



УДК 571.27

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108671>

## ПОВЕРХНОСТНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ЭПИТОПОВ SARS-CoV-2 В *ENTEROCOCCUS FAECIUM* L3 ДЛЯ ЖИВОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

О.С. Коптева<sup>1,2</sup>, Ю.А. Дешева<sup>1,2</sup>, А.Н. Иванова<sup>2</sup>, М.Г. Воробьев<sup>2</sup>, Г.Ф. Леонтьева<sup>1</sup>, Т.В. Гупалова<sup>1</sup>, Е.А. Бормотова<sup>1</sup>, А.Н. Суворов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Коптева О.С., Дешева Ю.А., Иванова А.Н., Воробьев М.Г., Леонтьева Г.Ф., Гупалова Т.В., Бормотова Е.А., Суворов А.Н. Поверхностная экспрессия эпитопов SARS-CoV-2 в *Enterococcus faecium* L3 для живой пероральной вакцины против новой коронавирусной инфекции // Медицинский академический журнал. 2022. Т. 22. № 2. С. 197–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108671>

Рукопись получена: 03.06.2022

Рукопись одобрена: 20.06.2022

Опубликована: 30.06.2022

**Обоснование.** Пробиотические микроорганизмы в настоящее время рассматриваются как перспективная платформа для создания рекомбинантных вакцин, экспрессирующих вирусные или бактериальные антигены. Вакцины для слизистых оболочек на основе пробиотиков легко производить в больших количествах, у них низкая себестоимость и они обеспечивают довольно длительную Т-клеточную память.

**Цель статьи** — исследование экспрессии мРНК фрагмента гена *S1* SARS-CoV-2 в культуре *Enterococcus faecium* L3 и подтверждение встраивания фрагмента белка *S1* SARS-CoV-2 в пили исходного (*E. faecium* L3) и генетически модифицированного штамма (L3-SARS) с человеческими сыворотками, полученными от пациентов с SARS-CoV-2.

**Материалы и методы.** Экспрессию мРНК изучали ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией с праймерами, специфичными для белка *S1*. Структуру пилей *E. faecium* L3 с экспрессией вирусного белка SARS-CoV-2 изучали методом иммуноэлектронной микроскопии. Бактерии трижды промывали в фосфатном буфере центрифугированием при 3500 об/мин в течение 20 мин и суспендировали в 0,1 М NaCl, применяли 10-кратный концентрат бактерий. Источник первичных антител — пул поликлональных сывороток человека, содержащих иммуноглобулин G. Мечение проводили с использованием козьего иммуноглобулина G, конъюгированного с частицами золота 18 нм.

**Результаты.** Продемонстрировано значительное по сравнению с контролем увеличение амплификации вставленной генетической последовательности фрагмента гена *S1* SARS-CoV-2. Эти результаты подтвердили, что ДНК гена *S1* в геноме *E. faecium* L3 транскрибируется с геном-мишенью в геноме *E. faecium*. Специфические антигены SARS-CoV-2 на поверхности L3-SARS определены электронной микроскопией, которая продемонстрировала правильную сборку химерных молекул пилей на поверхности бактерий.

**Заключение.** Оценка экспрессии белка SARS-CoV-2 *S1* после введения соответствующих генетических элементов в геном пробиотического штамма *E. faecium* L3 позволяет сделать вывод, что выбранные фрагменты ДНК SARS-CoV-2 способны направлять синтез иммуногенного белка, который экспрессировался штаммом *E. faecium* L3-SARS.

**Ключевые слова:** пробиотик; энтерококк; пробиотические вакцины; SARS-CoV-2; S-белок.

## SURFACE EXPRESSION OF SARS-CoV-2 EPITOPES IN *ENTEROCOCCUS FAECIUM* L3 FOR LIVE ORAL VACCINE AGAINST NEW CORONAVIRUS INFECTION

Olga S. Kopteva<sup>1,2</sup>, Yulia A. Desheva<sup>1,2</sup>, Alexandra N. Ivanova<sup>2</sup>, Maxim G. Vorobyev<sup>2</sup>, Galina F. Leontieva<sup>1</sup>, Tatiana V. Gupalova<sup>1</sup>, Elena A. Bormotova<sup>1</sup>, Alexander N. Suvorov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

**For citation:** Kopteva OS, Desheva YuA, Ivanova AN, Vorobyev MG, Leontieva GF, Gupalova TV, Bormotova EA, Suvorov AN. Surface expression of SARS-CoV-2 epitopes in *Enterococcus faecium* L3 for live oral vaccine against new coronavirus infection. *Medical Academic Journal*. 2022;22(2):197–202. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ108671>

Received: 03.06.2022

Accepted: 20.06.2022

Published: 30.06.2022

**BACKGROUND:** Probiotic microorganisms are currently considered as a promising platform for the development of recombinant vaccines expressing viral or bacterial antigens. Probiotic-based mucosal vaccines are easy to produce in large quantities, they have a low cost, provide a fairly long T-cell memory.

**AIM:** The aim was to study expression of mRNA fragment of *S1* SARS-CoV-2 gene in *Enterococcus faecium* L3 culture and to confirm the insertion of *S1* SARS-CoV-2 protein fragment into the pili of this bacterial strain by immu-

### Список сокращений

Ig — иммуноглобулин; ФБ — фосфатно-солевой буфер.

noelectron microscopy of original (*E. faecium* L3) and genetically modified strain (L3-SARS) with human sera obtained from patients with SARS-CoV-2.

**MATERIALS AND METHODS:** mRNA expression was studied by real-time PCR with reverse transcription using primers specific to S1 protein. Immunoelectron microscopy was aimed to study the structure of *E. faecium* L3 pili with the expression of viral protein SARS-CoV-2. Bacteria were washed three times in PBS by centrifugation at 3500 rpm for 20 min and suspended in 0.1 M NaCl. A 10-fold bacterial concentrate was used. The source of the primary antibodies was a set of polyclonal human sera containing IgG. Labeling was performed using goat IgG conjugated with 18 nm gold particles.

**RESULTS:** A sharp increase in mRNA amplification of inserted genetic sequence of S1 SARS-CoV-2 gene fragment relatively to the control was demonstrated. These results confirmed that DNA of S1 gene in *E. faecium* L3 genome is transcribed together with the target pili gene in *E. faecium* genome. Specific antigens of SARS-CoV-2 on the surface of L3-SARS were determined using electron microscopy, which demonstrated the correct assembly of chimeric molecules of pili on the surface of bacteria.

**CONCLUSIONS:** Evaluation in expression of SARS-CoV-2 S1 protein after introduction of the corresponding genetic elements into genome of probiotic strain *E. faecium* L3 allows us to conclude that selected DNA fragments of SARS-CoV-2 were able to direct the synthesis of immunogenic protein S1 that was expressed by the strain *E. faecium* L3-SARS.

**Keywords:** probiotic; enterococcus; probiotic-based vaccines; SARS-CoV-2; S protein.

## Обоснование

Пандемия SARS-CoV-2 стала стимулом появления новых инъекционных вакцин, обеспечивающих специфический иммунный ответ с выработкой иммуноглобулина G (IgG). Однако известно, что защита от патогенов в воротах инфекции, на поверхностях слизистых оболочек, в основном зависит от IgA-ответа. Некоторые генетически модифицированные бактерии, включая мукозальные вакцины, — это перспективные носители для доставки терапевтических молекул через слизистую оболочку рта или носа. Вакцины для слизистых оболочек на основе пробиотиков легко производить в больших количествах, они имеют низкую стоимость, обеспечивают довольно длительную Т-клеточную память, при этом реакция кишечного IgA-ответа на пероральные вакцины достаточно мощная [1].

Отделом молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины создан новый кандидат на вакцину против SARS-CoV-2 с фрагментом гена S1 SARS-CoV-2 [2]. Этот фрагмент ДНК вставлен в ген белка пилей *Enterococcus faecium* L3. Секвенирование ДНК доказало наличие вставки в геноме энтерококка.

**Цель статьи** — исследовать экспрессию мРНК фрагмента гена S1 SARS-CoV-2 в культуре *E. faecium* L3 и подтвердить встраивание фрагмента белка S1 SARS-CoV-2 в пили исходного (*E. faecium* L3) и генетически модифицированного штамма (L3-SARS) методом иммуноэлектронной микроскопии с человеческими сыворотками, полученными от пациентов с SARS-CoV-2.

## Материалы и методы

**Транскрипция фрагмента гена белка SarsS, вставленного в бактериальную ДНК.** Экспрессию мРНК изучали с помощью ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ–ПЦР–РВ) с использованием праймеров, специфичных для

S-белка. Бактерии выращивали в среде ТНВ (бульон Todd Hewitt Broth) при 37 °С в течение 18 ч. *E. faecium* L3-SARS культивировали с 5 мкг/мл эритромицина (Sigma, США). Для анализа мРНК применили 10-кратный концентрат. Выделение тотальной РНК проводили GeneJET RNA Purification Kit (Thermo Scientific, США). Выделенную РНК обрабатывали 1 ЕД/мкл ДНКазы (Invitrogen, США), затем проводили одношаговую ОТ–ПЦР–РВ на термоциклере SFX96 (BioRad, США) с HS-qPCR SYBR Blue master-mix (Biolabmix, Новосибирск, Россия). SarsS-специфичные праймеры (F — TTGCATATGGGTTTCCAACCCACT, R — GTAGAATTCGTTGTTACATGTTCA) применяли для анализа экспрессии гена белка SarsS. Нормализующий ген — ген D-аланин-D-аланин лигазы *E. faecium* L3 (праймеры F — TTGAGGCAGACCAGATTGACG, R — TATGACAGCGACTCCGATTCC). Данные проанализированы методом сравнительных пороговых циклов ( $\Delta\Delta Ct$ ), нормализованы к гену D-аланин-D-аланин лигазы L3.

**Имуноэлектронная микроскопия.** Бактерии выращивали в среде LB (Luria Broth, VWR Life Science Products Amresco, США) при 37 °С в течение 18 ч. *E. faecium* L3-SARS культивировали с 5 мкг/мл эритромицина. Для микроскопии выбрали 10-кратный концентрат бактерий. Источником первичных антител был пул поликлональных сывороток человека, содержащих IgG, специфичных для S1 Sars-CoV-2. Сыворотки предварительно дважды адсорбировали на чистой культуре L3, чтобы избежать неспецифического связывания.

Мечение проводили козьими IgG, конъюгированными с частицами золота 18 нм (1 мг/мл; Jackson ImmunoResearch Laboratories, США). Образцы бактериальной культуры наносили на сетки для просвечивающей электронной микроскопии (защитная пленка Formvar FF400-AU

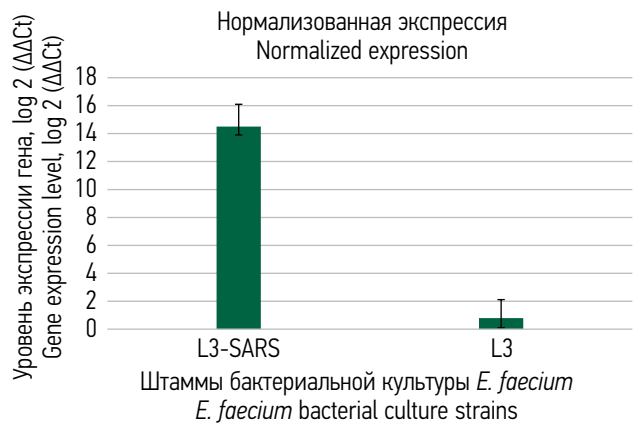
толщиной 5–6 нм, квадратная, 400-ячеечная золотая сетка, Electron Microscopy Science, США) методом жидких суспензий («капля на сетке») с последующей инкубацией в течение 2 мин при комнатной температуре. Затем сетки фиксировали 1 мин в 2,5 % параформальдегиде с фосфатно-солевым буфером (ФБ).

Блокировку проводили 0,1 % желатином в ФБ в течение 1 ч. Первичные антитела разводили в 2 % БСА/ФБ (бычий сывороточный альбумин/фосфатно-солевой буфер), инкубация продолжалась 1 ч. Вторичные антитела разводили 1 : 20 в 2 % БСА/ФБ, образцы инкубировали 1 ч. Для контрастирования использовали 1 % уранил-ацетат в капле 20 мкл (20 с). Чтобы уплотнить (предохраняя от разрывов) полученные пленки, их покрыли слоем наноглерида. Электронную микроскопию проводили на просвечивающем электронном микроскопе JEM-2100 (JEOL, Япония). Фотографии сделаны цифровыми камерами: нижний порт — Gatan Ultrascan 4000 16 Мп, 4×4 К, 16 бит; боковой порт — Gatan Erlangshen 500 1,4 Мп, 1,3×1 К, 12 бит, 15 кадров в секунду (Gatan, США).

## Результаты

**Изучение экспрессии фрагмента ДНК спайкового белка S в составе L3-SARS.** Показано значительное увеличение амплификации последовательности *SarsS* по сравнению с контролем (рис. 1). Эти результаты подтвердили, что ДНК *sarsS* в геноме *E. faecium* L3 транскрибируется вместе с геном-мишенью в геноме *E. faecium* L3.

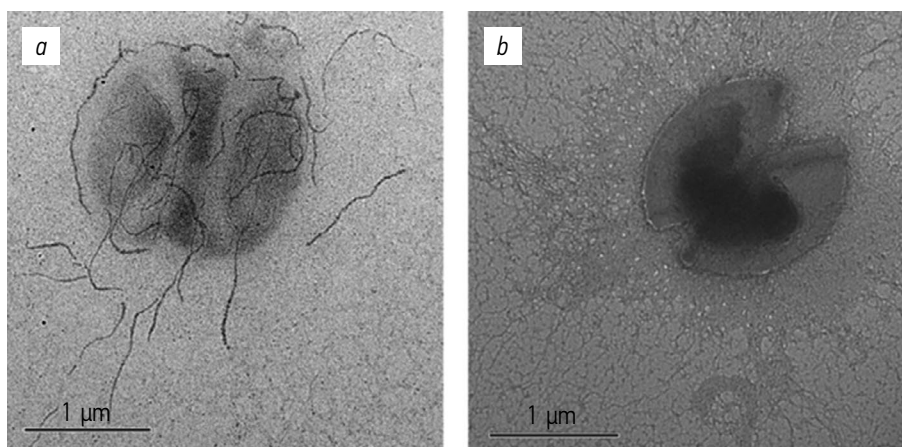
**Визуализация расположения экспрессируемого эпитопа белка S1 SARS-CoV-2 на поверхности клеток *E. faecium* L3.** Электронная микроскопия



**Рис. 1.** Усредненные уровни экспрессии мРНК фрагмента гена *sarsS* в культуре *E. faecium* L3 относительно чистого L3. Планками погрешностей показано стандартное отклонение

**Fig. 1.** Averaged levels of mRNA expression of *sarsS* gene fragment in *E. faecium* L3 culture relatively to pure L3. Error bars show the standard deviation

штамма L3-SARS показала многочисленные цепочки из более 10 молекул, взаимодействующих с золотой меткой. Часть метки накапливается только на поверхности клетки, отображая дифференциальную экспрессию белка пилей, измененную в результате генетических манипуляций (рис. 2, a). Как и ожидалось, *E. faecium* L3 специфически не взаимодействовал с IgG пациентов с COVID-19 (см. рис. 2, b). Данные иммуноэлектронной микроскопии показывают, что фрагмент S-белка SARS-CoV-2 не только экспрессируется на поверхности энтерококкового рекомбинантного штамма, но и способен быть частью правильно собранного энтерококкового пилы. Это открытие делает штамм L3-SARS интересным вакцинным кандидатом из-за легкого доступа пилей к иммунной системе хозяина.



**Рис. 2.** Иммуноэлектронная микроскопия исходного (*E. faecium* L3) и генетически модифицированного штамма (L3-SARS) после обработки поликлональной сывороткой от пациентов с COVID-19 с последующей обработкой меченым козым IgG, конъюгированным с частицами золота 18 нм: a — штамм L3-SARS; b — *E. faecium* L3 [2]

**Fig. 2.** Immunoelectron microscopy of original (*E. faecium* L3) and genetically modified strain (L3-SARS) after treatment using polyclonal serum from patients with COVID-19 with subsequent treatment by goat IgG conjugated with 18 nm gold particles: a — strain L3-SARS; b — *E. faecium* L3 [2]

## Обсуждение

Микробиота человека обеспечивает дополнительную защиту от вирусных патогенов на поверхности слизистых оболочек, что делает пробиотические бактерии чрезвычайно полезными факторами, положительно влияющими на микроокружение.

Механизм внедрения фрагмента гена S-белка вируса SARS-CoV-2 в энтерококковый штамм основан на способе, разработанном ранее для включения фрагментов ДНК стрептококка в энтерококковый ген, кодирующий основной белок пилей и, таким образом, экспрессирующий чужеродный белок на поверхности пробиотической бактерии [3]. Генетический принцип этого метода базируется на постоянной интеграции суицидальной плазмиды в бактериальный геном. Хорошо известно, что грамположительные бактерии, включая *E. faecium*, собирают на своей поверхности длинные нитевидные ворсинки, через которые они прикрепляются к клеткам хозяина [4].

S-белок SARS-CoV-2 отвечает за присоединение вируса к рецептору ACE-2 клеток человека. Мы выбрали иммуногенную часть белка, которая расположена в непосредственной близости от ACE-2 связывающего домена (RBD). Данный фрагмент ДНК длиной 501 п.н., кодирующий эту область, был вставлен в геном пробиотика *E. faecium* L3. Проведенный нами анализ полученного рекомбинантного энтерококкового штамма с помощью ОТ–ПЦР–РВ и последующего секвенирования ДНК выявил наличие последовательности S-белка в геноме энтерококка.

Специфические антигены SARS-CoV-2 на поверхности L3-SARS определены электронной микроскопией, которая продемонстрировала правильную сборку химерных молекул пилей на поверхности бактерий. Протокол для пробоподготовки иммуноэлектронной микроскопии модифицирован с опорой на предыдущие исследования [5].

## Выводы

Последовательность ДНК, клонированная в геном пробиотика *E. faecium* L3 в сочетании с геном белка пилей, направила синтез S-специфической мРНК на образование поверхностного белка, способного связываться с моноклональными антителами к эпитопам S-белка вируса SARS-CoV-2. С помощью электронной микроскопии продемонстрирована правильная сборка молекул пилей на поверхности модифицированных бактерий. Результаты исследования позволяют сделать вывод: выбранные фрагменты ДНК SARS-CoV-2 способны направлять синтез иммуногенного белка, который экспрессировался штаммом *E. faecium* L3.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Статья не имеет спонсорской поддержки.

**Соблюдение этических норм.** Выполнение исследования одобрено протоколом местного этического комитета по этике ФГБУ «ИЭМ» (протокол № 3/20 от 06 мая 2020 г.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с подготовкой и публикации статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *А.Н. Иванова, М.Г. Воробьев* — обучение пробоподготовке и работе с электронным микроскопом для иммуноэлектронной микроскопии; *Т.В. Гупалова, Е.А. Бормотова* — подготовка бактериальных культур; *О.С. Коптева* — пробоподготовка, иммуноэлектронная микроскопия, ОТ–ПЦР–РВ; *Ю.А. Дешева, А.Н. Суворов, Г.Ф. Леонтьева* — анализ полученных результатов; *Ю.А. Дешева, А.Н. Суворов, Г.Ф. Леонтьева* — концептуализация.

## Additional information

**Funding sources.** The work was done without sponsorship.

**Compliance with ethical standards.** The study was approved by the protocol of the local Ethics Committee on ethics of FSBI “IEM” (Protocol No. 3/20 by May 06, 2020).

**Competing interests.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Authors' contribution.** All authors made a significant contribution to the development of the concept and preparation of the article, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *A.N. Ivanova, M.G. Vorobyev* — training on sample preparation and on work with electron microscope for immunoelectronic microscopy; *T.V. Gupalova, E.A. Bormotova* — preparation of bacterial cultures; *O.S. Kopteva* — sample preparation, immunoelectronic microscopy, RT–PCR–RV; *Yu.A. Desheva, A.N. Suvorov, G.F. Leontieva* — analysis of the results obtained; *Yu.A. Desheva, A.N. Suvorov, G.F. Leontieva* — conceptualization.

## Список литературы

1. Mohseni A.H., Taghinezhad-S S., Keyvani H. The first clinical use of a recombinant lactococcus lactis expressing human papillomavirus type 16 E7 oncogene oral vaccine: a phase

- i safety and immunogenicity trial in healthy women volunteers // *Mol. Cancer Ther.* 2020. Vol. 19, No. 2. P. 717–727. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0375
2. Suvorov A., Gupalova T., Desheva Y. et al. Construction of the enterococcal strain expressing immunogenic fragment of SARS-CoV-2 virus // *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 12. P. 807256. DOI: 10.3389/fphar.2021.807256
  3. Gupalova T., Leontieva G., Kramskaya T. et al. Development of experimental pneumococcal vaccine for mucosal immunization // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, No. 6. P. e0218679. DOI: 10.1371/journal.pone.0218679
  4. Khare B., Narayana S.V.L. Pilus biogenesis of gram-positive bacteria: roles of sortases and implications for assembly // *Protein Sci.* 2017. Vol. 26, No. 8. P. 1458–1473. DOI: 10.1002/pro.3191
  5. Montealegre M.C., Singh K.V., Somarajan S.R. et al. Role of the Emp pilus subunits of *Enterococcus faecium* in biofilm formation, adherence to host extracellular matrix components, and experimental infection // *Infect. Immun.* 2016. Vol. 84, No. 5. P. 1491–1500. DOI: 10.1128/IAI.01396-15

## References

1. Mohseni AH, Taghinezhad-SS, Keyvani H. The first clinical use of a recombinant lactococcus lactis expressing human papillomavirus type 16 E7 oncogene oral vaccine: a phase i safety and immunogenicity trial in healthy women volunteers. *Mol Cancer Ther.* 2020;19(2):717–727. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0375
2. Suvorov A, Gupalova T, Desheva Y, et al. Construction of the enterococcal strain expressing immunogenic fragment of SARS-CoV-2 virus. *Front Pharmacol.* 2022;12:807256. DOI: 10.3389/fphar.2021.807256
3. Gupalova T, Leontieva G, Kramskaya T, et al. Development of experimental pneumococcal vaccine for mucosal immunization. *PLoS one.* 2019;14(6):e0218679. DOI: 10.1371/journal.pone.0218679
4. Khare B, Narayana SVL. Pilus biogenesis of gram-positive bacteria: roles of sortases and implications for assembly. *Protein Sci.* 2017;26(8):1458–1473. DOI: 10.1002/pro.3191
5. Montealegre MC, Singh KV, Somarajan SR, et al. Role of the Emp pilus subunits of *Enterococcus faecium* in biofilm formation, adherence to host extracellular matrix components, and experimental infection. *Infect Immun.* 2016;84(5):1491–1500. DOI: 10.1128/IAI.01396-15

## Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия  
*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия  
*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

Ольга Сергеевна Коптева — научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины»; аспирант. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2645-3433>; Scopus Author ID: 57354051000; eLibrary SPIN: 7630-3067; e-mail: [olga.s.kopteva@yandex.ru](mailto:olga.s.kopteva@yandex.ru)

Olga S. Kopteva — Research Associate of the World-class Research Center “Center for Personalized Medicine”; Postgraduate Student. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2645-3433>; eLibrary SPIN: 7630-3067; e-mail: [olga.s.kopteva@yandex.ru](mailto:olga.s.kopteva@yandex.ru)

Юлия Андреевна Дешева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» и ведущий научный сотрудник отдела вирусологии; профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9794-3520>; ResearcherID: I-1493-2013; Scopus Author ID: 9939567500; eLibrary SPIN: 4881-3786; e-mail: [desheva@mail.ru](mailto:desheva@mail.ru)

Yulia A. Desheva — MD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate of the World-class Research Center “Center for Personalized Medicine” and Leading Research Associate of the Virology Department; Professor of the Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies of the Faculty of Dentistry and Medical Technologies. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9794-3520>; ResearcherID: I-1493-2013; Scopus Author ID: 9939567500; eLibrary SPIN: 4881-3786; e-mail: [desheva@mail.ru](mailto:desheva@mail.ru)

Александр Николаевич Суворов — д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель отдела микробной терапии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» и заведующий отделом молекулярной микробиологии; заведующий кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий. eLibrary SPIN: 8062-5281; e-mail: [suvorov.an@iemsph.ru](mailto:suvorov.an@iemsph.ru)

Alexander N. Suvorov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Microbial Therapy Department of the World-class Research Center “Center for Personalized Medicine” and the Head of the Molecular Microbiology Department; Head of the Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies of the Faculty of Dentistry and Medical Technologies; eLibrary SPIN: 8062-5281; e-mail: [suvorov.an@iemsph.ru](mailto:suvorov.an@iemsph.ru)

**Информация об авторах / Information about the authors**

*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия*  
*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*

*Александра Николаевна Иванова* — канд. биол. наук, специалист по пробоподготовке к просвечивающей электронной микроскопии ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий». eLibrary SPIN: 4486-1658; e-mail: alexandra.ivanova@spbu.ru

*Максим Германович Воробьев* — специалист по просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий». e-mail: vorobiev.maxim@spbu.ru

*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия*  
*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia*

*Галина Федоровна Леонтьева* — канд. биол. наук, старший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии. eLibrary SPIN: 5204-9252; e-mail: galeonte@yandex.ru

*Татьяна Виталиевна Гупалова* — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» и ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии. eLibrary SPIN: 1242-3540; e-mail: tvgupalova@rambler.ru

*Елена Алексеевна Бормотова* — канд. биол. наук, научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» и научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии. eLibrary SPIN: 7962-0043; e-mail: bormotovae@rambler.ru

*Alexandra N. Ivanova* — Cand. Sci. (Biol.), Specialist in Sample preparation for Transmission Electron Microscopy of the Resource Center “Development of Molecular and Cellular Technologies”. eLibrary SPIN: 4486-1658; e-mail: alexandra.ivanova@spbu.ru

*Maxim G. Vorobyov* — Specialist in Transmission and scanning electron microscopy of the Resource Center “Development of Molecular and Cellular Technologies”. e-mail: vorobiev.maxim@spbu.ru

*Galina F. Leontieva* — Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate of the World-class Research Center “Center for Personalized Medicine” and Senior Research Associate of the Molecular Microbiology Department. eLibrary SPIN: 5204-9252; e-mail: galeonte@yandex.ru

*Tatiana V. Gupalova* — Dr. Sci. (Biol.), Leading Research Associate of the World-class Research Center “Center for Personalized Medicine” and Leading Research Associate of the Molecular Microbiology Department. eLibrary SPIN: 1242-3540; e-mail: tvgupalova@rambler.ru

*Elena A. Bormotova* — Cand. Sci. (Biol.), Research Associate of the World-class Research Center “Center for Personalized Medicine” and Research Associate of the Molecular Microbiology Department. eLibrary SPIN: 7962-0043; e-mail: bormotovae@rambler.ru

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

*Ольга Сергеевна Коптева / Olga S. Kopteva*

Адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9  
Address: 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg, 199034, Russia  
E-mail: olga.s.kopteva@yandex.ru