

42. Jianping H., Xin F., Changshun L. et al. Assessment of effectiveness of Vaxigrip. Vaccine. 1999, 17:57-58.
43. Odelin M., Pozzetto B., Aymaed M. et al. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1998—1999: clinical and serological data. Gerontology. 1999, 39:109-116.

Поступила 22.11.18

Контактная информация: Протасов Андрей Дмитриевич, к.м.н.,  
443079, Самара, ул. Чапаевская, 89, р.т. (846)332-16-34

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

*И.Г.Бажанова, М.В.Брицина, Н.У.Мерцалова, М.Н.Озерецковская*

## **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ *BORDETELLA PERTUSSIS* И ЕЕ РОЛЬ В ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ КОКЛЮША**

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

Во многих странах мира, несмотря на высокий уровень вакцинации населения, увеличилось число вспышек коклюша во всех возрастных группах. MLST, MLVA и CGH исследования выявили несоответствие генотипов циркулирующих штаммов *B.pertussis* генотипам вакцинных штаммов, вследствие адаптации бактерий к вакцинированному хозяину, что привело к снижению иммунитета и возникновению вспышек заболевания коклюшем. Мутации в генах, кодирующих основные факторы вирулентности, аллельный полиморфизм и редукция генома в циркулирующих штаммах *B.pertussis* являются основой адаптации патогена к иммунизированной популяции и зависят от типа вакцин, используемых для иммунизации популяции. В странах, использующих бесклеточную коклюшную вакцину, доминируют в настоящее время изоляты, содержащие генотипы: ptxA1-ptxC2- ptxP3-prn2- tcfA2-1-fim3-2 и ptxA1- ptxC2- ptxP3- prnA2- tcfA2- fim2-1- fim3-1, а использующих корпускулярную вакцину, доминируют изоляты генотипов ptxA1-ptxC1- ptxP1-prn1- tcfA2- fim2-2 fim3-1 и ptxA1- ptxC1- ptxP1- prn2- tcfA2- fim2-1- fim3-1. Необходимо проведение постоянного мониторинга генотипов циркулирующих штаммов *B.pertussis* для своевременного выявления доминирующего генотипа и его использования в иммунизационной программе в сочетании с вакцинными штаммами *B.pertussis*.

Журн. микробиол., 2019, № 4, С. 98—105

Ключевые слова: коклюш, вакцинные штаммы *B.pertussis*, циркулирующие штаммы *B.pertussis*, изоляты, доминирующие генотипы, гены

*I.G.Bazhanova, M.V.Britsina, N.U.Mertsalova, M.N.Ozeretskovskaya*

## **GENETIC VARIABILITY OF *BORDETELLA PERTUSSIS* AND ITS ROLE IN VACCINE PREVENTION OF PERTUSSIS**

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

In many countries of the world despite the extensively vaccination against pertussis has increased the incidence of the whooping cough in all age group of the population. The MLST, MLVA and CGH investigations revealed the differences in genotypes between the vaccine strains *B.pertussis* and the circulating isolates *B.pertussis* in consequence of adaptation of the bacterium *B.pertussis* to the immunized hosts. It is lead to waning immunity and outbreak of incidence of pertussis. The mutations in the genes encoding the major virulence factors, the allelic polymorphism and decreasing the genome size of *B.pertussis* strains are the basis of the *B.pertussis* adaptation to the immunized hosts and dependent on the type of the vaccine used for immunization Programme. In countries that use acellular pertussis vaccine for vaccination programme the dominant isolates genotypes are: ptxA1-ptxC2- ptxP3-prn2- tcfA2-1-fim3-2 и ptxA1- ptxC2- ptxP3-

prnA2- tcfA2- fim2-1- fim3-1, and that use the cellular pertussis vaccine the dominant isolates genotypes are ptxA1-ptxC1- ptxP1-prn1- tcfA2- fim2-2 fim3-1 и ptxA1- ptxC1- ptxP1- prn2- tcfA2- fim2-1- fim3-1. The constant monitoring of the genotypes of isolates *B.pertussis* is necessary to reveal the dominant genotypes and include them in the national immunization programme in combination with vaccine strains *B.pertussis*.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 4, P. 98–105

Key words: pertussis, *B. pertussis* vaccine strains, *B. pertussis* circulating strains, isolate, dominant genotypes, genes

Коклюш является контагиозным заболеванием, вызываемым бактериями *Bordetella pertussis* и поражающим все возрастные группы населения, но особенно опасным для грудных младенцев [1,5,12,32,34]. По данным ВОЗ, в 2008 г. в мире было зарегистрировано 16 млн случаев коклюша, 195 тысяч детей погибли от этого заболевания. В 2011 г. в мире было зарегистрировано 162047 случаев заболевания коклюшем, из них тяжелых 38040.

В 2005, 2010, 2013 — 2016 гг. заболеваемость на 100 000 детей в возрасте до 14 лет составляла 19,8; 20,6; 18,3; 18,3; 24,4 и 30,392, соответственно. Вакцинация против коклюша, начавшаяся в 1940-х годах, резко снизила уровень заболевания, однако в последующие годы постепенно снова началось повышение вспышек коклюша, особенно увеличившееся в последнее десятилетие, несмотря на высокий уровень охвата населения прививками во всех странах мира [2,4,12,14 — 16,18,25,28,30,31,37].

Для выяснения причин этого явления в ряде стран мира проведены исследования генома популяции *B.pertussis* в разные периоды с помощью современных методов: Multi-Locus Sequence Typing (MLST); Multi-Locus Variable Number of Tandem Repeat Analysis (MLVA); Comparative Genomic Hybridization (CGH) с использованием геном-широких ДНК микрорядов для филогенетических исследований.

Проведенные исследования показали, что основными причинами возврата коклюша являются: 1. Несоответствие генотипов *B.pertussis* вакцинных штаммов, генотипам циркулирующих штаммов *B.pertussis*, вследствие адаптации патогена к изменяющимся условиям существования, связанным с вакцинацией; 2. Снижение напряженности иммунитета [3,6,7,14 -18,20,24,29,30,38]. Кроме того, усовершенствование методов диагностики также способствовало выявлению даже нетипичных форм заболевания у подростков и взрослых [3,6,36].

**Мутации в генах, кодирующих основные факторы вирулентности, аллельный полиморфизм, редукция генома в циркулирующих штаммах *B.pertussis* как основа адаптации патогена к условиям вакцинации популяции.** Исследования геномов циркулирующих штаммов позволило выявить значительные различия между циркулирующими и вакцинными штаммами, которые происходят благодаря мутациям в генах, кодирующих факторы вирулентности [16], аллельному полиморфизму [37] и редукции генов, осуществляющихся с помощью мобильных генетических вставных элементов (ISE элементов) и *Bvg* локуса, содержащего *Bvg A* и *Bvg S* гены, контролирующие экспрессию генов, ассоциированных с вирулентностью, что связано с увеличивающейся вирулентностью [9,15]. Потерянными или инактивированными генами являются включенные, главным образом, в мембранный транспорт, метаболизм малых молекул, регуляцию экспрессии гена и синтез поверхностных структур [9,20].

Потеря в геноме *B.pertussis* районов различий (RDS)-BP0910A-BP00930 совпадало с введением корпускулярной коклюшной вакцины в 50-е годы, а потеря RDS-BP1948-BP1962 произошла после введения бесклеточной коклюшной вакцины (БКВ) и ассоциируется с распространением большинства современных штаммов *B.pertussis* [22]. Потеря генного материала, происходящая в настоящее время у *B.pertussis*, отмечается во многих публикациях как адаптация патогена к высокому уровню вакцинации населения и связанное с увеличением вирулентности патогена и повышением им экспрессии коклюшного токсина [9,14,19,20,38]. Изучение

в Нидерландах геномов 171 штамма *V.pertussis*, изолированных с 1949-2008 гг. в Нидерландах, Швеции, Японии, Австралии, Кении и Сенегале, показало, что ядро генома *V.pertussis* состоит из 3281 гена, законсервированных во всех штаммах *V.pertussis* и представляющих 84,8 % всех генов, найденных в 171 штамме. CGH анализом выявлено, что величина генома *V.pertussis* прогрессивно уменьшилась за последние 60 лет. Содержимое генома высоко коррелируется с типом промотера коклюшного токсина *ptxP* [20,38].

**Динамика изменения генотипов циркулирующих штаммов *V.pertussis* за периоды с начала вакцинации против коклюша до настоящего времени.** Популяция *V.pertussis* изменилась во многих странах мира, начиная с 1950-х годов, после введения иммунизации населения корпускулярной коклюшной вакциной. Антигенные различия были найдены между циркулирующими и вакцинными штаммами относительно коклюшного токсина (*ptx*) и пертактина (*prn*) [23]. В более поздних исследованиях был найден полиморфизм и в других поверхностных антигенах, включая фактор колонизации трахеи — фактор А (*TcfA*), серотип 2 и 3 фимбриальных субъединиц (*Fim2* и *Fim3*) и промоторный район коклюшного токсина — оперона *ptxP* [35].

С 1990-х годов увеличилась частота популяции циркулирующих штаммов с *ptxP-3* аллелем и совпала с увеличением числа заболеваний коклюшем. Штаммы *V.pertussis* с *ptxP-3* аллелем отличались повышенной вирулентностью. С 1993-1996 гг. уровень количества изолятов *V.pertussis* с *ptxP-3* аллелем был сравнительно невысоким, а начиная с 1996 г. и по настоящее время держится на высоком уровне [5].

MLST анализ показал полиморфизм 3 генов за 1993-2004 гг. *ptxP*, *fim3* и *prn* у 158 штаммов *V.pertussis*: *ptxP* наблюдался 2 аллелями: *ptxP1* и *ptxP3*, ген фимбрий — 4 аллелями: *fim3-1*, *fim3-2*, *fim3-3* и *fim3-4* и *prn3* аллелями: *prn1*, *prn2* и *prn3*; наблюдались также 9 различных MLST профиля в 158 изолятах [19].

Штаммы с *ptxP1* аллелем постепенно сменились на штаммы с *ptxP3* аллелем, которые доминируют с 1998 г. во многих странах мира.

*PtxP1* аллель был связан с *fim3-1* (100% связь) и 3 *prn* аллелями: *prn1*, *prn2* и *prn3* (связь соответственно 16%, 30% и 54%). MLST 113 преобладала до 1996 г. (с частотой 61% — 42%), затем численность ее значительно уменьшилась с 1996-1999 гг., после чего уже не была определяема. MLST 111 была определена в период с 1994-1997 гг. (с частотой 9 — 25%); MLST 112 штаммы были найдены за весь период с частотой 8-22%.

В противоположность, *ptxP3* был связан с 2 *fim3* аллелями *fim3-1* и *fim3-2* (связь соответственно 52% и 48%). *PtxP1* и *ptxP3* были ассоциированы с *prn1*, *prn2* и *prn3* аллелями (связь 2%, 96%, 2%). В контраст *ptxP1*, *ptxP3* был в большей степени связан с *prn2-3* аллелем. MLST312 преобладал с 1998-2004 гг. (с частотой 44% и 58% соответственно). MLST322 сначала был определен в 1997 г. (частота 6%) и преобладал в период 2000-2003 гг. (с частотой 50-85%). В этот период отмечено увеличение *ptxP-3* — *fim3-2*. Предполагается что аллель *ptxP3* происходит из аллеля *ptxP1* при потере в геноме 23000 br [19].

**Происхождение промотера коклюшного токсина P3 и его связь с эпидемиями коклюша.** Штамм *V.pertussis*, несущий в генотипе аллель *ptxP3*, впервые был определен в 1988 г. в Нидерландах. Предполагается, что этот аллель происходит из *ptxP1*, который преобладал в период 1950-1989 гг. Была представлена модель эволюции *ptxP-1* в *ptxP-3* аллель. Предположительно, что точка мутации предшествовала потере районов различий *RD<sub>3</sub>*, *RD<sub>5</sub>* и *RD<sub>10</sub>*, 2 пункта точечных мутаций, найденных в *ptxP* и *fim3*, привели к появлению 3 линий: *ptxP1- fim3-1*; *ptxP3- fim3-1* и *ptxP3- fim3-2*. Большинство штаммов *ptxP3- fim3-2* линии содержат *prn2* (98 %). CGH и MLVA анализы показывают, что *ptxP1* и *ptxP3* штаммы *V.pertussis* представляют разные линии, тем не менее, *ptxP3- fim3-1* и *ptxP3- fim3-2* не были различены этими методами, что, возможно, отражает происхождение от общего предшественника. Поскольку *fim3-2*

не был определен до 1996 г., возможно, что мутация в *ptxP3- fim3-1* штаммах результировала в *ptxP3- fim3-2* линию. Но авторы не исключают альтернативную гипотезу, что *ptxP3* аллели появились отдельно: *ptxP3- fim3-1* и *ptxP3-fim3-2* [19].

Отсутствие 2 районов:  $RD_3$  и  $RD_5$  в геноме *V.pertussis* было найдено во всех анализируемых датских штаммах с 1993-2004 гг. перед появлением 2 аллелей *ptxP3*. Отсутствие  $RD_{10}$  района было характерно для *ptxP3* линии, возможно, что это удаление предшествовало точечной мутации в *ptxP3* или происходило ранее в истории этой линии. Возможно, эта потеря дает селективное преимущество в клональном расширении и замещении *ptxP* штаммов, еще содержащих  $RD_{10}$ . Анализ *V.pertussis* штаммов из различных Европейских стран выявил отсутствие  $RD_{10}$  в *ptxP3* штаммах.  $RD_{10}$  присутствовал во всех Европейских *ptxP1* изученных штаммах. Штаммы, где  $RD_{10}$  отсутствовал, были найдены в Австралии, Италии и США, во Франции и в Финляндии. Недавно отсутствие  $RD_{10}$  было найдено во всех штаммах соответствующего PFGE профиля (SR11), ассоциированных с национальными эпидемиями [19]. В Австралии после эпидемии коклюша в 2008-2010 гг. 84% изолятов были *ptxA1 ptxP3/prn2* [21]. В Корее штаммы, несущие *ptxP3*, появились в 2009 г., достигли 100% в 2012 г. и ассоциируются с настоящим увеличением заболеваемости коклюшем.

Исследования 2006 г. показали наличие *ptxP3* аллеля, ассоциирующегося с высокой экспрессией *ptx* и с увеличенной вирулентностью изолятов [38]. Этот штамм доминировал в Нидерландах и способствовал возрождению коклюша. Штаммы, несущие *ptxP1* аллель, такой же как шт. *Tahama1*, экспрессировали более низкий уровень *ptx*, чем *ptxP3* штаммы, превратившиеся в преобладающие в настоящее время. 71 из 76 усиленных изолятов (93%) имели *ptxP3* аллели; 5 усиленных образцов (7%) имели *ptxP1* аллель и 4 из них были *ptxP1/7* изотипом [5,19].

**Появление высокой степени полиморфизма в генах, кодирующих основные факторы вирулентности в циркулирующих штаммах *V.pertussis*.** Исследование 110 образцов назофарингиальных мазков из 3 австрийских городов за период 2001-2008 гг. выявило полиморфизм в генах, кодирующих 2 субъединицы коклюшного токсина (*ptxA* и *ptxB*), фимбриального адгезина (*fimD*), фактора колонизации трахеи (*tcfA*) и сенсорного белка вирулентности (*bvgS*). *PtxP* был представлен *ptxP3*, ассоциированным с повышенной продукцией коклюшного токсина. Обнаружены субтипы *prn*, *prn1/7*, *prn2*, *prn3* с преобладанием невакцинного типа *prn2*, найденного вне Австрии [37]. MLVA анализ выявил высокий уровень полиморфизма с отсутствием MLVA типа 29. Анализ полиморфизма *ptxA*, *ptxB*, *fimD*, *tcfA* и *BvgS* генов показал наличие штамма, представляющего смесь генотипов вакцинного штамма *Tahama1* и клинического изолята 2006 г. (L517). 93% образцов выявляли *ptxP3* аллель [36].

Район 1 *prn* гена является районом с высокими сиквенс-различиями. Было найдено 13 вариантов *prn* при доминировании *prn2*, что отмечено во многих странах (Аргентина, Франция, США, Польша, Финляндия, Швеция, Россия, Япония) [18,26], в Австралии только 2% *ptxP3* образцов были не *prn2* варианты. Однако, после эпидемии в 2008-2010 гг. в Австралии 84% образцов были *ptxP3/ prn2*. 16% австрийских образцов были *ptxP3/ prn2* и 1% *ptxP3/ prn1*. В целом, в Австрии 17% образцов были *ptxP3/ prn2*, 16% *ptxP3/ prn3*. Высокая вариабельность найдена в повторяющихся элементах, таких как пентапептидные повторения в *prn* вариабельном районе 1 [36].

Были проведены исследования геномов аденилатциклазного гемолизина, играющего важную роль в вирулентности *V.pertussis*, *V.parapertussis* и *V.bronchiseptica*, несущего на С-концевом районе протективные эпитопы и рецептор сайта присоединения к клеткам хозяина. Геномный анализ этого района показал отсутствие полиморфизма у *V.pertussis* и *V.parapertussis* изолятов, но значительную вариабельность у *V.bronchiseptica*.

**Появление циркулирующих штаммов *V.pertussis*, дефицитных в продукции *prn* и других антигенов, в ряде стран, использующих БКВ вакцину, как стратегия приспособления *V.pertussis* к давлению вакцинации.** Скрининг 722 исследуемых изолятов, собранных в США в 2010-2016 гг., идентифицировал 2 изолята Prn- и Fha-дефицитными. 3 дополнительно Fha-дефицитных лабораторных штамма были также определены в исторической коллекции 65 изолятов из периода до 1935 г. Только 4 изолята содержали мутацию генов, вовлеченных в продукцию Fha. Хромосомы двух Fha-дефицитных изолятов включали структурные вариации, которые, похоже, не влияли на продукцию Fha. Интеграция IS элементов в FhaV была также определена и в ранее идентифицированном rtx-дефицитном изоляте, который еще продуцировал нормальный уровень Fha [10].

Большинство из современных изолятов, rpn-негативные штаммы из США, имели ранее rpn2 аллель, который был преобладающим типом с 1990-х годов. Однако, мутации, вызывая инактивацию экспрессии rpn-гена, по данным других авторов, имели место в rpn1, ptxA2, ptxP1 генотипе и были в штамме MT186, принадлежащему к SNP типу V или связаны с MT194 или MT226, принадлежащим к SNP типу I. 2 изолята из Финляндии, которые ранее имели rpn1, были также rpn-негативными.

Изоляты, которые не экспрессируют rpn, из Австралии и других стран, не принадлежат к одному клону, и в настоящее время почти одновременное появление и расширение rpn-негативных изолятов в разных странах было независимым явлением, а не глобальным распространением одного клона. Мультипроисхождение rpn-негативных штаммов, похоже, стратегия к селективному давлению вакцинации на бактерии [21]. Многочисленные исследования показали, что rpn-отрицательные мутанты не колонизируют легкие мышей, также как изоляты, экспрессирующие rpn. Однако, они были более инвазивны в эпителиальных клетках и присутствовали в течение долгого периода. Prn-негативные штаммы имели большее преимущество роста *in vitro*, чем rpn-позитивные, что могло быть выигрышным в поддержании высокого уровня распространения в популяции и связано с увеличением числа инфекций с rpn-негативными изолятами, идентифицируемыми во Франции, Австралии и других странах. Потеря rpn может, по-видимому, компенсироваться внутри *V.pertussis* [10].

Исследования в Австралии на больных коклюшем детях моложе 3 мес не показали связи тяжести заболевания коклюшем со статусом rpn- и rpn+, но она увеличивалась с изолятами, содержащими ptxP3 аллель [13]. В Канаде в изолятах 2002-2014 гг. преобладали также rpn дефицитные штаммы *V.pertussis* [33]. Адаптация штаммов *V.pertussis* к вакцинированной популяции в прогрессе происходит при потере генетического материала через IS элементы. Число IS элементов, содержащихся в геноме изолятов, временно увеличивается во время эпидемии [11,26]. Современные изоляты не приобретают дополнительный материал в сравнении с вакцинными штаммами или изолятами довакцинной эры.

**Зависимость адаптационной изменчивости генотипов изолятов *V.pertussis* от типа вакцин, используемых для иммунизации популяции.** Первые коклюшные вакцины, содержащие убитые формалином или теплом клетки бактерий *V.pertussis* — корпускулярные вакцины (КВ) были введены во многих странах мира в 1950-е годы. И с 1967-1978 гг. общие профили генотипов изолятов были ptxP1, ptxA2, prnA1, fim3B и ptxP1, ptxA2, prnA3 [27]. В ряде стран мира, где продолжается вакцинация популяции КВ, в настоящее время доминирующими генотипами изолятов *V.pertussis* с 2000-2013 гг. являются два невакцинных генотипа: ptxA1-ptxC1- ptxP1-prn1- tcfA2-2-fim3-1 и ptxA1- ptxC1- ptxP1- prn2- tcfA2- fim2-1- fim3-1 [27]. Замена КВ на БКВ в большинстве европейских стран, США и др. привело к появлению новых изолятов *V.pertussis* с невакцинным генотипом, содержащим ptxA1-ptxC2- ptxP3-prn2- tcfA2-1-fim3-2 и ptxA1- ptxC2- ptxP3- prnA2- tcfA2- fim2-

1- fim3-1 профили. Генетические профили этих изолятов *B.pertussis* отличаются от изолятов *B.pertussis*, циркулирующих в странах, использующих для вакцинации населения KB [6,8,26,27].

Исследования изолятов, выделенных в 2006-2012 гг. в России, показало 14 различных генотипов, из которых 98,6% принадлежали к новым невакцинным генотипам ptxP3, fim3B и fim3A, prn2/prn4/prn3/prn9 — штаммы 322 и 329 и к смешанным генотипам невакцинных prn9 и вакцинных ptxP2/ fim3A — аллелей шт. 219; невакцинного ptxP3/prn2 и вакцинного fim3A — шт. 312 [1]. Штаммы *B.pertussis* 329 и 322 доминировали в России в 2013-2015 гг. с высокой степенью вирулентности, вызывали тяжелые клинические формы коклюша [1].

Различия генотипов циркулирующих штаммов *B.pertussis* в разных странах мира зависели от состава вакцин, используемых для вакцинации населения. Генетическая изменчивость *B.pertussis* является следствием защиты патогена от воздействия вакцинопрофилактики [14,38]. Совершенствование вакцин — одно из важных условий стратегии борьбы с коклюшем, требующее необходимости проведения постоянного мониторинга генотипов циркулирующих штаммов *B.pertussis* для своевременного выявления доминирующего генотипа с использованием его в производстве коклюшных вакцин. Наличие циркулирующих штаммов со смешанными генотипами свидетельствует о целесообразности использования циркулирующих штаммов *B.pertussis* с доминирующим генотипом в сочетании с вакцинными штаммами *B.pertussis* для национальной иммунизационной программы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., Петрова М.С., Попова О.П., Алешкин В.А., Кафарская Л.И., Донских Е.Е., Юсуф Е.В., Остапенко Н.А., Москвина Т.И., Щербакова Т.А. Структура популяции штаммов возбудителя коклюша на территории России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016, 15(4): 22-28.
2. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ, август 2015 г., № 35. <http://www.who.int/wer>.
3. Каратаев Г.И., Сияяшина Л.Н., Медкова А.Ю., Семин Е.Г. Персистенция бактерий *Bordetella pertussis* и возможный механизм ее формирования. Журн. микробиол. 2015, 6: 114-121.
4. Allen A.C., Mills K.H. Improved pertussis vaccines based on adjuvants that induce cell-mediated immunity. Expert Rev. Vaccines. 2014 Oct, 13(10): 1253-1264.
5. Anselmo A., Buttinelli G., Ciammaruconi A. et al. Draft Genome Sequence of a *Bordetella pertussis* Strain with the Virulence-Associated Allelic Variant ptxP3, Isolated in Italy. Genome Announc. 2015 Sep 10, 3(5): e00944-15.
6. Bailon H., Leyn-Janampa N., Padilla C. et al. Increase in pertussis cases along with high prevalence of two emerging genotypes of *Bordetella pertussis* in Петъ, 2012. BMC Infect. Dis. 2016 Aug 17, 16: 422.
7. Belcher T., Preston A. *Bordetella pertussis* evolution in the (functional) genomics era. Pathog Dis. 2015 Nov, 73(8): ftv064.
8. Bottero D., Gaillard M.E., Basile L.A. et al. Genotypic and phenotypic characterization of *Bordetella pertussis* strains used in different vaccine formulations in Latin America. J. Appl. Microbiol. 2012 Jun, 112(6): 1266-12676.
9. Bouchez V., Caro V., Levillain E. et al. Genomic content of *Bordetella pertussis* clinical isolates circulating in areas of intensive children vaccination. PLoS One. 2008 Jun 18, 3(6) e2437.
10. Bouchez V., Hegerle N., Strati F. et al. New Data on Vaccine Antigen Deficient *Bordetella pertussis* Isolates. Vaccines (Basel). 2015 Sep 14, 3(3): 751-770.
11. Bowden K.E., Weigand M.R., Peng Y. 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.
12. Carbonetti N.H., Wirsing von Künig C.H., Lan R. et al. Highlights of the 11th International *Bordetella* Symposium: from Basic Biology to Vaccine Development. Clin. Vaccine Immunol. 2016 Nov 4, 23(11) 842-850. Print 2016 Nov.

13. Clarke M., McIntyre P.B., Blyth C.C. et al. The relationship between *Bordetella pertussis* genotype and clinical severity in Australian children with pertussis. *J. Infect.* 2016 Feb, 72(2) 171-178.
14. van Gent M., Heuvelman C.J., van der Heide H.G. et al. Analysis of *Bordetella pertussis* clinical isolates circulating in European countries during the period 1998-2012. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015 Apr, 34(4) 821-830.
15. Gorringe A.R., Vaughan T.E. *Bordetella pertussis* fimbriae (Fim): relevance for vaccines. *Expert. Rev. Vaccines.* 2014 Oct, 13(10): 1205-1214.
16. Haghghi F., Shahcheraghi F., Abbasi E. et al. Genetic Profile Variation in Vaccine Strains and Clinical Isolates of *Bordetella pertussis* Recovered from Iranian Patients. *Avicenna J. Med. Biotechnol.* 2014 Jul, 6(3): 178-184.
17. Hardwick T.H., Cassiday P., Weyant R.S. et al. Changes in predominance and diversity of genomic subtypes of *Bordetella pertussis* isolated in the United States, 1935 to 1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2002 Jan, 8(1): 44-49.
18. King A.J., Berbers G., van Oirschot H.F. et al. Role of the polymorphic region 1 of the *Bordetella pertussis* protein pertactin in immunity. *Microbiology.* 2001 Nov, 147(Pt 11): 2885-2895.
19. King A.J., van Gorkom T., Pennings J.L. et al. Comparative genomic profiling of Dutch clinical *Bordetella pertussis* isolates using DNA microarrays: identification of genes absent from epidemic strains. *BMC Genomics.* 2008 Jun 30, 9: 311.
20. King A.J., van Gorkom T., van der Heide H.G. et al. Changes in the genomic content of circulating *Bordetella pertussis* strains isolated from the Netherlands, Sweden, Japan and Australia: adaptive evolution or drift? *BMC Genomics.* 2010 Jan 26, 11: 64.
21. Lam C., Octavia S., Ricafort L. et al. Rapid increase in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2014 Apr, 20(4) 626-633.
22. Lam C., Octavia S., Sintchenko V. et al. Investigating genome reduction of *Bordetella pertussis* using a multiplex PCR-based reverse line blot assay (mPCR/RLB). *BMC Res. Notes.* 2014 Oct 15, 7: 727.
23. Hijnen M., Mooi F.R., van Gageldonk P.G. et al. Epitope structure of the *Bordetella pertussis* protein P.69 pertactin, a major vaccine component and protective antigen. *Infect. Immun.* 2004 Jul, 72(7): 3716-3723.
24. de Melker H.E., Conyn-van Spaendonck M.A., Rümke H.C. et al. Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg. Infect. Dis.* 1997 Apr-Jun, 3(2): 175-178.
25. de Melker H.E., Schellekens J.F., Neppelenbroek S.E. et al. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance date. *Emerg. Infect. Dis.* 2000 Jul-Aug, 6(4): 348-357.
26. Miyaji Y., Otsuka N., Toyozumi-Ajisaka H. et al. Genetic analysis of *Bordetella pertussis* isolates from the 2008-2010 pertussis epidemic in Japan. *PLoS One.* 2013 Oct 4, 8(10): e77165.
27. Mosiej E., Krysztopa-Grzybowska K., Polak M. et al. Multi-locus variable-number tandem repeat analysis of *Bordetella pertussis* isolates circulating in Poland in the period 1959-2013. *Med. Microbiol.* 2017 Jun, 66(6): 753-761.
28. Petersen R.F., Dalby T., Dragsted D.M. et al. Temporal trends in *Bordetella pertussis* populations, Denmark, 1949-2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2012 May, 18(5): 767-74.
29. Poynten M., McIntyre P.B., Mooi F.R. et al. Temporal trends in circulating *Bordetella pertussis* strains in Australia. *Epidemiol. Infect.* 2004 Apr, 132(2): 185-193.
30. Sealey K.L., Harris S.R., Fry N.K. 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.
31. Sealey K.L., Belcher T., Preston A. *Bordetella pertussis* epidemiology and evolution in the light of pertussis resurgence. *Infect. Genet. Evol.* 2016 Jun, 406:136-143
32. Sedighi I., Karimi A., Amanati A. Old Disease and New Challenges: Major Obstacles of Current Strategies in the Prevention of Pertussis. *Iran. J. Pediatr.* 2016 Jun 12, 26(4): e5514.
33. Shuel M., Lefebvre B., Whyte K. et al. Antigenic and genetic characterization of *Bordetella pertussis* recovered from Quebec, Canada, 2002-2014: detection of a genetic shift. *Can. J. Microbiol.* 2016 May, 62(5):437-441.
34. Sönmez C., Cöplü N., Gözalan A. et al. Serological evaluation of *Bordetella pertussis* infection in adults with prolonged cough. *Microbiyol. Bul.* 2016 Jul, 50(3): 361-370.

35. Vaughan T.E., Pratt C.B., Sealey K. et al. Plasticity of fimbrial genotype and serotype within populations of *Bordetella pertussis*: analysis by paired flow cytometry and genome sequencing. *Microbiology*. 2014 Sep, 160(Pt 9): 2030-2044.
36. Wagner B., Melzer H., Freymüller G. et al. Genetic Variation of *Bordetella pertussis* in Austria. *PLoS One*. 2015 Jul 16, 10(7): e0132623.
37. Weber C., Boursaux-Eude C., Coralie G. et al. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J. Clin. Microbiol.* 2001 Dec, 39(12): 4396-4440.
38. Xu Y., Liu B. et al. Whole-genome sequencing reveals the effect of vaccination on the evolution of *Bordetella pertussis*. *Sci. Rep.* 2015 Aug 18, 5: 12888.

*Поступила 21.01.19*

Контактная информация: Бажанова Ирина Глебовна, к.б.н.,  
105064, Москва, М. Казенный пер., 5а, р.т. (495)916-22-63

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

*Б.А.Шендеров<sup>1</sup>, С.М.Юдин<sup>1</sup>, А.В.Загайнова<sup>1</sup>, М.П.Шевырева<sup>1,2</sup>*

## **AKKERMANSIA MUCINIPHILA — НОВЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРОБИОТИК НА ОСНОВЕ ЖИВЫХ КОММЕНСАЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА: ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИЛИ ЛЕГЕНДА?**

<sup>1</sup>Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, <sup>2</sup>Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва

В обзоре представлены современные сведения о биологии *Akkermansia muciniphila*, комменсального представителя анаэробной кишечной микробиоты, обладающего выраженной муколитической активностью и способного модулировать различные функции, метаболические и сигнальные реакции у здоровых и больных людей. Установленные зарубежными исследователями благоприятные и негативные эффекты связывают с наличием у этих грамотрицательных бактерий специфических поверхностных мембранных белков, продукцией определенных короткоцепочечных жирных кислот, деградацией муцина, изменением барьерной функции кишечника, продукцией эндотоксина, а также синтезом некоторых нейромедиаторов. Рассматриваются перспективы и сложности создания новых микробных нутрицевтиков и лекарственных препаратов на основе живых клеток *A. muciniphila* или их специфических низкомолекулярных компонентов и метаболитов.

Журн. микробиол., 2019, № 4, С. 105—115

Ключевые слова: муколитические бактерии, эндотоксин, мембранные белки, барьерная функция, короткоцепочечные жирные кислоты, пробиотики, нутрицевтики, метабиотики, здоровые и больные люди

*B.A.Shenderov<sup>1</sup>, S.M.Yudin<sup>1</sup>, A.V.Zagaynova<sup>1</sup>, M.P.Shevyreva<sup>1,2</sup>*

## **AKKERMANSIA MUCINIPHILA IS A NEW UNIVERSAL PROBIOTIC ON THE BASIS OF LIVE HUMAN COMMENSAL GUT BACTERIA: THE REALITY OR LEGEND?**

<sup>1</sup>Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, <sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Contemporary information on biology of *Akkermansia muciniphila* and the role of these gut mucolytic anaerobic bacteria in physiological functions, metabolic and signaling reactions in human health and diseases are presented in the review. Established by foreign researchers, favorable and negative effects