все препараты были безвредны в опытах на животных в одной иммунизирующей дозе для человека и не обладали гистаминсенсibilизирующим действием даже при введении четырех доз.

Полученные результаты указывают на перспективность включения в состав БКВ вакцинных и свежeweделенного штаммов *B. pertussis* с различными генетическими типами коклюшного токсина, пертактина и фимбрий.

Выводы.

1. Все исследованные типы БКВ обладали протективной активностью, соответствующей требованиям ВОЗ.
2. БКВ1 из смеси штаммов и БКВ2 из свежeweделенного штамма обладали равной протективной активностью – 9,0 и 10,3 МЗЕ/мл соответственно при заражающей дозе 345LD₅₀.
3. Препарат БКВ3, содержащий генотипы коклюшного токсина, пертактина и фимбрий из смеси штаммов и свежeweделенного штамма, обеспечил увеличение протективных свойств в два раза – 19,3 МЗЕ/мл. При заражении дозой 3846LD₅₀, десятикратно превышающей требуемую, только БКВ3 обладал протективной активностью – 9,2 МЗЕ/мл.
4. Показана перспективность включения в состав БКВ протективных антигенов, выделенных как из производственных, так и циркулирующих штаммов.

Литература

1. Шинкарев А.С., Мерцалова Н.У., Мазурова И.К., Борисова О.Ю., Захарова Н.С., Озерецковская М.Н. и др. Современные штаммы *B. pertussis*: иммунобиологические свойства и совершенствование вакцин. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2007; 4: 20 – 25.
2. Bouchez V., Hegerle N., Strati F., Njamkepo E., Guiso N. new Data on Vaccine Antigen Deficient Bordetella pertussis Isolates. Vaccines (Basel). 2015; Sept 14; 3 (3):751 – 70.

3. Sealey K.L., Harris S.R., Fry N.K., Hurst L.D., Gorringe A.R., Parkhill J., et al. Genomic analysis of isolates from the United Kingdom 2012 pertussis outbreak reveals that vaccine antigen genes are unusually fast evolving. *J. Infect. Dis.* 2015 Jul 15; 212 (2): 294 – 301.
4. Rumbo M., Hozdor D. Development of improved pertussis vaccine. *Hum Vaccin. Immunother.* 2014; 10 (8): 2450 – 2453.
5. Bowden K.E., Weigand M.R., Peng Y., Cassidy P.K., Sammons S., Knipe K., et al. genome Structural Diversity among 31 *Bordetella pertussis* Isolates from Two Recent U.S. Whooping Cough Statewide Epidemics. *mSphere*. 2016; May 11; 1 (3) pii: e00036-16.
6. Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet. Evol.* 2010; 10 (1): 36 – 49.
7. Борисова О.Ю., Петрова М.С., Мазурова И.К., Лыткина И.Н., Попова О.К., Гадуа Н.Т. и др. Особенности коклюшной инфекции в различные периоды эпидемического процесса в г. Москве. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; 4: 33 – 39.
8. Мерцалова Н.У., Борисова О.Ю., Шинкарев А.С., Брицина М.В., Озеретсковская М.Н., Мазурова И.К. и др. Динамика изменения патогенетических свойств штаммов *B. pertussis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 6: 7 – 11.
9. Каратаев Г.И., Синяшина Л.Н., Медкова А.Ю., Семин Е.П. Персистенция бактерий *Bordetella pertussis* и возможный механизм ее формирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015; 6: 114 – 121.
10. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265 – 275.
11. Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов. Серия технических докладов 800. Всемирная организация здравоохранения, Женева. 1992: 80 – 170.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические препараты) часть 2, Москва. 2012.
13. Захарова Н.С., Брицина М.В., Мерцалова Н.У., Бажанова И.Г., Озеретсковская М.Н., Зайцев Е.М. и др. Отечественная бесклеточная коклюшная вакцина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 1: 35 – 41.

References

1. Shinkarev A.S., Mertsalova N.U., Mazurova I. K., Borisova O.Y., Zakharova N.S. Ozeretskovskaya M.N. et al. Modern strains of *B. pertussis*: immunobiological properties and improvement of vaccines. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2007; 4: 20 – 25 (in Russian)
2. Bouchez V., Hegerle N., Strati F., Njamkepo E., Guiso N. New Data on Vaccine Antigen Deficient *Bordetella pertussis* Isolates. *Vaccines (Basel)*. 2015; Sept 14; 3 (3): 751 – 770.
3. Sealey K.L., Harris S.R., Fry N.K., Hurst L.D., Gorringe A.R., Parkhill J. et al. Genomic analysis of isolates from the United Kingdom 2012 pertussis outbreak reveals that vaccine antigen genes are unusually fast evolving. *J. Infect. Dis.* 2015 Jul 15; 212 (2): 294 – 301.
4. Rumbo M., Hozdor D. Development of improved pertussis vaccine. *Hum Vaccin. Immunother.* 2014; 10 (8): 2450 – 2453.
5. Bowden K.E., Weigand M.R., Peng Y., Cassidy P.K., Sammons S., Knipe K., et al. Genome structural diversity among 31 *Bordetella pertussis* isolates from two recent U.S. whooping cough statewide epidemics. *mSphere*. 2016; May 11; 1(3) pii:e00036-16.
6. Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect. Genet. Evol.* 2010; 10 (1): 36 – 49.
7. Borisova O. Yu., Petrova M. S., Mazurova I. K., Lytkina I. N., Popova O. K., Gadua N. T. et al. Features of pertussis infection in various periods of the epidemic process in Moscow. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2010; 4: 33 – 39 (in Russian).
8. Mertsalova N.U., Borisova O. Yu., Shinkarev A. S., Britsina M. V., Ozeretskovskaya M. N., Mazurova I. K., et al. The Dynamics of changes in patho-genetic properties of strains of *B. pertussis*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2009; 6: 7 – 11 (in Russian).
9. Karataev G. I., Sinyashin L. N., Medkova, A. Yu., Semin E. P. Percy-stancia bacteria *Bordetella pertussis* and possible mechanism of its formation. *Journal of Microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2015; 6: 114 – 121 (in Russian).
10. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the Folin reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265 – 275.
11. The who expert Committee on biological standardization. Technical report series 800. The world Health organization, Geneva. 1992: 80 – 170. (in Russian)
12. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals (immunobiological preparations) part 2, Moscow / 2012 (in Russian) /
13. Zakharova N.S. Britsina M.V., Mertsalova N.U., Bazhanova, I. G., Ozeretskovskaya M. N., Zaitsev, E. M. et al. Domestic acellular pertussis vaccine. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2008; 1: 35 – 41 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ЕРБ ВОЗ

Вспышки кори в Европейском регионе ставят под угрозу элиминацию этой болезни

Корь продолжает распространяться в Европейском регионе ВОЗ, и в странах, где охват иммунизацией опустился ниже установленного порога в 95%, возможны ее крупные вспышки.

По данным Региональной комиссии по верификации элиминации кори и краснухи, эндемичная передача кори была прервана в двух третях стран Региона, однако 14 стран остаются эндемичными.

- В январе 2017 года в Регионе было зарегистрировано 559 случаев кори, 474 из которых – в 7 из 14 эндемичных стран (Германия, Италия, Польша, Румыния, Украина, Франция и Швейцария). Крупнейшие вспышки кори в настоящее время отмечаются в Италии и Румынии.

В румынии на 10 марта 2017 года зарегистрировано более 3400 случаев кори и 17 смертей от нее).

Резкий рост заболеваемости был отмечен в первые недели 2017 года в Италии (в январе зарегистрировано 238 случаев кори), есть все основания считать, что заболеваемость может быть больше, чем в 2016 году (приблизительно 850 случаев).

Странам, где показатели иммунизации стабильно низки, угрожает особый риск крупных вспышек с потенциально трагическими последствиями.

Утвердив Европейский план действий в отношении вакцин на 2015 – 2020 гг., все 53 государства-члена в

Регионе обязались добиться элиминации кори и краснухи – одной из приоритетных целей в области иммунизации.

На пятом совещании РКВ в 2016 г. был отмечен прогресс в достижении этой цели. В частности, было отмечено, что:

- 37 из 53 стран добились прерывания эндемичной передачи кори;
- из них в 24 странах этот статус поддерживался на протяжении более чем 36 месяцев, и потому считается, что они добились элиминации кори;
- 14 стран остаются эндемичными в отношении передачи кори;
- 2 страны не представили ежегодных сводок о положении дел.

Технические эксперты ВОЗ тесно сотрудничают со странами Региона, помогая им в достижении указанной цели. Они представляют комплексную поддержку для укрепления программ иммунизации, повышении популяционного иммунитета и доверия населения к вакцинам, развития потенциала для эпиднадзора и реагирования на вспышки болезни в соответствии с данными странами обязательствами.

Источник: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2017/measles-outbreaks-across-europe-threaten-progress>