

УДК 616.94-022.7Streptococcus
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD61875>



Распространенность островов патогенности PAI-A и PAI-A1 среди российских штаммов стрептококков группы В

© Е.В. Кулешевич¹, Ю.Ю. Ильясов¹, Д.С. Линник¹, А.А. Мальченкова¹, О.Н. Аржанова^{2,3}, Н.И. Брико⁴, Е.В. Глушкова⁴, Т.В. Припутневич⁵, А.Н. Суворов^{1,3}

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

Стрептококки группы В, или *Streptococcus agalactiae*, являются возбудителями тяжелых заболеваний у новорожденных и взрослых. Острова патогенности PAI-A и PAI-A1, содержащие гены *sspB1* и *sspB1a* соответственно, были обнаружены среди мобильных генетических элементов стрептококков группы В. Наличие генов *sspB* коррелирует с инфекциями в урогенитальном тракте. Целью данного исследования явилось определение частоты встречаемости штаммов стрептококков группы В с островами патогенности PAI-A и PAI-A1, циркулирующих в Москве, по сравнению со штаммами из Санкт-Петербурга. Ген *sspB1*, а значит, и остров патогенности PAI-A не были обнаружены в геномах штаммов из Москвы. Частота встречаемости гена *sspB1a* и острова патогенности PAI-A1 в геномах клинических штаммов оказалась в 3 раза выше, чем в геномах колонизирующих штаммов. Таким образом, можно предположить, что гены семейства *sspB* более характерны для стрептококков группы В, колонизирующих беременных и новорожденных.

Ключевые слова: стрептококки группы В; острова патогенности PAI-A и PAI-A1; гены *sspB1* и *sspB1a*.

Как цитировать:

Кулешевич Е.В., Ильясов Ю.Ю., Линник Д.С., Мальченкова А.А., Аржанова О.Н., Брико Н.И., Глушкова Е.В., Припутневич Т.В., Суворов А.Н. Распространенность островов патогенности PAI-A и PAI-A1 среди российских штаммов стрептококков группы В // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 65–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD61875>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD61875>

Russian strains of group B streptococci are different in the content and organization of the PAI-A and PAI-A1 pathogenicity islands

© Evgenia V. Kuleshevich¹, Yury Yu. Ilyasov¹, Dmitry S. Linnik¹, Anastasia A. Malchenkova¹, Olga N. Arzhanova^{2, 3}, Nikolay I. Briko⁴, Ekaterina V. Glushkova⁴, Tatyana V. Pripitnevich⁵, Alexander N. Suvorov^{1, 3}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

⁵ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Group B streptococci, or *Streptococcus agalactiae*, are the major cause of severe diseases in newborns and adults. The PAI-A and PAI-A1 pathogenicity islands containing the *sspB1* and *sspB1a* genes, respectively, were found among group B streptococci mobile genetic elements. The presence of *sspB* genes correlates with urogenital tract infections. The aim of this study was to determine the frequency of group B streptococci strains with the PAI-A and PAI-A1 pathogenicity islands, circulating in Moscow, in comparison with strains from St. Petersburg. The *sspB1* gene, and hence the PAI-A pathogenicity island, was not found in the genomes of strains from Moscow. The frequency of the *sspB1a* gene and the PAI-A1 pathogenicity island in the genomes of clinical strains was three times higher than in the genomes of colonizing strains. Thus, it can be assumed that the genes of the *sspB* family are more specific of group B streptococci colonizing pregnant women and newborns.

Keywords: group B streptococci; PAI-A and PAI-A1 pathogenicity islands; *sspB1* and *sspB1a* genes.

To cite this article:

Kuleshevich EV, Ilyasov YuYu, Linnik DS, Malchenkova AA, Arzhanova ON, Briko NI, Glushkova EV, Pripitnevich TV, Suvorov AN. Russian strains of group B streptococci are different in the content and organization of the PAI-A and PAI-A1 pathogenicity islands. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):65–72. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD61875>

Received: 25.02.2021

Accepted: 30.06.2021

Published: 31.08.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Длительное время стрептококков группы В (СГВ) рассматривали исключительно как возбудителей мастита у коров, но позднее стало очевидно, что данный патоген способен вызывать различные заболевания и у человека, поражая самые различные органы и ткани [1].

СГВ-инфекцию новорожденных делят на раннюю (первые шесть дней жизни) и позднюю (с седьмого дня жизни до трех месяцев). При раннем инфицировании СГВ может приводить к сепсису, пневмонии, реже к менингиту, тогда как при позднем — в основном к менингиту. Частота встречаемости СГВ-инфекций у новорожденных составляет 0,53 случая на 1000 живорожденных детей, смертность среди заболевших — 9,6 % [2, 3]. Неонатальные заболевания, вызванные СГВ, широко распространены по всему миру, а частота колонизации СГВ беременных составляет от 10 до 30 % в США, от 6,5 до 36 % в Европе, от 7,1 до 16 % в Азии, от 9,1 до 25,3 % на Среднем Востоке, от 11,9 до 31,6 % в Африке [3, 4].

У беременных и молодых матерей СГВ приводят к инвазивным (инфекции кровотока, менингит, остеомиелит и эндокардит) и неинвазивным инфекциям (бактериурия, фасциит, целлюлит, эндометрит и раневые инфекции) [4].

У взрослых СГВ могут стать причиной артрита, эндокардита, пневмонии, бактериемии, инфекций мочевыводящих путей, мягких тканей, кожи и костей. К группе риска относятся люди с ослабленным иммунитетом и пожилые [4].

В настоящее время известно 10 серотипов СГВ: Ia, Ib, II–IX. Распространенность и доминирование серотипов СГВ различается в зависимости от географического региона. Так, серотипы Ia, Ib, II, III и V преобладают среди колонизирующих штаммов в США и Европе, VI и VIII — среди беременных в Японии, IV и V — среди беременных ОАЭ и Египта соответственно. Большинство случаев менингита с поздним началом у новорожденных вызвано инвазивными штаммами III серотипа, тогда как в других случаях (не у беременных) доминируют инвазивные изоляты серотипов Ia и V. Однако недавние исследования показали, что появились как инвазивные штаммы у новорожденных и взрослых, так и колонизирующие штаммы серотипа IV. В Малайзии серотип VI был обнаружен среди доминирующих колонизирующих штаммов и является вторым наиболее распространенным изолятом у взрослых с инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными СГВ. В Египте серотип VI — общий колонизирующий серотип у женщин. Недавно в Центральном Тайване было обнаружено распространение серотипа VI среди колонизирующих и инвазивных изолятов. В нескольких исследованиях идентифицированы спорадические штаммы серотипа VIII как среди колонизирующих, так и среди возбудителей инвазивных СГВ-заболеваний. Аналогично был выявлен серотип V в США и Европе [4].

Возбудителями 97 % инвазивных В-стрептококковых инфекций новорожденных во всех географических регионах являются СГВ пяти серотипов (Ia, Ib, II, III и V), при этом доминирует серотип III [5].

Большинство случаев заболеваний взрослых, вызванных СГВ, обусловлено СГВ серотипов V, Ia, III [6].

В связи с тем что распределение по серотипам в различных географических регионах мира отличается, ученые разрабатывают многокомпонентные вакцины, которые будут защищать от СГВ преобладающих серотипов.

В настоящее время фармацевтическая компания GlaxoSmithKline (GSK) провела фазу I/II клинических испытаний трехвалентной конъюгированной вакцины CPS-CRM197 против СГВ (серотипы Ia, Ib и III) и планирует клинические испытания пентавалентной вакцины (серотипы Ia, Ib, II, III и V) [6].

Фармацевтическая компания Pfizer также объявила о клинических испытаниях пентавалентной конъюгированной вакцины (серотипы Ia, Ib, II, III и V) для оценки безопасности толерантности и иммуногенности [6].

Быстрая адаптация СГВ к различным экологическим нишам может быть объяснена множеством факторов патогенности. Некоторые из них описаны ниже.

Белок Вас взаимодействует со следующими компонентами иммунной системы человека: Fc-фрагментом иммуноглобулина А и фактором Н [7].

Липопротеин ScaAB участвует в транспорте двухвалентных металлов и в процессе адгезии [8].

Сериновая протеаза С5а-пептидаза расщепляет и инактивирует компонент С5а комплемента человека [9, 10]. Она также связывает фибронектин и способствует бактериальной инвазии в эпителиальные клетки [7].

Существует еще одна сериновая протеаза CspA, которая расщепляет внеклеточный матрикс фибронектина [11].

В состав поверхностного белка SspB1 входят α -спиральные структуры, глюкан-связывающий домен и участок заякоривания в клеточной стенке LPXTG, что позволило отнести данный белок к адгезинам. Белок SspB1a является его гомологом, их идентичность на белковом уровне составляет 72 % [12]. По данным авторов, наличие генов семейства *sspB* значительно не влияет на течение беременности, но может вызвать развитие внутриутробной инфекции у плода и новорожденного [13]. Данные белки могут способствовать адгезии к эпителию мочевого тракта. Наличие генов *sspB* коррелирует с инфекциями в урогенитальном тракте [12].

В связи с вариабельностью серотипов в различных регионах мира невозможно создать универсальную вакцину, поэтому перешли к созданию рекомбинантных вакцин на основе поверхностных белков.

Так, в отделе молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭМ разработаны пентавалентная рекомбинантная и рекомбинантная химерная вакцины (на основе пяти поверхностных белков: Вас, ScaAB, SspB1, ScpB, CspA),

Таблица 1. Праймеры, использованные для определения генов *sspB1* и *sspB1a*

Название праймера	Последовательность праймера	Размер продукта, н. п.	Ген
sspB1971	cgt gat att acg ttt ggc aag a	1536	Поверхностного адгезина <i>SspB1</i>
sspB3485	cca gtt cct gaa ccg ata aaa g		
sspB1aF	tgg taa tat tct ccc cct tgg	220	<i>SspB1a</i>
sspB1aR	ttg cca gat gaa gca gct att		

а также живая вакцина на основе штамма пробиотика *Enterococcus faecium* L3 [14–16].

Многие факторы патогенности СГВ локализованы на мобильных генетических элементах, поэтому горизонтальный перенос генов может способствовать формированию новых высоковирулентных штаммов.

В начале XXI в. у СГВ было обнаружено от 14 до 15 островов патогенности [17, 18].

Среди мобильных генетических элементов СГВ были выявлены острова патогенности PAI-A и PAI-A1, содержащие гены *sspB1* и *sspB1a* соответственно [19–21].

Частота встречаемости генов *sspB1* и *sspB1a*, следовательно, и островов патогенности PAI-A и PAI-A1 в Санкт-Петербурге составляет 9 и 29 % соответственно [21]. Однако анализ баз данных NCBI указывает на существенно более редкую встречаемость острова PAI-A в мире. Нет информации о распространенности исследуемых островов патогенности среди СГВ различных серотипов в других регионах России. Отсутствуют и указания на существование связи между наличием данных островов патогенности в геноме и вирулентностью штаммов СГВ.

В связи с этим **целью данного исследования** стало определение частоты встречаемости островов патогенности PAI-A и PAI-A1 среди клинических и колонизирующих штаммов СГВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Бактериальные штаммы и условия культивирования

В данное исследование вошли следующие штаммы:

- 1) 24 штамма, выделенные в Национальном медицинском исследовательском центре акушерства,

Таблица 2. Частота встречаемости серотипов (%) у исследуемых штаммов стрептококков группы В

Серотипы	Колонизирующие	Клинические
Ia	23	22
Ib	7	4
II	19*	8*
III	0*	18*
IV	0*	18*
V	2	12
VI	0	0
VII	2	1
VIII	5*	0*

* обозначены статистически достоверные отличия двух групп ($p < 0,05$).

гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова в 2014–2016 гг. (клинические);

- 2) 43 штамма, полученные из Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета) в 1987–1990 гг. (колонизирующие).

Штаммы СГВ выращивали на бульоне Todd Hewitt Broth (Pronadisa, Испания) в течение ночи при 37 °С.

Полимеразная цепная реакция

ДНК из штаммов СГВ выделяли с помощью набора «Экспресс-ДНК-Био» («Алкор Био», Россия) согласно рекомендациям производителя.

Аmplификацию проводили в аппарате C1000 (BioRad, США), используя двукратный мастер-микс Dream-Taq Green (Thermo Fisher Scientific, Литва) согласно рекомендациям производителя и праймеры, представленные в табл. 1.

Результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) оценивали в 1 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия с использованием $\times 1$ буфера ТАЕ. Результаты визуализировали в трансиллюминаторе VersaDoc.

Мультиплексная полимеразная цепная реакция

Для идентификации типа СГВ по характеру полисахаридной капсулы применяли мультиплексную ПЦР [22].

Статистический анализ

Значимость отличий между коллекциями оценивали с помощью точного критерия Фишера. Для этого использовали онлайн-программу на сайте <https://molbiol.kirov.ru/utilites/multitool/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение серотипов у исследуемых штаммов стрептококков группы В

Для того чтобы исследовать распространенность серотипов СГВ в различных группах населения была проведена мультиплексная ПЦР на определение генов капсульного оперона с ДНК штаммов, описанных выше [22]. Серотип одного штамма из Института Кулакова и 18 штаммов из Сеченовского университета не удалось определить данным методом. В группу клинических штаммов также вошли ранее проанализированные штаммы СГВ, выделенные в НИИ акушерства и гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (173 штамма) и в Северо-Западном государственном медицинском университете имени И.И. Мечникова (1 штамм) [21, 23]. Результаты представлены в табл. 2.

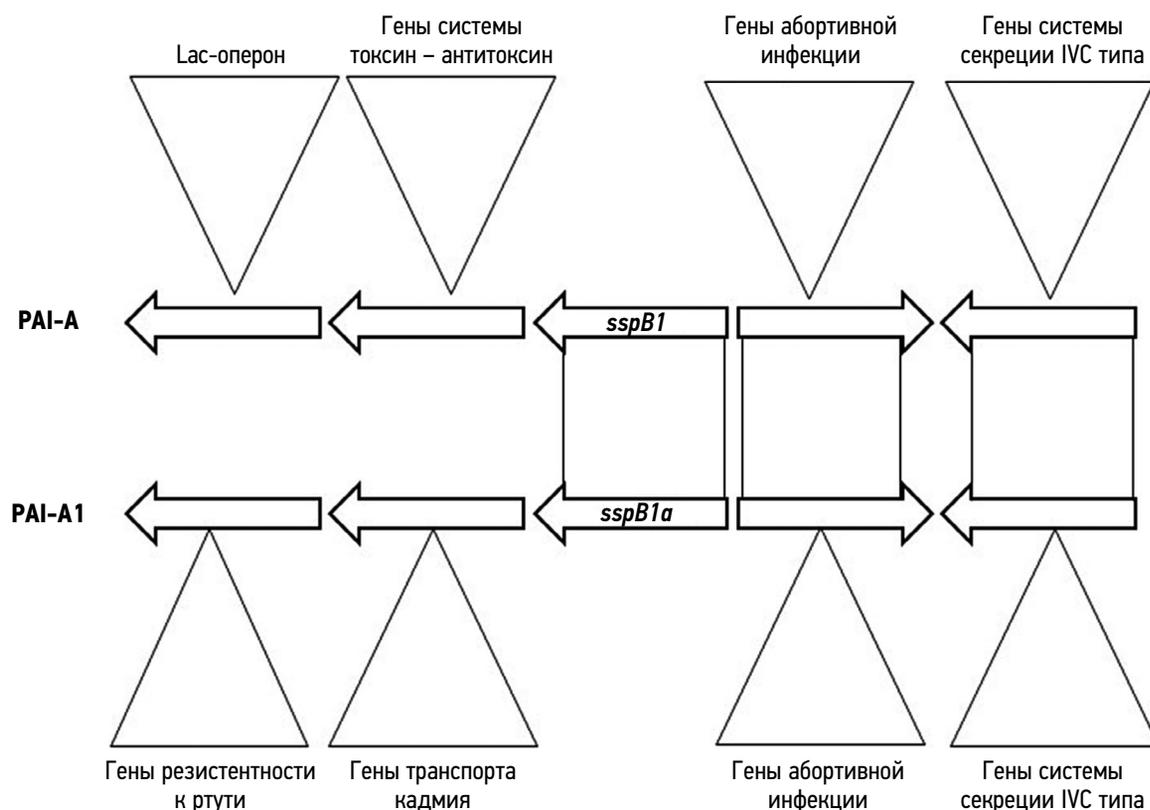


Рис. 1. Структура островов патогенности PAI-A и PAI-A1 стрептококков группы В. Вертикальные линии обозначают гомологичные участки

Среди колонизирующих штаммов доминируют серотипы Ia, II и Ib, тогда как среди клинических — Ia, II, III, IV и V. В обеих коллекциях были обнаружены редкие для России серотипы VII и VIII.

Таким образом, серотип Ia преобладает в обеих коллекциях, серотипы II и VIII чаще встречаются в колонизирующих штаммах, тогда как серотипы III и IV характерны только для штаммов, выделенных у беременных и новорожденных. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым преобладающими серотипами во всех географических регионах являются Ia, Ib, II, III и V. При сравнении штаммов внутри коллекции клинических штаммов обнаружено, что серотип IV более характерен для штаммов из Санкт-Петербурга, а серотип III — для штаммов из Москвы.

Частота встречаемости островов патогенности PAI-A и PAI-A1 стрептококков группы В, ассоциированных с генами *sspB1* и *sspB1a*

В геноме штаммов СГВ обнаружено два гомологичных острова патогенности — PAI-A и PAI-A1 [21]. Структура островов патогенности представлена на рис. 1.

С целью определения частоты встречаемости данных мобильных генетических элементов была проведена ПЦР на гены *sspB1* и *sspB1a*, являющиеся маркерными генами описанных выше островов патогенности. Ранее было установлено, что гены *sspB1* и *sspB1a* локализованы в геномах 9 и 29 % штаммов из Санкт-Петербурга

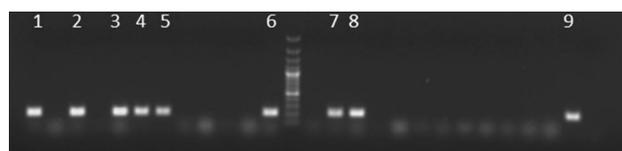


Рис. 2. Электрофореграмма продуктов полимеразной цепной реакции с клиническими штаммами на ген *sspB1a*: 1 — штамм 2978, 2 — штамм 3093, 3 — штамм 2828, 4 — штамм 3481, 5 — штамм 3482, 6 — штамм 2698, 7 — штамм 3085, 8 — штамм 3030, 9 — положительный контроль

соответственно [21]. На рис. 2 представлены результаты ПЦР с ДНК клинических штаммов на ген *sspB1a*.

Ген *sspB1* обнаружен в геномах 8 % клинических штаммов. Однако штаммы с геном *sspB1* отсутствовали в штаммах из Москвы (табл. 3). Следовательно, штаммы СГВ с островом патогенности PAI-A циркулируют преимущественно в Санкт-Петербурге.

В результате ПЦР установлено, что ген *sspB1a* встречается в геномах 30 % клинических штаммов

Таблица 3. Частота встречаемости генов *sspB1* и *sspB1a* (%) у исследуемых штаммов стрептококков группы В

Гены	Колонизирующие	Клинические
<i>sspB1</i>	0	8
<i>sspB1a</i>	9*	30*

* обозначены статистически достоверные отличия двух групп ($p < 0,05$).

и 9 % — колонизирующих. Ген *sspB1a* чаще обнаруживается в геномах клинических штаммов в отличие от колонизирующих.

Таким образом, можно предположить, что гены семейства *sspB* более характерны для СГВ, колонизирующих беременных и новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преобладающие серотипы среди клинических и колонизирующих штаммов СГВ соответствуют данным по распространенности серотипов по всему миру.

Штаммы СГВ, в геномах которых присутствует остров патогенности PAI-A, циркулируют преимущественно в Санкт-Петербурге.

Гомологичный остров патогенности PAI-A1 характеризуется большей распространенностью: частота

встречаемости данного мобильного генетического элемента в 3 раза выше в клинических штаммах СГВ по сравнению с колонизирующими штаммами.

Более высокая распространенность генов семейства *sspB* среди геномов клинических штаммов имеет огромное значение, так как белок SspB1 входит в состав вакцины против СГВ. В связи с тем что гомология белков SspB1 и SspB1a составляет 72 %, возможно, вакцина будет действовать и на штаммы с геном *sspB1a*.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Источник финансирования. Данное исследование было поддержано за счет бюджетных средств ФГБНУ «ИЗМ» (шифр 0557-2019-0002, регистрационный номер НИОКТР АААА-А19-119022290066-6).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тотолян А.А., Суворов А.Н., Дмитриев А.В. Стрептококки группы В в патологии человека. Санкт-Петербург: Человек, 2009.
2. Edmond K.M., Kortsalioudaki C., Scott S. et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis // *Lancet*. 2012. Vol. 379. No. 9815. P. 547–556. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6
3. Васильева В.А., Шипицына Е.В., Шалепо К.В. и др. 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
4. Shabayek S., Spellerberg B. Group B streptococcal colonization, molecular characteristics, and epidemiology // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 437. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00437
5. Madrid L., Seale A.C., Kohli-Lynch M. et al. Infant group B streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses // *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 65. Suppl. 2. P. S160–S172. DOI: 10.1093/cid/cix656
6. Song J.Y., Lim J.H., Lim S. et al. Progress toward a group B streptococcal vaccine // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018. Vol. 14. No. 11. P. 2669–2681. DOI: 10.1080/21645515.2018.1493326
7. Lindahl G., Stålhammar-Carléalm M., Areschoug T. Surface proteins of *Streptococcus agalactiae* and related proteins in other bacterial pathogens // *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. Vol. 18. No. 1. P. 102–127. DOI: 10.1128/CMR.18.1.102-127.2005
8. Суворов А.Н., Грабовская К.Б., Леонтьева Г.Ф. и др. Рекомбинантные фрагменты консервативных белков стрептококков группы В как основа специфической вакцины // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010. № 2. С. 44–50.
9. Chmouryguina I., Suvorov A., Ferrieri P., Cleary P.P. Conservation of the C5a peptidase genes in group A and B streptococci // *Infect. Immun.* 1996. Vol. 64. No. 7. P. 2387–2390. DOI: 10.1128/IAI.64.7.2387-2390.1996
10. Cleary P.P., Handley J., Suvorov A.N. et al. Similarity between the group B and A streptococcal C5a peptidase genes // *Infect. Immun.* 1992. Vol. 60. No. 10. P. 4239–4244. DOI: 10.1128/IAI.60.10.4239-4244.1992
11. Rajagopal L. Understanding the regulation of Group B Streptococcal virulence factors // *Future Microbiol.* 2009. Vol. 4. No. 2. P. 201–221. DOI: 10.2217/17460913.4.2.201
12. Suvorov A., Grabovskaja K., Savicheva A. et al. Determination of group B streptococcal genes encoding putative adherence factors in GBS clinical strains // *Streptococci – New Insights Into an Old Enemy*. 2006. Vol. 1289. P. 227–230. DOI: 10.1016/j.jics.2005.11.026
13. Оганян К.А., Суворов А.Н., Зацюрская С.Л. и др. Течение и исход беременности при колонизации урогенитального тракта женщин стрептококками группы В, содержащими гены *sspB* семейства // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2006. Т. 55. № 2. С. 47–52.
14. Крамская Т.А., Леонтьева Г.Ф., Грабовская К.Б. и др. Исследование защитных механизмов действия препарата поливалентной рекомбинантной вакцины на основе консервативных белков для профилактики инфекций, вызываемых стрептококками группы В // *Медицинский алфавит*. 2015. Т. 1. № 6. С. 30–33.
15. Gupalova T., Leontieva G., Kramskaya T. et al. Development of experimental GBS vaccine for mucosal immunization // *PLoS One*. 2018. Vol. 13. No. 6. P. e0198577. DOI: 10.1371/journal.pone.0198577
16. 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. DOI: 10.17816/MAJ16382-89
17. Glaser P., Rusniok C., Buchrieser C. et al. Genome sequence of *Streptococcus agalactiae*, a pathogen causing invasive neonatal disease // *Molecular Microbiology*. 2002. Vol. 45. No. 6. P. 1499–1513. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2002.03126.x
18. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M.J. et al. Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V *Streptococcus agalactiae* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99. No. 19. P. 12391–12396. DOI: 10.1073/pnas.182380799

19. Brochet M., Couve E., Glaser P. et al. Integrative conjugative elements and related elements are major contributors to the genome diversity of *Streptococcus agalactiae* // *J. Bacteriol.* 2008. Vol. 190. No. 20. P. 6913–6917. DOI: 10.1128/JB.00824-08
20. Herbert M.A., Beveridge C.J.E., McCormick D. et al. Genetic islands of *Streptococcus agalactiae* strains NEM316 and 2603VR and their presence in other Group B Streptococcal strains // *BMC Microbiology.* 2005. Vol. 5. No. 31. P. 1–13. DOI: 10.1186/1471-2180-5-31
21. Kuleshevich E., Ferretti J., Santos Sanches I. et al. Clinical strains of *Streptococcus agalactiae* carry two different variants of

- pathogenicity island XII // *Folia Microbiol (Praha).* 2017. Vol. 62. No. 5. P. 393–399. DOI: 10.1007/s12223-017-0509-8
22. Poyart C., Tazi A., Réglie-Poupet H. et al. Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group B streptococci // *J. Clin. Microbiol.* 2007. Vol. 45. No. 6. P. 1985–1988. DOI: 10.1128/JCM.00159-07
23. Кулешевич Е.В., Савичева А.М., Аржанова О.Н. и др. Распространенность и генетическая организация «острова патогенности» № XII у клинических штаммов стрептококков группы В // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2013. № 1. С. 26–30. DOI: 10.3103/S0891416813010023

REFERENCES

1. Totolyan AA, Suvorov AN, Dmitriev AV. Streptokokki gruppy V v patologii cheloveka. Saint Petersburg: Chelovek; 2009. (In Russ.)
2. 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
3. Vasilyeva VA, Shipitsyna EV, Shalepo KV, et al. 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. (In Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67562-73
4. Shabayek S, Spellerberg B. Group B streptococcal colonization, molecular characteristics, and epidemiology. *Front Microbiol.* 2018;9:437. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00437
5. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant group B streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(Suppl 2):S160–S172. DOI: 10.1093/cid/cix656
6. Song JY, Lim JH, Lim S, et al. Progress toward a group B streptococcal vaccine. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(11):2669–2681. DOI: 10.1080/21645515.2018.1493326
7. Lindahl G, Ståhlhammar-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
8. Suvorov AN, Grabovskaya KB, Leontyeva GF, et al. Recombinant fragments of conservative proteins of group B Streptococci as a basis of specific vaccine. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunologii Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunologii.* 2010;2:44–50. (In Russ.)
9. Chmouryguina I, Suvorov A, Ferrieri P, Cleary PP. Conservation of the C5a peptidase genes in group A and B streptococci. *Infect Immun.* 1996;64(7):2387–2390. DOI: 10.1128/IAI.64.7.2387-2390.1996
10. Cleary PP, Handley J, Suvorov AN, et al. Similarity between the group B and A streptococcal C5a peptidase genes. *Infect Immun.* 1992;60(10):4239–4244. DOI: 10.1128/IAI.60.10.4239-4244.1992
11. Rajagopal L. Understanding the regulation of Group B Streptococcal virulence factors. *Future Microbiol.* 2009;4(2):201–221. DOI: 10.2217/17460913.4.2.201
12. Suvorov A, Grabovskaja K, Savicheva A, et al. Determination of group B streptococcal genes encoding putative adherence factors in GBS clinical strains. *Streptococci – New Insights Into an Old Enemy.* 2006;1289:227–230. DOI: 10.1016/j.ics.2005.11.026
13. Oganyan KA, Suvorov AN, Zaciorskaya SL, et al. The course and outcomes of pregnancy in women with urogenital tract colonization with group B streptococcus inclusive genes of *sspB* family. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2006;55(2):47–52. (In Russ.)
14. Kramskaya TA, Leontyeva GF, Grabovskaya KB, et al. The analysis of protective activity of polyvalent group B streptococcal recombinant vaccine based on conserved surface proteins. *Medicinskij alfavit.* 2015;1(6):30–33. (In Russ.)
15. Gupalova T, Leontieva G, Kramskaya T, et al. Development of experimental GBS vaccine for mucosal immunization. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198577. DOI: 10.1371/journal.pone.0198577
16. Filimonova VYu, 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. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* 2016;16(3):82–89. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ16382-89
17. Glaser P, Rusniok C, Buchrieser C, et al. Genome sequence of *Streptococcus agalactiae*, a pathogen causing invasive neonatal disease. *Molecular Microbiology.* 2002;45(6):1499–513. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2002.03126.x
18. Tettelin H, Massignani V, Cieslewicz MJ, et al. Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V *Streptococcus agalactiae*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(19):12391–12396. DOI: 10.1073/pnas.182380799
19. Brochet M, Couve E, Glaser P, et al. Integrative conjugative elements and related elements are major contributors to the genome diversity of *Streptococcus agalactiae*. *J Bacteriol.* 2008;190(20):6913–6917. DOI: 10.1128/JB.00824-08
20. Herbert MA, Beveridge CJE, McCormick D, et al. Genetic islands of *Streptococcus agalactiae* strains NEM316 and 2603VR and their presence in other Group B Streptococcal strains. *BMC Microbiology.* 2005;5(31):1–13. DOI: 10.1186/1471-2180-5-31
21. Kuleshevich E, Ferretti J, Santos Sanches I, et al. Clinical strains of *Streptococcus agalactiae* carry two different variants of pathogenicity island XII. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;62(5):393–399. DOI: 10.1007/s12223-017-0509-8
22. Poyart C, Tazi A, Réglie-Poupet H, et al. Multiplex PCR assay for rapid and accurate capsular typing of group B streptococci. *J Clin Microbiol.* 2007;45(6):1985–1988. DOI: 10.1128/JCM.00159-07
23. Kuleshevich EV, Savicheva AM, Arzhanova ON, et al. Distribution and genetic organization of pathogenicity island XII among the clinical strains of GBS. *Molecular genetics, microbiology and virology.* 2013;28(1):15–19. DOI: 10.3103/S0891416813010023

ОБ АВТОРАХ

***Евгения Владимировна Кулешевич**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 197376, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-6491>;
eLibrary SPIN: 6514-2213; e-mail: k-zh-v@mail.ru

Юрий Юрьевич Ильясов;
eLibrary SPIN: 2204-1677;
e-mail: kolpino@hotmail.com

Дмитрий Сергеевич Линник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8046-9743>;
e-mail: linnikdm@yandex.ru

Анастасия Алексеевна Мальченкова;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2201-0472>;
eLibrary SPIN: 8957-5056;
e-mail: nastya.malchenkova@yandex.ru

Ольга Николаевна Аржанова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;
eLibrary SPIN: 7910-6039; e-mail: arjanova_olga@mail.ru

Николай Иванович Брико, д-р мед. наук, профессор,
засл. деят. науки РФ, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>;
eLibrary SPIN: 2992-6915;
e-mail: nbrico@mail.ru

Екатерина Владимировна Глушкова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6997-7598>;
eLibrary SPIN: 2336-3176; e-mail: ekaterina-1801@mail.ru

Татьяна Валерьевна Припутневич, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>;
eLibrary SPIN: 8383-7023; e-mail: priput1@gmail.com

Александр Николаевич Суворов, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-5589>;
eLibrary SPIN: 8062-5281;
e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com

AUTHORS INFO

***Evgenia V. Kuleshevich**, Cand. Sci. (Biol.);
address: 12 Akademika Pavlova Str.,
Saint Petersburg, 197376, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-6491>;
eLibrary SPIN: 6514-2213; e-mail: k-zh-v@mail.ru

Yury Yu. Ilyasov;
eLibrary SPIN: 2204-1677;
e-mail: kolpino@hotmail.com

Dmitry S. Linnik;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8046-9743>;
e-mail: linnikdm@yandex.ru

Anastasia A. Malchenkova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2201-0472>;
eLibrary SPIN: 8957-5056;
e-mail: nastya.malchenkova@yandex.ru

Olga N. Arzhanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>;
eLibrary SPIN: 7910-6039; e-mail: arjanova_olga@mail.ru

Nikolay I. Briko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Honored Scientist of the Russian Federation,
Academician of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>;
eLibrary SPIN: 2992-6915; e-mail: nbrico@mail.ru

Ekaterina V. Glushkova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6997-7598>;
eLibrary SPIN: 2336-3176; e-mail: ekaterina-1801@mail.ru

Tatyana V. Priputnevich, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>;
eLibrary SPIN: 8383-7023; e-mail: priput1@gmail.com

Alexander N. Suvorov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2312-5589>;
eLibrary SPIN: 8062-5281;
e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com