



МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ СТРЕПТОКОККАМИ ГРУППЫ В У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ, И РАЗРАБОТКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ВАКЦИН

© В.А. Васильева^{1, 2}, Е.В. Шипицына¹, К.В. Шалепо¹, А.М. Савичева¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Васильева В.А., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Молекулярная эпидемиология инфекций, вызываемых стрептококками группы В у беременных и новорожденных, и разработка профилактических вакцин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 5. — С. 62–73. doi: 10.17816/JOWD67562-73

Поступила в редакцию: 06.09.2018

Принята к печати: 19.10.2018

■ **Цель** — суммировать современные данные о молекулярных характеристиках стрептококков группы В (СГВ) с акцентом на потенциальных мишенях для создания вакцин против неонатальной СГВ-инфекции.

Материалы и методы исследования. В обзоре использованы данные работ, опубликованных преимущественно в течение последних десяти лет.

Результаты исследования. Представлены эпидемиологические данные о серотипах, мультилокусных сиквенс-типах, клональных комплексах СГВ и взаимосвязи между ними. Генетические события в популяциях СГВ свидетельствуют о существенных препятствиях для развития профилактических вакцин. Описаны ключевые характеристики основных факторов вирулентности СГВ, таких как капсульный полисахарид, пили и молекулы клеточной адгезии, а также результаты экспериментальной иммунизации на их основе.

Выводы. Популяция инвазивных штаммов СГВ молекулярно-генетически гетерогенна, что затрудняет выбор мишени для вакцинопрофилактики. Ключевое значение имеют такие факторы, как капсульные переключения СГВ, низкая иммуногенность и динамичность состава популяции СГВ, которые обуславливают необходимость накопления и мониторинга молекулярно-эпидемиологических данных.

■ **Ключевые слова:** стрептококки группы В; *Streptococcus agalactiae*; молекулярная эпидемиология; вакцинопрофилактика; неонатальная инфекция.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF INFECTIONS CAUSED BY GROUP B STREPTOCOCCUS IN PREGNANT WOMEN AND NEWBORNS, AND DEVELOPMENT OF PREVENTIVE VACCINES

© V.A. Vasilyeva², E.V. Shipitsyna¹, K.V. Shalepo¹, A.M. Savicheva¹

¹The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

For citation: Vasilyeva VA, Shipitsyna EV, Shalepo KV, Savicheva AM. Molecular epidemiology of infections caused by group B Streptococcus in pregnant women and newborns, and development of preventive vaccines. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(5):62-73. doi: 10.17816/JOWD67562-73

Received: 06.09.2018

Accepted: 19.10.2018

■ **Hypothesis/aims of study.** The present analysis was undertaken to summarize current knowledge about molecular properties of group B streptococci (GBS), emphasizing potential targets of vaccines against neonatal GBS infection.

Study design, materials, and methods. This review is based on articles published mainly in the last ten years.

Results. Epidemiological data on serotypes, multilocus sequence types, clonal complexes of GBS and their relationship are presented. Genetic events in GBS populations indicate significant obstacles to vaccine development. We described key properties of major GBS virulence factors, such as capsular polysaccharide, pili, and cell adhesion molecules, as well as results of experimental immunization on their basis.

Conclusion. The population of invasive GBS strains is molecularly and genetically heterogeneous, which complicates selection of vaccine targets. Capsular switching, a low level of immunogenicity and variability of population composition are the most important factors that necessitate the accumulation and monitoring of molecular epidemiological data.

▪ **Keywords:** group B streptococci; *Streptococcus agalactiae*; molecular epidemiology; vaccine; neonatal infection.

Введение

Стрептококки группы В (СГВ), к которым относят штаммы единственного вида *Streptococcus agalactiae* [1], являются грамположительными инкапсулированными кокками. СГВ способны вызывать мастит у крупного рогатого скота, часто присутствуют в составе нормальной микрофлоры кишечника человека, а также являются возбудителями инфекций у беременных, новорожденных, пожилых и людей с ослабленным иммунитетом [2, 3].

Инфицирование новорожденных СГВ может происходить двумя способами. Основной способ заключается в интранатальном пути, когда СГВ попадают из влагалища в амниотическую жидкость. Заражение также может происходить во время прохождения ребенка через родовые пути матери. И в том и в другом случае СГВ могут колонизировать слизистые, легкие и кишечник младенца. Выделяют раннюю СГВ-инфекцию, развивающуюся в первые шесть дней жизни, и позднюю СГВ-инфекцию, которая начинается с седьмого дня жизни и может продолжаться до трех месяцев. Ранняя инфекция у новорожденных может проявляться как сепсис, пневмония и реже как менингит, который свойственен поздней инфекции [4]. В отсутствие какой-либо профилактики ранняя инфекция наблюдается у 1–2 % младенцев, рожденных от СГВ-колонизированных женщин [5].

В среднем распространенность СГВ-инфекции среди новорожденных составляет 0,53 случая на 1000 живорожденных детей, а смертность среди заболевших — 9,6 % [6]. Проблема неонатальной СГВ-инфекции широко распространена по всему миру, а уровень СГВ-колонизации беременных в разных странах и регионах составляет 6,5–36 % [7].

В качестве профилактики ранней неонатальной СГВ-инфекции с 1990-х гг. и по сегодняшний день используют интранатальное внутривенное введение антибиотиков колонизированным СГВ женщинам [8]. Эффективность этого метода профилактики была обобщена в недавнем метаанализе данных, согласно которому заболеваемость СГВ-инфекцией в странах/регионах, использующих антибиотикопрофилактику, снижалась приблизительно в 3,3 раза по сравнению со странами/регионами, в которых

профилактика не проводилась [6]. Со временем показатель неонатальной заболеваемости перестал снижаться [4], а где-то стал увеличиваться [9], что может быть связано с селекцией резистентных к антибиотикам СГВ.

Для разработки новых эффективных методов профилактики СГВ-ассоциированных акушерских и неонатальных инфекций необходимо глубокое понимание спектра, распространенности и ключевых свойств факторов вирулентности СГВ. Многообещающим подходом к профилактике СГВ-ассоциированных инфекций представляется вакцинация беременных. Вскоре после того, как была доказана роль СГВ в развитии неонатальной патологии, начались активные исследования по возможности ее вакцинопрофилактики. Уже в первых работах было показано, что опсонизирующие антитела матери активно переносятся ребенку в третьем триместре беременности, и риск развития СГВ-инфекции у ребенка находится в обратной зависимости от их концентрации. В последние годы несколько исследовательских групп работает над созданием вакцин против СГВ, однако на сегодняшний день ни одна вакцина не лицензирована. Связано это как с трудностями оценки эффективности вакцины, обусловленными низким показателем инвазивных неонатальных инфекций и использованием интранатальной антибиотикопрофилактики, так и с проблемой выбора мишени для вакцины по причине генетического разнообразия и диморфности СГВ.

Цель данной работы заключалась в обобщении полученных на сегодняшний день сведений о молекулярных характеристиках СГВ с фокусом на их значимости для разработки профилактических вакцин.

Серотипы стрептококков группы В

На данный момент выделяют 10 серотипов стрептококков группы В: Ia, Ib и II–IX [10]. Их классификация основана на разнообразии богатого сиаловой кислотой капсульного полисахарида, который является основным фактором вирулентности СГВ.

Чаще всего неонатальные инвазивные инфекции в Европе и Северной Америке вызывают серотипы Ia, Ib, II, III и V [7, 11], среди

которых причиной почти половины случаев СГВ-инвазии служит серотип III, способствующий развитию как ранней, так и поздней инфекции [6, 9]. Показана ключевая роль серотипа Ia в возникновении ранней инфекции у новорожденных [12]. Распространенность серотипов Ib, II и V составляет 7, 6,2 и 9,1 % соответственно [6]. Распространение серотипов со временем может постепенно изменяться: второй по распространенности причиной СГВ-инвазии в 2010-х гг. являлся серотип Ia (22,9 %), однако в 2000-х гг. это был серотип V [9]. В исследовании 2018 г. к серотипам Ia, Ib, II, III и V относилось лишь 66 % инвазивных изолятов [13], тогда как в более ранних исследованиях совокупная доля этих серотипов оценивалась в 94 % [6].

Мультилокусные сиквенс-типы и клональные комплексы стрептококков группы B

В 2003 г. Н. Джонсом и др. было проведено исследование штаммов СГВ с использованием мультилокусного сиквенстипирования (multi-

locus sequence typing, MLST), в результате которого было выделено 29 сиквенс-типов (sequence type, ST) генов «домашнего хозяйства» СГВ (гены алкогольдегидрогеназы, фенилаланил-тРНК-синтетазы, переносчика аминокислот, глутаминсинтетазы, сериндегидратазы, глюкокиназы и транскетолазы). Полученные ST могут включать в себя несколько разных серотипов, а могут быть однородными. Инвазивные штаммы СГВ, вызывающие неонатальные заболевания, встречались в 17 из 29 ST (табл. 1). Было отмечено четыре основных ST, которые зафиксированы у 66 % изолятов в данном исследовании (ST1, ST17, ST19 и ST23), включающих серотипы Ia, Ib и II–V. ST17 на тот момент включал только серотип III и был охарактеризован как высоковирулентный клон. Большая часть представителей ST17 — штаммы, вызывающие неонатальные заболевания. ST1 также включает в себя штаммы неонатальной инфекции, но они составляют лишь 9,5 % от количества изолятов этого сиквенс-типа. ST19 содержит 15 % таких изолятов, а ST23 — 31 % [14].

Таблица 1 / Table 1

Характеристики изолятов стрептококков группы B, вызывающих неонатальные заболевания (адаптировано из [14])
Characteristics of group B streptococcus isolates causing invasive neonatal infection (adapted from [14])

ST	Набор аллелей	Частота (%) от количества изолятов, вызывающих неонатальную инфекцию	Серотипы	Страна происхождения
1	1, 1, 2, 1, 1, 2, 2	3,3	Ib, V	Великобритания, Новая Зеландия
4	1, 1, 4, 1, 1, 3, 4	1,7	Ia	Великобритания
7	10, 1, 2, 1, 3, 2, 2	3,3	Ia	Япония
8	4, 1, 4, 1, 3, 3, 2	1,7	Ib	Великобритания
10	9, 1, 4, 1, 3, 3, 2	1,7	Ib	Япония
12	10, 1, 4, 1, 3, 3, 2	3,3	Ib	Япония
15	9, 1, 4, 1, 5, 3, 2	1,7	Ib	Новая Зеландия
17	2, 1, 1, 2, 1, 1, 1	55,0	III	США, Япония, Великобритания, Новая Зеландия
18	3, 1, 1, 2, 1, 1, 1	1,7	III	Великобритания
19	1, 1, 3, 2, 2, 2, 2	6,7	III	Великобритания, Новая Зеландия
20	1, 2, 3, 2, 2, 2, 2	1,7	III	Великобритания
21	1, 9, 3, 2, 2, 2, 2	1,7	III	Япония
23	5, 4, 6, 3, 2, 1, 3	10,0	Ia, III	Новая Зеландия, Великобритания, Сингапур
25	5, 4, 6, 3, 8, 1, 3	1,7	III	США
26	1, 1, 5, 4, 1, 4, 6	1,7	V	Великобритания
28	1, 1, 3, 5, 2, 2, 2	1,7	II	Великобритания
29	2, 1, 1, 8, 1, 1, 1	1,7	III	Япония

Позднее было выделено еще несколько ST, после чего они были сгруппированы в клональные комплексы (clonal complex, CC), которые включают в себя ST, имеющие по меньшей мере шесть одинаковых аллелей из семи [15]. Среди CC СГВ человека выделяют шесть основных: CC1, CC10, CC17, CC19, CC23 и CC26 [16, 17]. Однако при параллельном анализе двух разных половин генома полученные филогенетические деревья клональных комплексов не демонстрируют конгруэнтность. Это объясняется влиянием на эволюцию СГВ активной рекомбинации [16]. CC17 — комплекс гипервирулентных штаммов, так как всегда содержит только серотип III и тесно связан с возникновением неонатального менингита [18, 19]. В силу своей распространенности и высокой серотипической гетерогенности, интерес представляет также CC67, не связанный с инфекцией человека, а поражающий крупный рогатый скот. Разнообразие этого комплекса в противовес CC17 отражает множественные события рекомбинации и его длительную эволюционную историю. Данные, полученные с помощью MLST, показывают, что CC17 произошел от бычьей популяции СГВ в результате последовательной рекомбинации со штаммами различных клональных комплексов, в том числе и CC67 [16, 20]. CC23, как и CC17, имеет ограниченное разнообразие — он содержит серотипы Ia и III; возможно, гомогенность CC17 и CC23 объясняется их недавним появлением из основной популяции [16]. CC1 чаще связывают с инвазией взрослых, гораздо реже этот комплекс является причиной неонатальных инфекций [21]. Представители CC1, 10, 19 и 26 используют в качестве хозяина как крупный рогатый скот, так и человека [16, 22].

В исследовании 2018 г. [22], проведенном в Китае, продемонстрировано широкое распространение штаммов CC103 среди инвазивных изолятов (21,74 %), больше половины которых были ST485 (14,13 %). Была также отмечена их ключевая роль в возникновении неонатальной инфекции и инфекции у беременных. В то же время патогенный штамм ST103 стал доминирующим у молочных коров начиная с 2011 г., хотя прежде почти не обнаруживался. В той же работе было показано, что штаммы CC67, выделенные из коров, способны заражать людей после приобретения специфического для CC17 гена *gbs2018-C* (ген гипервирулентного адгезина HvgA) [22].

Капсульный полисахарид стрептококков группы В

Наиболее перспективным кандидатом для создания вакцины является богатый сиаловой кислотой капсульный полисахарид, поскольку существуют убедительные данные о протективной роли антител к нему в организме животных и людей после иммунизации [23].

Мономеры капсульного полисахарида различны, у всех серотипов встречаются глюкоза (Glc p), галактоза (Gal p) и N-ацетилнейраминавая кислота (Neu p NAc). У всех серотипов, кроме VI и VIII, в составе капсулы был обнаружен N-ацетилглюкозамин (Glc p NAc), в то время как рамноза содержится в капсуле только серотипа VIII. Было выявлено два основных мотива повторяющейся полисахаридной единицы (polysaccharide repeat unit, PRU), которые наблюдаются у разных серотипов. Первый мотив представляет собой дисахарид β -D-Gal p -

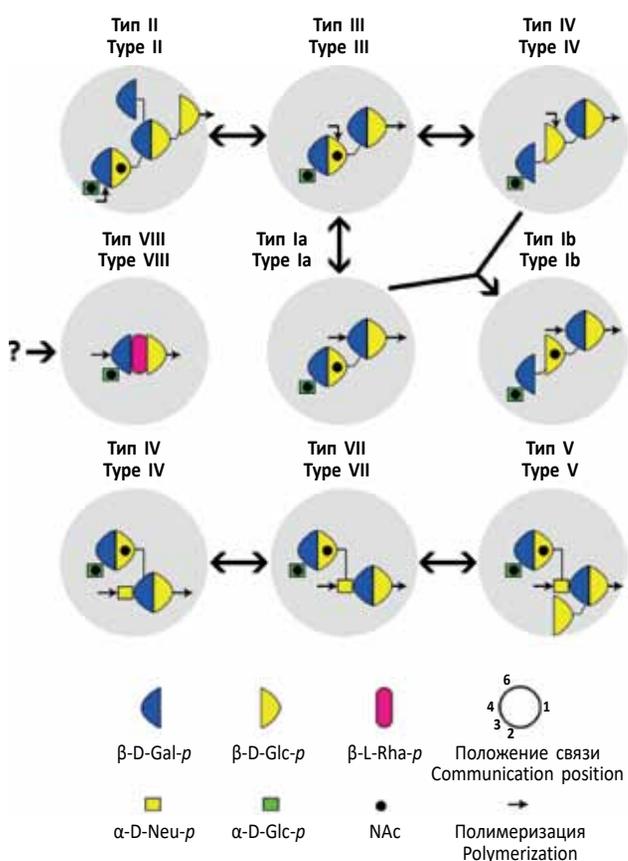


Рис. 1. Структуры повторяющихся полисахаридных единиц девяти серотипов стрептококков группы В (адаптировано из [24]). Стрелки между разными единицами указывают на возможное происхождение серотипов

Fig. 1. Polysaccharide repeat unit structures of the nine group B streptococcus serotypes (adapted from [24]). Arrows represent potential relationships between the units

(1-4)- β -D-Glcp, который встречается у всех серотипов. Второй мотив — варибельный трисахарид β -D-NeupNAc-(2 α 3)- β -D-Galp-(1-4) [или (1-3)]- β -D-GlcpNAc (или β -D-Glcp). На рис. 1 представлены структуры PRU девяти серотипов СГВ. Первый мотив схематично обозначен как круг, состоящий из синей и желтой частей, второй — как такой же круг с зеленым прямоугольником. На данной схеме наглядно показаны PRU разных серотипов, их сходства и различия, а также отражено, что серотип Ib, возможно, является комбинацией серотипов Ia и VI [24]. Синтез PRU обеспечивается гликозилтрансферазами и полимеразми (Cps белками), среди которых первыми были выявлены CpsI для серотипа Ia, CpsJ для Ib и CpsH, предполагаемая функция которого — образование связи между PRU серотипов Ia и III [25–27].

Генетика полисахаридной капсулы стрептококков группы В

У всех серотипов СГВ гены серотипспецифичных гликозилаз и полимераз находятся в капсульном локусе, включающем гены *cpsA-cpsL*, продукты которых необходимы на разных этапах синтеза капсульных полисахаридов. Степень сходства генов *cpsA-cpsL* между разными серотипами различна, у большинства серотипов отсутствуют гены *cpsM* и *cpsO*. Распространение и сходство генов капсульного локуса среди девяти серотипов отра-

жено на рис. 2. Капсульный локус фланкирован с одной стороны генами ферментов, которые синтезируют и активируют сиаловую кислоту, с другой — генами, которые предположительно кодируют белки экспорта полисахаридной капсулы. Серотипы Ia и III значительно различаются только в двух генах (*cpsG* и *cpsH*), на основе этого предлагается два альтернативных сценария их происхождения: первый — серотип Ia возник в результате горизонтального переноса генов из серотипа III, когда участок капсульного локуса *cpsI-cpsK* рекомбинировал, заменив *cpsG*- и *cpsH*-последовательности; второй — серотип III мог появиться из Ia по такому же механизму. Предполагается также, что серотип Ib мог возникнуть в результате рекомбинации между Ia и VI. PRU серотипа II содержит шесть внутренних гликозидных связей, но в ее капсульном локусе обнаруживается только четыре предполагаемые гликозилтрансферазы, что можно объяснить бифункциональностью некоторых гликозилтрансфераз [24].

Капсульные переключения

Капсульные переключения хорошо изучены у *Streptococcus pneumoniae*, в их геноме присутствует рекомбинантный фрагмент, который включает капсульный локус, фланкирующие его области и два соседних гена пенициллинсвязывающих белков, и, таким образом, рекомбинация по этим участкам приводит к капсульному

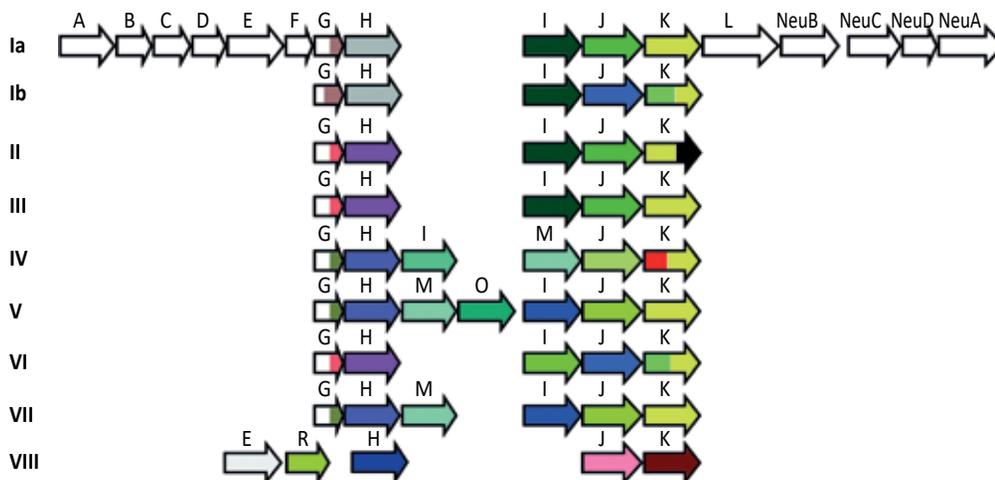


Рис. 2. Сравнение генетических последовательностей девяти серотипов стрептококков группы В (адаптировано из [24]). Гены *CpsA-E* и *CpsL*, а также *NeuB*, *-D*, *-A* и *-C* присутствуют у всех серотипов (указаны только для серотипа Ia). Цвет внутри каждой стрелки обозначает степень сходства аминокислотных последовательностей между одинаковыми белками разных штаммов

Fig. 2. Comparison of genetic sequences of nine group B streptococcus serotypes (adapted from [24]). *CpsA* to *-E* and *CpsL*, as well as *NeuB*, *-D*, *-A*, and *-C* are conserved in all nine serotypes and are shown only in the type Ia capsule cluster. The color inside each arrow indicates the degree of similarity of the amino acid sequence between identical proteins of different strains

переключению и устойчивости к пенициллину за одно генетическое событие [28]. У СГВ тоже обнаруживается множество свидетельств капсульных переключений [15, 29, 30]. В зоне капсульного локуса СГВ находится наивысшее количество точек рекомбинации, позволяющих бактериям обмениваться генетическими фрагментами разного размера. Кроме того, каждая хромосома СГВ представляет собой мозаику крупных фрагментов, унаследованных от разных предков [31].

В исследовании S. Bellais et al. (2012) во Франции был произведен скрининг 321 изолята СС17, включающего только серотип III, но среди них было выявлено три штамма серотипа IV [32]. В результате секвенирования было обнаружено, что в хромосомах этих штаммов весь оперон *cps* (35,5 kb) серотипа III был заменен на соответствующий оперон серотипа IV, а фланкирующие его области остались идентичными серотипу III. Интересно, что три переключившихся штамма были абсолютно идентичны, что говорит о возможности получения целой популяции переключившихся штаммов в результате единичной рекомбинации. Высказываются предположения, что подобные клоны могли образоваться в результате селекции в организме людей, где накапливаются антитела к наиболее распространенному серотипу III. Вероятно, источник *cps* оперона обладает генетическими особенностями, обеспечивающими высокий донорский потенциал, что может объяснить отсутствие СС17 клонов, унаследовавших капсульный локус от других редких серотипов. В 2014 г. такого рода капсульное переключение было подтверждено в Ирландии [33]. В том же году было показано аналогичное событие в популяции СГВ в Канаде [34]. Серотип IV ранее не рассматривался в качестве мишени для создания вакцины, поскольку не распространен среди инвазивных изолятов в США и Европе, хотя часто встречается в Арабских Эмиратах, Бразилии и Турции. Важно отметить, что существует вероятность повторения горизонтального переноса от серотипа IV, поскольку постепенно накапливаются данные о его колонизирующей прогрессии в человеческой популяции [9, 32, 33, 35].

С помощью индукции было показано, что для переключения между серотипами Ia и III достаточно рекомбинации лишь одного гена, который различает эти серотипы. Этот ген *cpsH* — предполагаемая полимеразы, образующая связи

между PRU капсульных полисахаридов [27]. Переключения между серотипами II и IV были показаны в результате исследования 2017 г., в котором относительно эталонного штамма были построены полиморфизмы штамма серотипа II, взятого из популяции с ST196, хотя обычно ST196 ассоциируется с серотипом IV. Полиморфизмы были кластеризованы в области, окружающей капсульный локус, а сам капсульный локус соответствовал серотипу II. Вероятно, этот локус был получен в результате рекомбинации, в которой серотип II выступал донором, а серотип IV — акцептором.

Аналогично в том же исследовании была продемонстрирована рекомбинация между штаммами III и V типов, в результате которой штамм серотипа III получил капсульный локус серотипа V, а также образование серотипов Ib и II из серотипа V [35].

Пили стрептококков группы В

Среди факторов вирулентности СГВ, помимо капсульных полисахаридов, существенную роль играют образующие пили белки. Аналогично стрептококкам группы А опероны пилей СГВ находятся в геномных островках (pilus islands, PIs): PI-1, PI-2a и PI-2b [36]. Все штаммы СГВ имеют один островок или комбинацию из двух таких островков. PI кодируют три типа структурных белков: осевой белок (backbone protein, BP) и два вспомогательных белка (ancillary proteins, AP) — AP1 и AP2, которые располагаются на конце и в основании пили соответственно. Наиболее важные из белков пилей — BP и AP1, поскольку именно они индуцируют синтез антител в организме хозяина [37]. Белки пилей имеют N-концевой консервативный сигнальный пептид и C-концевой аминокислотный LPXTG-мотив, который обеспечивает ковалентное присоединение белков пилей к пептидогликану клеточной стенки. Помимо структурных белков в PI находятся дополнительные гены сортазы класса С-транспептидазы, которая обеспечивает сборку пилей грамположительных бактерий [38]. Кроме того, у СГВ есть ген дополнительной сортазы класса А, у мутантов по этому гену нарушается сборка пилей, но уменьшается их количество на клеточной поверхности и сродство к клеточной стенке [39], следовательно, для нормальной сборки и работы пилей СГВ необходимы обе сортазы.

На сегодняшний день можно выделить четыре типа СГВ-пилей: PI-2a, PI-2b, PI-1 + PI-2a

и PI-1 + PI-2b. Интересно, что почти все штаммы CC103, CC17 и CC67 имеют PI-2b или PI-1 + PI-2b. В исследовании инвазивных изолятов в Китае в 2018 г. PI-2a был наиболее распространенным типом, после него с понижением распространенности следовали PI-1 + PI-2a, PI-2b и PI-1 + PI-2b [22, 40]. При этом PI существенно коррелировали с ST и серотипами: все ST17 и ST485 (CC103) были PI-2b, все ST23 — PI-2a, а все ST19 и ST10 — PI-1 + PI-2a. Только два изолята, оба из которых были CC67, имели PI-1 + PI-2b. Кроме того, была обнаружена ассоциация между PI и проявлением инфекции: PI-2a коррелировал с угрозой выкидыша, а PI-2b — с ранней и поздней инфекцией у новорожденных [22, 41].

В Южной Африке на 2013 г. наиболее распространенным среди всех изолятов оказался тип пилей PI-1 + PI-2b (45,1 %), менее распространенными были PI-2a (29,8 %) и PI-1 + PI-2a (24,8 %), самым редким оказался тип PI-2b (0,2 %). При этом, в отличие от данных, полученных в Китае, среди инвазивных штаммов чаще встречался тип PI-1 + PI-2b, который часто комбинировался с серотипом III, а среди колонизирующих — PI-1 + PI-2a [42].

В Испании в 2013 г. наиболее распространенными типами пилей среди всех изолятов были PI-1 + PI-2a (49 %), PI-2a составлял 30 %, PI-1 + PI-2b — 21 % и PI-2b — 0,6 %. Тип пилей PI-1 + PI-2a был связан с CC19, PI-2a — с CC23, и оба этих типа вызывали раннюю инфекцию у новорожденных. PI-1 + PI-2b же связан с CC17 и ассоциирован с поздней неонатальной инфекцией [43]. В другой работе среди охарактеризованных изолятов, полученных в Португалии, встречались лишь PI-2a (серотипы Ia, II и V) и PI-1 + PI-2a (серотипы Ia, Ib и II-V) [30]. В Ирландии большая часть изолятов, выделенных в 2007–2011 гг., имела комбинацию PI-1 + PI-2a [33].

По данным M. Brochet et al. (2008), PI находятся в высококонсервативном участке генома R1, не подверженном рекомбинации, из чего можно заключить, что переключение с одного типа пилей на другой между разными штаммами маловероятное событие. Любопытно, что наибольшим разнообразием в этом консервативном участке отличались CC67, ST246 и ST260, не обладающие способностью к колонизации человека. Высказывается предположение о возможном селективном преимуществе этого консервативного участка в организме человека [31]. В 2009 г. в США в эксперименте на

мышях было показано, что вакцина, полученная при объединении продуктов всех трех PI, защищает от 94 % современных штаммов GBS [41]. В Италии в 2011 г. при иммунизации мышей продемонстрирована эффективность мультивалентной вакцины, созданной на основе продуктов шести различных аллелей варибельного домена VP, кодируемого PI-2a [44].

Другие потенциальные мишени для вакцины против стрептококков группы B

К факторам вирулентности СГВ и потенциальным мишеням для вакцины против СГВ также относят молекулы клеточной адгезии, которые подразделяют на две группы. Первая группа — белки адгезии к внеклеточному матриксу, а именно фибриногенсвязывающие белки (fibrinogen-binding proteins, Fbs), ламининсвязывающий белок (laminin-binding protein, Lmb), C5a-пептидаза СГВ (group B streptococcal C5a peptidase, ScpB) и стрептококковый фибронектинсвязывающий белок А (streptococcal fibronectin-binding protein A, SfbA) [7].

Выделено пять типов Fbs: FbsA, FbsB, серинбогатые повторяющиеся гликопротеины Srr1 и Srr2 и FbsC (или BsaB) [7]. Инвазивные штаммы проявляют большую фибриногенсвязывающую активность, чем неинвазивные [45], вместе с тем фибриногенсвязывающая способность штаммов CC17 больше связана с FbsB, чем с FbsA, — делеция *fbxB* снижает эту способность на 78–80 % против 49–67 % при делеции *fbxA* [46]. FbsC и Srr1 не были обнаружены среди CC17, а Srr2 встречается только среди ST17 [47, 48]. В 2018 г. на мышях была показана серотипнезависимая иммуногенность вакцины на основе домена Srr1 белка. Интересно, что в этом исследовании 52 % изолятов серотипа III не экспрессировали Srr1 и Srr2, что указывает на возможность существования других типов серинбогатых повторяющихся гликопротеинов, которые требуют дальнейшего изучения [13].

Штаммы СГВ, вызывающие менингит, обладают повышенной экспрессией гена *lmb*, в то время как экспрессия *scpB* остается неизменной [49]. ScpB является высококонсервативной сериновой протеазой, которая расщепляет хемоаттрактант нейтрофилов C5a и опосредует связывание клетки СГВ с фибронектином [50]. Высокая иммуногенность ScpB была продемонстрирована в экспериментах на мышях, где белок ScpB инкапсулировали в микросфе-

рах из полимера гликолиевой и молочной кислот [51, 52]. Также в условиях эксперимента на мышах иммуногенными свойствами обладала химерная вакцина на основе коротких эпитопов ScpB и еще четырех поверхностных белков: ScaAB (фактор адгезии к белкам внеклеточного матрикса), Vas (иммуноглобулинсвязывающий белок), CspA (сериновая протеаза) и SspB1 (глюкансвязывающий белок) [53]. Было установлено, что 33 % изолятов CC17 (по данным G.S. Tamura et al., 2006) несут аллель A гена *scpB*. Этот аллель кодирует усеченный белок без активности C5a-пептидазы, но с сохранением аффинности к фибронектину хозяина. Возможно, гипервирулентность CC17 обусловлена именно фибронектинсвязывающей способностью и не зависит от активности C5a-пептидазы, вызывающей подавление хемотаксиса лейкоцитов и макрофагов в очаге инфекции [53]. Интересно, что ген *scpB* расположен на одном транспозоне с геном ламининсвязывающего белка и был получен от *Streptococcus pyogenes* путем горизонтального переноса [54]. При этом ни один из изолятов бычьего CC67 не имеет генов *scpB* и *lmb*, в то время как среди человеческих штаммов наличие этих генов близко к 100 % [16, 50, 55]. SfbA, по всей видимости, как и Lmb, важен в патогенезе менингита, известна его решающая роль при инвазии в астроциты, связанные с эндотелиальными клетками [56, 57].

Вторая группа молекул клеточной адгезии — белки адгезии к клетке хозяина. К ним относятся иммуногенный бактериальный адгезин (immunogenic bacterial adhesin, BibA) и гипервирулентный адгезин (hypervirulent adhesin, HvgA) [7].

Существует четыре варианта BibA (I, II, III и IV), которые коррелируют с серотипами СГВ: все штаммы серотипа Ia экспрессируют BibA II, Ib — исключительно BibA III, а серотипа II — в основном также BibA III. Интерес представляют BibA I и BibA IV, поскольку оба связаны с гипервирулентным серотипом III. В то же время все штаммы, имеющие BibA IV, относятся к генетической линии ST17 [58, 59]. Иммунизация мышей штаммами, экспрессирующими BibA II и BibA III, показала 68–69 % защиту потомства [59].

HvgA был описан как специфический адгезин для штаммов, вызывающих позднюю неонатальную инфекцию, и считается специфическим для ST17, что позволяет использовать ген *hvgA* как маркер для идентификации

ST17 [60–62]. Однако в 2014 г. был обнаружен горизонтальный перенос *hvgA* от донора, принадлежащего к CC17, к реципиенту, относившемуся к CC1 (серотип V) [34]. Как упоминалось выше, бычьи штаммы CC67 способны заражать людей только после приобретения гена *gbs2018-C*, кодирующего HvgA.

Получены данные о перспективности живой вакцины против СГВ. Так, в 2013 г. было показано развитие системного и местного иммунитета у мышей после интравагинального введения живой вакцины на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, экспрессирующего ген *bac* иммуноглобулинсвязывающего белка СГВ [64].

Стоит отметить преимущества белковых мишеней перед вакциной на основе капсульных полисахаридов, которые заключаются в серотипнезависимом эффекте некоторых из них, позволяющем решить проблему штаммов с недифференцируемым серотипом и капсульных переключений СГВ. Кроме того, белковая вакцина не так требовательна к адьюванту, как вакцина на основе полисахаридов.

Заключение

Необходимость профилактики СГВ-инфекции посредством иммунизации очевидна, однако при разработке профилактических вакцин приходится учитывать ряд особенностей молекулярного строения возбудителя, которые затрудняют выбор мишени для создания вакцины. Трудности разработки эффективных вакцин против СГВ связаны также с отсутствием молекулярно-эпидемиологических данных для многих стран/регионов мира (включая Российскую Федерацию). Поскольку генетический состав популяции инвазивных штаммов СГВ разнообразен и динамичен, наибольший успех можно прогнозировать для мультивалентной вакцины.

Наиболее перспективным кандидатом для создания вакцины является капсульный полисахарид, однако его использование в качестве мишени осложнено возможностью капсульных переключений у стрептококков, в результате которых может происходить избегание иммунного ответа человека. Рекомбинация между СГВ со сменой серотипа требует дальнейшего изучения, вероятно, на сегодняшний день известны не все пути капсульных переключений. Заслуживают внимания некоторые клональные комплексы СГВ крупного рогатого скота (например, CC67), потенциально способные

к смене хозяина, что подкрепляется примером происхождения гипервирулентного СС17.

Другим многообещающим кандидатом для вакцинопрофилактики являются белки пилей СГВ. В пользу этого говорят данные о протективной роли такой вакцины при иммунизации мышей и то, что гены пилей локализируются на консервативном участке хромосомы, который, вероятно, дает видоспецифичное преимущество СГВ. Перспективными молекулами для создания вакцины представляются также белки клеточной адгезии, такие как С5а пептидаза (ScpB), фибриногенсвязывающие белки (Fbs), иммуногенный бактериальный адгезин (BibA) и гипервирулентный адгезин (HvgA), но свойства и разнообразие этих молекул изучены недостаточно полно.

Литература

- Kawamura Y, Itoh Y, Mishima N, et al. High genetic similarity of *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus diffcilis*: *S. diffcilis* Eldar et al. 1995 is a later synonym of *S. agalactiae* Lehmann and Neumann 1896 (Approved Lists 1980). *Int J Syst Evol Microbiol.* 2005;55(Pt 2):961-965. doi: 10.1099/ijls.0.63403-0.
- Baker CJ. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 4:D3-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.02.030.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA.* 2008;299(17):2056-2065. doi: 10.1001/jama.299.17.2056.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ, et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease — revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
- Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, et al. Risk of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease with Maternal Colonization Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S152-S159. doi: 10.1093/cid/cix655.
- Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9815):547-556. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61651-6.
- Shabayek S, Spellerberg B. Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Front Microbiol.* 2018;9:437. doi: 10.3389/fmicb.2018.00437.
- Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11(3):497-513. doi: 10.1128/CMR.11.3.497.
- Alhazmi A, Hurteau D, Tyrrell GJ. Epidemiology of Invasive Group B Streptococcal Disease in Alberta, Canada, from 2003 to 2013. *J Clin Microbiol.* 2016;54(7):1774-1781. doi: 10.1128/JCM.00355-16.
- Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, et al. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J Clin Microbiol.* 2007;45(9):2929-2936. doi: 10.1128/JCM.00117-07.
- Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 4:D7-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.01.009.
- Martins ER, Pessanha MA, Ramirez M, et al. Analysis of group B streptococcal isolates from infants and pregnant women in Portugal revealing two lineages with enhanced invasiveness. *J Clin Microbiol.* 2007;45(10):3224-3229. doi: 10.1128/JCM.01182-07.
- Lin SM, Jang AY, Zhi Y, et al. Vaccination with a Latch Peptide Provides Serotype-Independent Protection against Group B Streptococcus Infection in Mice. *J Infect Dis.* 2017;217(1):93-102. doi: 10.1093/infdis/jix565.
- Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, et al. Multilocus Sequence Typing System for Group B Streptococcus. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2530-2536. doi: 10.1128/jcm.41.6.2530-2536.2003.
- Luan SL, Granlund M, Sellin M, et al. Multilocus Sequence Typing of Swedish Invasive Group B Streptococcus Isolates Indicates a Neonatally Associated Genetic Lineage and Capsule Switching. *J Clin Microbiol.* 2005;43(8):3727-3733. doi: 10.1128/jcm.43.8.3727-3733.2005.
- Sorensen UB, Poulsen K, Ghezzi C, et al. Emergence and global dissemination of host-specific *Streptococcus agalactiae* clones. *MBio.* 2010;1(3). doi: 10.1128/mBio.00178-10.
- Da Cunha V, Davies MR, Douarre PE, et al. *Streptococcus agalactiae* clones infecting humans were selected and fixed through the extensive use of tetracycline. *Nat Commun.* 2014;5:4544. doi: 10.1038/ncomms5544.
- Davies HD, Jones N, Whittam TS, et al. Multilocus sequence typing of serotype III group B streptococcus and correlation with pathogenic potential. *J Infect Dis.* 2004;189(6):1097-1102. doi: 10.1086/382087.
- Bohnsack JF, Whiting A, Gottschalk M, et al. Population structure of invasive and colonizing strains of *Streptococcus agalactiae* from neonates of six U.S. Academic Centers from 1995 to 1999. *J Clin Microbiol.* 2008;46(4):1285-1291. doi: 10.1128/JCM.02105-07.
- Bisharat N, Crook DW, Leigh J, et al. Hyperinvasive Neonatal Group B Streptococcus Has Arisen from a Bovine Ancestor. *J Clin Microbiol.* 2004;42(5):2161-2167. doi: 10.1128/jcm.42.5.2161-2167.2004.
- Salloum M, van der Mee-Marquet N, Valentin-Domelier AS, Quentin R. Diversity of prophage DNA regions of *Streptococcus agalactiae* clonal lineages from adults and neonates with invasive infectious disease. *PLoS One.* 2011;6(5):e20256. doi: 10.1371/journal.pone.0020256.
- Li L, Wang R, Huang Y, et al. High Incidence of Pathogenic *Streptococcus agalactiae* ST485 Strain in Pregnant/Puerperal Women and Isolation of Hyper-Virulent Human CC67 Strain. *Front Microbiol.* 2018;9:50. doi: 10.3389/fmicb.2018.00050.

23. Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccine: A timely concept for which the time has come. *Hum Vaccin*. 2014;4(6):444-448. doi: 10.4161/hv.4.6.6507.
24. Cieslewicz MJ, Chaffin D, Glusman G, et al. Structural and Genetic Diversity of Group B Streptococcus Capsular Polysaccharides. *Infect Immun*. 2005;73(5):3096-3103. doi: 10.1128/iai.73.5.3096-3103.2005.
25. Watanabe M, Miyake K, Yanae K, et al. Molecular Characterization of a Novel 1, 3-Galactosyltransferase for Capsular Polysaccharide Synthesis by *Streptococcus agalactiae* Type Ib. *J Biochem*. 2002;131(2):183-191. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003086.
26. Yamamoto S, Miyake K, Koike Y, et al. Molecular characterization of type-specific capsular polysaccharide biosynthesis genes of *Streptococcus agalactiae* type Ia. *J Bacteriol*. 1999;181(17):5176-5184.
27. Chaffin DO, Beres SB, Yim HH, Rubens CE. The Serotype of Type Ia and III Group B Streptococci Is Determined by the Polymerase Gene within the Polycistronic Capsule Operon. *J Bacteriol*. 2000;182(16):4466-4477. doi: 10.1128/jb.182.16.4466-4477.2000.
28. Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, Beall B. Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States. *PLoS Pathog*. 2007;3(11):e168. doi: 10.1371/journal.ppat.0030168.
29. Brochet M, Couve E, Zouine M, et al. Genomic diversity and evolution within the species *Streptococcus agalactiae*. *Microbes Infect*. 2006;8(5):1227-1243. doi: 10.1016/j.micinf.2005.11.010.
30. Martins ER, Melo-Cristino J, Ramirez M. Evidence for rare capsular switching in *Streptococcus agalactiae*. *J Bacteriol*. 2010;192(5):1361-1369. doi: 10.1128/JB.01130-09.
31. Brochet M, Rusniok C, Couve E, et al. Shaping a bacterial genome by large chromosomal replacements, the evolutionary history of *Streptococcus agalactiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(41):15961-15966. doi: 10.1073/pnas.0803654105.
32. Bellais S, Six A, Fouet A, et al. Capsular switching in group B Streptococcus CC17 hypervirulent clone: a future challenge for polysaccharide vaccine development. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1745-1752. doi: 10.1093/infdis/jis605.
33. Meehan M, Cunney R, Cafferkey M. Molecular epidemiology of group B streptococci in Ireland reveals a diverse population with evidence of capsular switching. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1155-1162. doi: 10.1007/s10096-014-2055-5.
34. Teatero S, McGeer A, Low DE, et al. Characterization of invasive group B streptococcus strains from the greater Toronto area, Canada. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1441-1447. doi: 10.1128/JCM.03554-13.
35. Teatero S, Ferrieri P, Martin I, et al. Serotype Distribution, Population Structure, and Antimicrobial Resistance of Group B Streptococcus Strains Recovered from Colonized Pregnant Women. *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):412-422. doi: 10.1128/JCM.01615-16.
36. Rosini R, Rinaudo CD, Soriani M, et al. Identification of novel genomic islands coding for antigenic pilus-like structures in *Streptococcus agalactiae*. *Mol Microbiol*. 2006;61(1):126-141. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05225.x.
37. Dramsi S, Caliot E, Bonne I, et al. Assembly and role of pili in group B streptococci. *Mol Microbiol*. 2006;60(6):1401-1413. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05190.x.
38. Cozzi R, Malito E, Lazzarin M, et al. Structure and assembly of group B streptococcus pilus 2b backbone protein. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125875. doi: 10.1371/journal.pone.0125875.
39. Nobbs AH, Rosini R, Rinaudo CD, et al. Sortase A utilizes an ancillary protein anchor for efficient cell wall anchoring of pili in *Streptococcus agalactiae*. *Infect Immun*. 2008;76(8):3550-3560. doi: 10.1128/IAI.01613-07.
40. Lu B, Wang D, Zhou H, et al. Distribution of pilus islands and alpha-like protein genes of group B Streptococcus colonized in pregnant women in Beijing, China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(6):1173-1179. doi: 10.1007/s10096-015-2342-9.
41. Margarit I, Rinaudo CD, Galeotti CL, et al. Preventing bacterial infections with pilus-based vaccines: the group B streptococcus paradigm. *J Infect Dis*. 2009;199(1):108-115. doi: 10.1086/595564.
42. Madzivhandila M, Adrian PV, Cutland CL, et al. Distribution of pilus islands of group B streptococcus associated with maternal colonization and invasive disease in South Africa. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 2):249-253. doi: 10.1099/jmm.0.052951-0.
43. Martins ER, Andreu A, Melo-Cristino J, Ramirez M. Distribution of pilus islands in *Streptococcus agalactiae* that cause human infections: insights into evolution and implication for vaccine development. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(2):313-316. doi: 10.1128/CVI.00529-12.
44. Nuccitelli A, Cozzi R, Gourlay LJ, et al. Structure-based approach to rationally design a chimeric protein for an effective vaccine against Group B Streptococcus infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(25):10278-10283. doi: 10.1073/pnas.1106590108.
45. Rosenau A, Martins K, Amor S, et al. Evaluation of the ability of *Streptococcus agalactiae* strains isolated from genital and neonatal specimens to bind to human fibrinogen and correlation with characteristics of the fbsA and fbsB genes. *Infect Immun*. 2007;75(3):1310-1317. doi: 10.1128/IAI.00996-06.
46. Al Safadi R, Mereghetti L, Salloum M, et al. Two-component system RgfA/C activates the fbsB gene encoding major fibrinogen-binding protein in highly virulent CC17 clone group B Streptococcus. *PLoS One*. 2011;6(2):e14658. doi: 10.1371/journal.pone.0014658.
47. Seo HS, Minasov G, Seepersaud R, et al. Characterization of fibrinogen binding by glycoproteins Srr1 and Srr2 of *Streptococcus agalactiae*. *J Biol Chem*. 2013;288(50):35982-35996. doi: 10.1074/jbc.M113.513358.

48. Buscetta M, Papasergi S, Firon A, et al. FbsC, a novel fibrinogen-binding protein, promotes *Streptococcus agalactiae*-host cell interactions. *J Biol Chem.* 2014;289(30):21003-21015. doi: 10.1074/jbc.M114.553073.
49. Al Safadi R, Amor S, Hery-Arnaud G, et al. Enhanced expression of lmb gene encoding laminin-binding protein in *Streptococcus agalactiae* strains harboring IS1548 in scpB-lmb intergenic region. *PLoS One.* 2010;5(5):e10794. doi: 10.1371/journal.pone.0010794.
50. Lindahl G, Stalhammar-Carlemalm M, Areschoug T. Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):102-127. doi: 10.1128/CMR.18.1.102-127.2005.
51. Santillan DA, Andracki ME, Hunter SK. Protective immunization in mice against group B streptococci using encapsulated C5a peptidase. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(1):114.e111-116. doi: 10.1016/j.ajog.2007.06.003.
52. Santillan DA, Rai KK, Santillan MK, et al. Efficacy of polymeric encapsulated C5a peptidase-based group B streptococcus vaccines in a murine model. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):249.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.024.
53. Филимонова В.Ю., Духовлинов И.В., Крамская Т.А., и др. Химерные белки на основе иммуногенных эпитопов поверхностных факторов патогенности стрептококков в качестве вакцины для профилактики инфекции, вызванной стрептококками группы В // Медицинский академический журнал. — 2016. — Т. 16. — № 3. — С. 82–89. [Filimonova VY, Dukhovlinov IV, Kramskaya TA, et al. Chimeric proteins based on the immunogenic epitopes of streptococcus surface pathogenicity factors as vaccines for group B streptococcal infections. *Medical academic journal.* 2016;16(3):82-89. (In Russ.)]
54. Tamura GS, Hull JR, Oberg MD, Castner DG. High-affinity interaction between fibronectin and the group B streptococcal C5a peptidase is unaffected by a naturally occurring four-amino-acid deletion that eliminates peptidase activity. *Infect Immun.* 2006;74(10):5739-5746. doi: 10.1128/IAI.00241-06.
55. Franken C, Haase G, Brandt C, et al. Horizontal gene transfer and host specificity of beta-haemolytic streptococci: the role of a putative composite transposon containing scpB and lmb. *Mol Microbiol.* 2002;41(4):925-935. doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02563.x.
56. Rato MG, Bexiga R, Florindo C, et al. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of streptococci from bovine mastitis. *Vet Microbiol.* 2013;161(3-4):286-294. doi: 10.1016/j.vetmic.2012.07.043.
57. Mu R, Kim BJ, Paco C, et al. Identification of a group B streptococcal fibronectin binding protein, SfbA, that contributes to invasion of brain endothelium and development of meningitis. *Infect Immun.* 2014;82(6):2276-2286. doi: 10.1128/IAI.01559-13.
58. Stoner TD, Weston TA, Trejo J, Doran KS. Group B streptococcal infection and activation of human astrocytes. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128431. doi: 10.1371/journal.pone.0128431.
59. Lamy MC, Dramsi S, Billoet A, et al. Rapid detection of the “highly virulent” group B *Streptococcus* ST-17 clone. *Microbes Infect.* 2006;8(7):1714-1722. doi: 10.1016/j.micinf.2006.02.008.
60. Santi I, Maione D, Galeotti CL, et al. BibA induces opsonizing antibodies conferring *in vivo* protection against group B *Streptococcus*. *J Infect Dis.* 2009;200(4):564-570. doi: 10.1086/603540.
61. Tazi A, Disson O, Bellais S, et al. The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *J Exp Med.* 2010;207(11):2313-2322. doi: 10.1084/jem.20092594.
62. Hayes K, Cotter L, Barry L, O'Halloran F. Emergence of the L phenotype in Group B *Streptococci* in the South of Ireland. *Epidemiol Infect.* 2017;145(16):3535-3542. doi: 10.1017/S0950268817002461.
63. Khodaei F, Najafi M, Hasani A, et al. Pilus-encoding islets in *S. agalactiae* and its association with antibacterial resistance and serotype distribution. *Microb Pathog.* 2018;116:189-194. doi: 10.1016/j.micpath.2018.01.035.
64. Гупалова Т.В., Леонтьева Г.Ф., Ермоленко Е.И., и др. Создание и опыт применения живой вакцины на основе штамма пробиотика *Enterococcus faecium* L3 для профилактики вагинальной инфекции, вызванной *Streptococcus agalactiae* // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13. — № 2. — С. 64–70. [Gupalova TV, Leontieva GF, Ermolenko EI, et al. Construction and testing of life vaccine based on the probiotic strain *Enterococcus faecium* L3 as means for prevention of vaginal infection caused by *Streptococcus agalactiae*. *Medical academic journal.* 2013;13(2):64-70. (In Russ.)]

■ **Информация об авторах** (*Information about the authors*)

Василиса Андреевна Васильева — студент кафедры микробиологии. Биологический факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** silis019@gmail.com.

Елена Васильевна Шипицына — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** shipitsyna@inbox.ru.

Vasilisa A. Vasilyeva — Student. The Department of Microbiology, Biological Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** silis019@gmail.com.

Elena V. Shipitsyna — PhD, DSci (Biology), Leading Researcher. The Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shipitsyna@inbox.ru.

Кира Валентиновна Шалено — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** 2474151@mail.ru.

Алевтина Михайловна Савичева — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.

Kira V. Shalepo — PhD, Senior Researcher. The Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** 2474151@mail.ru.

Alevtina M. Savicheva — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honoured Scholar of the Russian Federation, the Head of the Laboratory of Microbiology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.