

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

俄罗斯B组链球菌毒力岛PAI-A和PAI-A1的流行率

© 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

组链球菌B或*Streptococcus agalactiae*是新生儿和成人严重疾病的病原体。组链球菌B的移动遗传元件中发现了分别含有*sspBI*和*sspBIa*基因的致病岛PAI-A和PAI-A1。*SspB*基因的存在与泌尿生殖道感染相关。本研究的目的是确定与来自圣彼得堡的菌株相比,在莫斯科流通的具有致病性岛PAI-A和PAI-A1的组链球菌菌株B的出现频率。莫斯科菌株的基因组中未检测到*sspBI*基因以及PAI-A致病岛。临床菌株基因组中*sspBIa*基因和PAI-A1致病岛的出现频率是定植菌株基因组的3倍。因此,可以假设*sspB*家族的基因更具有定植孕妇和新生儿的B组链球菌的特征。

关键词: B群链球菌; 致病岛PAI-A和PAI-A1; *sspBI*和*sspBIa*基因。

To cite this article:

Kuleshevich EV, Ilyasov YuYu, Linnik DS, Malchenkova AA, Arzhanova ON, Briko NI, Glushkova EV, Pripitnevich TV, Suvorov AN. 俄罗斯B组链球菌毒力岛PAI-A和PAI-A1的流行率. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):65-72. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD61875>

收稿日期: 2021年2月25日

审稿日期: 2021年6月30日

出版时间: 2021年8月31日



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

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>

论证

长期以来, B族链球菌(GBS)被认为是奶牛乳腺炎的唯一病原体, 但后来人们发现, 这种病原体可引起人类多种疾病, 影响多种器官和组织[1]。

GBS感染或的新生儿分为早期(生命的前六天)和晚期(从生命的第七天到三个月)。对于早期感染, GBS可导致败血症、肺炎, 脑膜炎较少见, 而晚期感染可导致脑膜炎。GBS感染的新生儿发生率为0.53例/1000活产, 患病者死亡率为9.6%[2, 3]。GBS引起的新生儿疾病在世界范围内广泛存在, 孕妇GBS定植发生率在美国从10%到30%不等, 在欧洲从6.5%到36%不等, 在亚洲从7.1%到16%不等, 从9.1起中东为25.3%, 非洲为11.9%至31.6%[3, 4]。

孕妇和年轻母亲中, GBS会导致侵袭性(血流感染、脑膜炎、骨髓炎和心内膜炎)和非侵袭性感染(菌尿、筋膜炎、蜂窝织炎、子宫内膜炎和伤口感染)[4]。

成人中GBS可引起关节炎、心内膜炎、肺炎、细菌、泌尿道、软组织、皮肤和骨骼感染。风险人群包括免疫力低下的人群和老年人[4]。

目前, 已知10种GBS血清型: Ia、Ib、II-IX。GBS血清型的流行和优势因地理区域而异。因此, 血清型Ia、Ib、II、III和V在美国和欧洲的定殖菌株中占优势, VI和VIII - 在日本的孕妇中, IV和V - 在阿联酋和埃及的孕妇中分别占优势。新生儿迟发性脑膜炎的大多数病例是由侵袭性血清型III菌株引起的, 而在其他情况下(非孕妇), Ia和V血清型的侵袭性分离株占优势。然而, 最近的研究表明, 在新生儿和成人中都出现了侵入性菌株, 以及IV血清型的定植菌株。马来西亚, 在主要定植菌株中发现了VI血清型, 它是成人中第二大最常见的由GBS引起的皮肤和软组织感染的分离株。在埃及血清型VI是女性常见的定植血清型。最近在台湾中部, 在定殖和侵入性分离株中发现了VI血清型的传播。几项研究已经在定植和侵袭性GBS疾病的病原体中鉴定了散发的VIII血清型菌株。美国和欧洲也发现了类似的V血清型[4]。

所有地理区域97%的新生儿侵袭性B链球菌感染的病原体是五种血清型(Ia、Ib、II、III和V)的GBS, 其中血清型III占主导地位[5]。

大多数由GBS引起的成人疾病病例是由GBS血清型V、Ia、III引起的[6]。

由于血清型在世界不同地理区域的分布不同, 科学家正在开发多组分疫苗, 以预防主要血清型的GBS。

制药公司葛兰素史克(GlaxoSmithKline, GSK)已完成针对GBS(血清型Ia、Ib和III)的CPS-CRM197三价结合疫苗的I/II期临床试验, 并正在计划对五价疫苗(血清型Ia、Ib、II、III和V)[6]。

制药公司辉瑞(Pfizer)还宣布了一项五价结合疫苗(血清型Ia、Ib、II、III和V)的临床试验, 以评估耐受性和免疫原性的安全性[6]。

GBS对各种生态位的快速适应可以用许多致病因素来解释。其中一些描述如下。

Bac蛋白与人体免疫系统的以下成分相互作用: 免疫球蛋白A的Fc片段和因子H[7]。

ScaAB脂蛋白参与二价金属的运输和粘附过程[8]。

丝氨酸蛋白酶C5a-肽酶裂解, 并灭活人类补体的C5a成分[9, 10]。它还结合纤连蛋白并促进细菌入侵上皮细胞[7]。

还有另一种丝氨酸蛋白酶CspA, 可裂解纤连蛋白的细胞外基质[11]。

表面蛋白SspB1包括 α 螺旋结构、葡聚糖结合域和LPXTG细胞壁中的锚定位点, 这使得将该蛋白归类为粘附素成为可能。SspB1a蛋白是其同源物; 它们在蛋白质水平上的同一性为72%[12]。作者认为*sspB*家族基因的存在不会显著影响妊娠过程, 但会导致胎儿和新生儿发生宫内感染[13]。这些蛋白质可以促进对泌尿生殖道上皮的粘附。*SspB*基因的存在与泌尿生殖道感染相关[12]。

由于世界不同地区血清型的变异性, 不可能研制出通用疫苗, 因此我们转而研制基于表面蛋白的重组疫苗。

因此, 在分子微生物学系, Institute of Experimental Medicine, 开发了五价重组和重组嵌合疫苗(基于五种表面蛋白: Bac、ScaAB、SspB1、ScpB、CspA), 以及基于益生菌菌株屎肠球菌L3的活疫苗[14-16]。

GBS的许多致病因素都集中在可移动的遗传元件上; 因此, 水平基因转移有助于形成新的高毒株。二十一世纪初在GBS中发现了14到15个致病岛[17, 18]。

GBS的移动遗传元件中鉴定了分别含有*sspB1*和*sspB1a*基因的致病岛PAI-A和PAI-A1[19-21]。

*SspB1*和*sspB1a*基因以及因此圣彼得堡的致病岛PAI-A和PAI-A1的出现频率分别为9%和29%[21]。然而, 对NCBI数据库的分析表明, 世界上PAI-A岛的出现要少得多。俄罗斯的其他地区没有关于所研究的各种血清型GBS致病性岛屿流行情况的信息GBS菌株的基因组和毒力没有迹象表明这些致病岛的存在之间存在联系。

表1 用于定义 *sspB1* 和 *sspB1a* 基因的引物

引物名称	序列引物	产品尺寸, bp	基因
sspB1971	cgt gat att acg ttt ggc aag a	1536	表面粘合剂 <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		

这方面本研究的目的是确定致病岛 PAI-A 和 PAI-A1 在 GBS 的临床和定植菌株中出现的频率。

材料与方法

细菌菌株和栽培条件

该研究包括以下菌株:

- 1) 2014-2016年在库拉科夫国家妇产科和围产期医学研究中心(临床)分离出24菌株;
- 2) 1987-1990年(定植)在谢切诺夫大学43菌株。

37°C的夜晚在Todd Hewitt肉汤(Pronadisa, 西班牙)上生长了菌株。

聚合酶链反应

根据制造商的建议,使用“Express DNA Bio”(“Express DNA Bio”)(“Express DNA Bio”)分离来自GBS菌株的DNA。

根据制造商的建议和底漆扩增进行在设备C1000(Biorad, United States)中使用双重主混合梦想-Taq Green(Thermo Fisher Science, 立陶宛)表示1。

在1%琼脂糖凝胶中评价聚合酶链反应(PCR)的结果,并使用×1缓冲液加入溴化乙锭。结果在VerseDoc旋晶铝器中可视化。

多重聚合酶链反应

为了鉴定多糖胶囊性质中GBS的类型,使用多重PCR[22]。

统计分析

使用精确的菲舍尔检验评估收集之间的差异的重要性。为此,在网站上使用在线程序<https://molbiol.kirov.ru/utilites/multitool/>。

结果与讨论

B组链球菌的研究菌株测定血清型

为了研究不同人群中GBS血清型的发生率,对菌株DNA胶囊蛋白基因进行了多路PCR检测,上述[22]。来自库拉科夫大学的一种菌株的血清型和谢切诺夫大学的18株无法通过这种方法确定。该组临床菌株还包括先

表2 B组链球菌研究菌株血清型出现频率(%)

血清型	殖民地	临床的
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*

*表明两组之间存在统计学显著差异($p < 0.05$)。

前分析的GBS菌株,就在妇产科研究所和生殖病学研究所D.O. Ott(173株)标出和在西北I.I. Mechnikov国家医科大学(1株)[21, 23]。数据如表2所示。

定植菌株中血清型Ia、II和Ib占主导地位,而在临床菌株中-Ia、II、III、IV和V。这两个收藏品中都发现了俄罗斯罕见的血清型VII和VIII。

因此,血清型Ia在两个集合中占主导地位,血清型II和VIII在定植菌株中更常见,而血清型III和IV仅对从孕妇和新生儿分离的菌株具有特征。获得的结果与文献数据一致,根据文献数据,所有地理区域的主要血清型为Ia、Ib、II、III和V。当比较临床菌株集合中的菌株时,发现来自圣彼得堡的菌株的血清型IV更为典型,来自莫斯科的菌株的血清型III更为典型。

*sspB1*和*sspB1a*基因相关的B组链球菌致病性PAI-A和PAI-A1岛的出现频率

在GBS菌株的基因组中发现了两个致病性同源岛PAI-A和PAI-A1[21]。致病岛的结构如图所示。

为了确定这些移动遗传元件的发生频率,对*sspB1*和*sspB1a*基因进行了PCR,它们是上述致病岛的标记基因。此前发现*sspB1*和*sspB1a*基因分别位于圣彼得堡9%和29%菌株的基因组中[21]。图2显示了*sspB1a*基因临床菌株DNA的PCR结果。

8%的临床菌株的基因组中发现*sspB1*基因。然而,莫斯科的菌株中没有*sspB1*基因的菌株(表3)。因此,具有致病性PAI-A岛的GBS菌株主要在圣彼得堡传播。

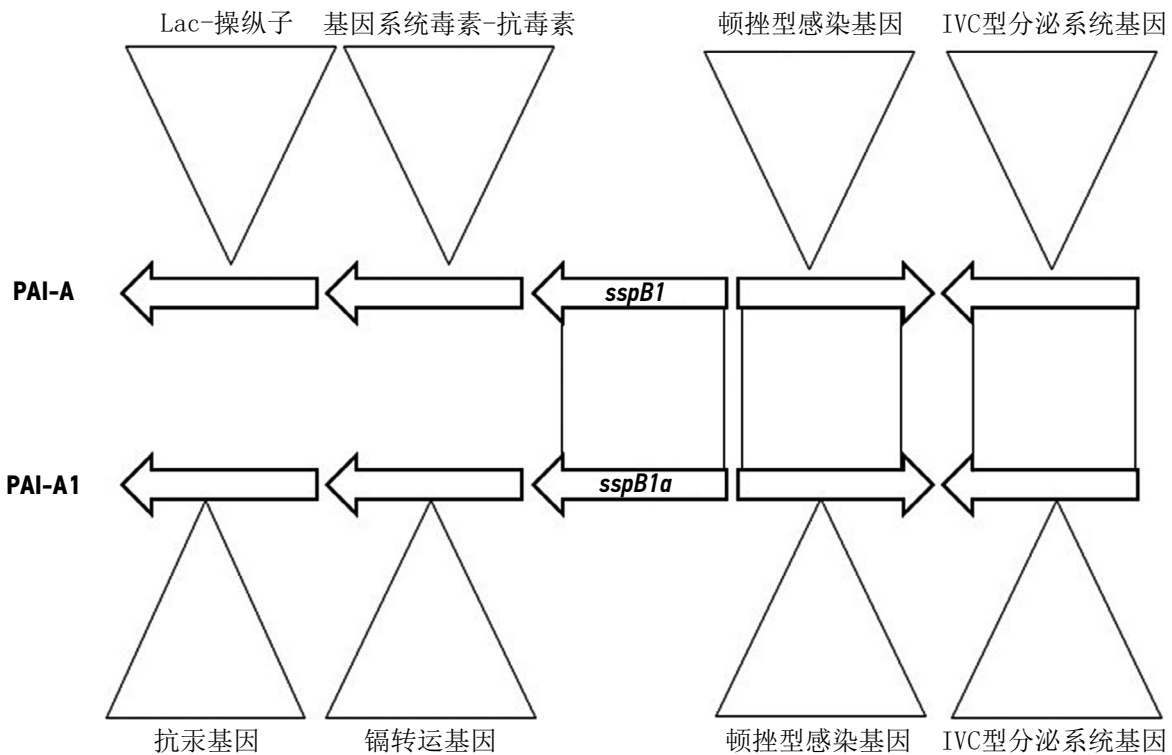


图1 B组链球菌致病岛PAI-A和PAI-A1的结构。垂直线表示同源区域

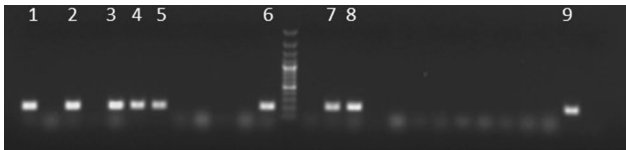


图2 *SspB1a*: 基因临床菌株聚合酶链反应产物的电泳图谱: 1 - 菌株2978、2 - 菌株3093、3 - 菌株2828、4 - 菌株3481、5 - 菌株3482、6 - 菌株2698、7 - 菌株3085、8 - 菌株3030、9 - 阳性对照

表3 组链球菌B研究菌株中 *sspB1* 和 *sspB1a* 基因的出现频率 (%)

基因	殖民地	临床的
<i>sspB1</i>	0	8
<i>sspB1a</i>	9*	30*

*表明两组之间存在统计学显著差异 ($p < 0.05$)。

PCR结果发现30%的临床菌株和9%的定植菌株的基因组中存在 *sspB1a* 基因。 *sspB1a* 基因更常见于临床菌株的基因组中。

因此,可以假设 *sspB* 家族的基因更具GBS定植孕妇和新生儿的特征。

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: syste-

结论

GBS临床株和定植株的主要血清型与世界各地的血清型流行数据一致。

基因组中带有PAI-A致病岛的GBS菌株主要在圣彼得堡传播。

同源致病岛PAI-A1的特点是发病率较高:与定植株株相比,临床GBS菌株中该移动遗传元件的出现频率高3倍。

sspB 家族基因在临床菌株基因组中的较高流行率非常重要,因为SspB1蛋白包含在GBS疫苗中。由于SspB1和SspB1a蛋白质的同源性为72%,因此疫苗可能作用于具有 *SspB1a* 基因的菌株。

附加信息

利益冲突。作者声明他们在编写本文时没有任何利益冲突。

资金来源。本研究得到了联邦州预算科学研究所“Institute of Experimental Medicine”(代码0557-20190002,注册号R&D AAAA-A19-119022290066-6)预算资金的支持。

matic 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 immunobiologii* Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii. 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.)

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

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, Réglier-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

7. Lindahl G., Ståhlhammar-Carlemalm 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. Хи-мерные 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

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: nbriko@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

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., Réglier-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

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: nbriko@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