



Молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae* серогрупп 15 и 11, циркулирующих в России, и их связь с глобальными генетическими линиями

Исаева Г.Ш.^{1, 2*}, Цветкова И.А.^{3, 4}, Никитина Е.В.³, Зарипова А.З.^{1, 5}, Баязитова Л.Т.^{1, 2}, Исаева Р.А.^{1, 2}, Полев Д.Е.⁶, Саитова А.Т.⁶, Краева Л.А.⁶, Гончаров Н.Е.⁶, Калиногорская О.С.³, Гордеева С.А.⁷, Сидоренко С.В.³

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

²Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия;

³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия;

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), Казань, Россия;

⁶Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

⁷Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цели исследования — генетический анализ *Streptococcus pneumoniae* серогрупп 15 и 11, циркулирующих в России, по параметрам: серотиповая принадлежность; клональный комплекс (СС); наличие детерминант резистентности и вирулентности; взаимосвязь с циркулирующими в мире генетическими линиями; наличие уникальных генов, значимых для проявления вирулентности; обоснование актуальных серотипов серогрупп 15 и 11 для включения в состав будущей конъюгированной вакцины.

Материалы и методы. В исследование включены полногеномные данные *S. pneumoniae* серогрупп 11 и 15.

Результаты. Российские геномы серогруппы 15 представлены в основном серотипами 15В и 15С, большинство относится к СС-1025, СС-1262. Для СС-1025 характерна более частая ассоциация с инвазивными заболеваниями. Представители СС-1025 и СС-1262 содержат уникальные для данных генетических линий, в пределах изучаемой популяции серогруппы 15, детерминанты вирулентности: транспортеры олигопептидов, фруктозоспецифичную фосфотрансферазную транспортную систему, уникальные варианты гидролаз, дополнительные транспортеры ионов железа, ген цинковой металлопротеазы ZmpC (активирующей матриксную металлопротеиназу 9 человека). Геномы серогруппы 11 представлены в основном серотипом 11А, большинство относится к СС-62 и СС-1012. К уникальным для СС-62 детерминантам вирулентности (в пределах изучаемой серогруппы 11) относятся бактериоцины, компоненты транспорта олигопептидов, флавинредуктазаподобный белок (адгезин, также защищает бактерии от окислительного стресса), оперон процессинга фукозы, PsaA (адгезин, также является компонентом АТФ-связывающего кассетного транспортера, импортирующего ионы марганца).

Выводы. В России среди невакцинных серогрупп распространены серогруппы 15 и 11. В геномах представителей этих серогрупп детерминант антимикробной резистентности не выявлено. Для каждой из распространённых в России генетических линий, ассоциированных с серогруппами 15 и 11, идентифицированы уникальные в пределах изучаемой серогруппы детерминанты вирулентности, которые могут способствовать успешности данных линий. В перспективные для России вакцины целесообразно включение серотипов 15В и 11А.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, серогруппы 11 и 15, сиквенс-типы, генетические линии, вакцинация, вирулентность

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или их законных представителей. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом SAPIENS (протокол № 3.1 от 27.01.2020).

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках гранта SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks). Спонсор исследования: Благотворительный Фонд Ростроповича–Вишневецкой «Во имя здоровья и будущего детей» при содействии Общероссийской общественной организации «Педиатрическое респираторное общество».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Исаева Г.Ш., Цветкова И.А., Никитина Е.В., Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Исаева Р.А., Полев Д.Е., Саитова А.Т., Краева Л.А., Гончаров Н.Е., Калиногорская О.С., Гордеева С.А., Сидоренко С.В. Молекулярно-генетическая характеристика *Streptococcus pneumoniae* серогрупп 15 и 11, циркулирующих

в России, и их связь с глобальными генетическими линиями. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(4):483–501.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-498>
EDN: <https://www.elibrary.ru/gciets>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-498>

Molecular genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 11 representatives circulating in Russia and their relationship with global genetic lineages

Guzel Sh. Isaeva^{1,2✉}, Irina A. Tsvetkova^{3,4}, Ekaterina V. Nikitina³, Albina Z. Zaripova^{1,5}, Lira T. Bayazitova^{1,2}, Regina A. Isaeva^{1,2}, Dmitry E. Polev⁶, Alina T. Saitova⁶, Lyudmila A. Kraeva⁶, Nikita E. Goncharov⁶, Olga S. Kalinogorskaya³, Svetlana A. Gordeeva⁷, Sergey V. Sidorenko³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia;

⁵Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russia;

⁶Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

⁷Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russia

Abstract

Aim of the study. Genetic analysis of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 11 circulating in Russia according to the following parameters: serotype affiliation; clonal complex (CC); presence of resistance and virulence determinants; relatedness to genetic lineages circulating in the world, and justification of inclusion of the actual serotypes of serogroups 15 and 11 in the future conjugate vaccine composition.

Materials and methods. The study included whole genome data of *S. pneumoniae* serogroups 11 and 15.

Results. Genomes of serogroup 15 strains from Russia are represented mainly by serotypes 15B and 15C, the majority of which belong to CC-1025 and CC-1262. CC-1025 is characterized by a more frequent association with invasive diseases. Representatives of CC-1025 and CC-1262 contain virulence determinants unique to these genetic lineages within the studied population of serogroup 15: oligopeptide transporters, fructose-specific PTS system, unique hydrolase variants, additional iron ion transporters, the gene of zinc metalloprotease ZmpC (activating human MMP9). The genomes of serogroup 11 are represented mainly by serotype 11A, the majority belong to CC-62 and CC-1012. The virulence determinants unique to CC-62 (within the studied serogroup 11) include bacteriocins, components of oligopeptide transport, flavin reductase-like protein (adhesin, also protects bacteria from oxidative stress), fucose processing operon, PsaA (adhesin, also a component of the ATP-binding cassette transporter that imports manganese ions).

Conclusion. In the Russian Federation, serogroups 15 and 11 are the most common non-vaccine serogroups. No antimicrobial resistance determinants have been identified in the genomes of representatives of these serogroups. For each of the genetic lineages prevalent in Russia and associated with serogroups 15 and 11, unique virulence determinants within the studied serogroup have been identified, which may contribute to the success of these lineages. It is advisable to include serotypes 15B and 11A in vaccines promising for the Russian Federation.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, serogroups 11 and 15, sequence types, genetic lineages, vaccination, virulence.

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients or their legal representatives. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the SAPIENS (protocol 3.1, January 27, 2020).

Funding source. The study was conducted under the SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks) grant. Sponsor of the study: Rostropovich-Vishnevskaya Charitable Foundation "For the sake of children's health and future" with the assistance of the All-Russian Public Organization "Pediatric Respiratory Society".

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Isaeva G.Sh., Tsvetkova I.A., Nikitina E.V., Zaripova A.Z., Bayazitova L.T., Isaeva R.A., Polev D.E., Saitova A.T., Kraeva L.A., Goncharov N.E., Kalinogorskaya O.S., Gordeeva S.A., Sidorenko S.V. Molecular genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 11 representatives circulating in Russia and their relationship with global genetic lineages. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(4):483–501.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-498>

EDN: <https://www.elibrary.ru/gciets>

Актуальность

Инвазивные пневмококковые заболевания (пневмонии, менингиты и сепсис) являются наиболее распространённой причиной смертности среди детей в возрасте до 5 лет и взрослых на фоне снижения иммунной защиты [1, 2].

Известно более 100 серотипов *Streptococcus pneumoniae*, часть из которых обладают высокой вирулентностью и способны вызывать инвазивную пневмококковую инфекцию. В период после внедрения пневмококковой вакцинации конъюгированными полисахаридными вакцинами в национальные программы иммунизации детей происходит замещение распространённых ранее серотипов на невакцинные [3]. В России разрешены к применению две конъюгированные полисахаридные вакцины: 10-валентная (Синфлорикс, «GlaxoSmithKline») и 13-валентная (Превенар 13, ПКВ13, «Pfizer»), а также 23-валентная полисахаридная вакцина (Пневмомакс 23, «Merk Sharp & Dohme»). ПКВ13 включена в национальный календарь прививок для иммунизации детей.

Уже на ранних сроках после начала национальной программы вакцинации ПКВ13 отмечалось изменение серотипового состава популяции *S. pneumoniae* среди здоровых детей, при этом охват циркулирующих серотипов вакциной ПКВ13 составляет около 50% [4]. Среди серотипов, не охватываемых вакциной ПКВ13, у вакцинированных здоровых детей преобладают пневмококки серогрупп 15 и 11 как в ранний (2016–2018 гг.) [4], так и в поздний (2020–2022 гг.) периоды после начала вакцинации [5–7]. Необходимо отметить, что мало распространённые в довакцинальный период штаммы серогрупп 15BC и 11AD встречались в соответствующий период у детей [8], а также у взрослых [9, 10] с пневмококковым менингитом.

В популяции пневмококка часто наблюдается ассоциация серотипа с определённой генетической линией — группой близкородственных изолятов, принадлежащих к одному или нескольким близкородственным клональным комплексам (CC) или доминирующим сиквенс-типам (ST). Популяции пневмококков серогрупп 15 и 11 имеют региональные особенности. Так, представители серогруппы 15 ассоциируются с генетическими линиями CC-199 и CC-63 в США и Исландии, с CC-1025 и CC-1262 в России (данные базы PubMLST). Представители серогруппы 11 ассоциируются преимущественно с повсеместно распространённой генетической линией CC-62, но в России также распространена генетическая линия CC-1012). В некоторых регионах (Япония) отмечается увеличение распространённости мультирезистентных штаммов серотипа 15A [11]. Таким образом, мониторинг антибиотикочувствительности появляющихся эпидемиологически значимых генетических линий также имеет важное значение.

В связи со значимым ростом распространённости серотипов серогрупп 15 и 11 среди различных групп населения на фоне повсеместно проводимой вакцинации ПКВ13, а также в связи с их ассоциацией с инвазивными заболеваниями, анализ данных штаммов имеет фундаментальную и практическую значимость. В частности, идентификация отдельных серотипов в пределах указанных серогрупп (поскольку рутинные методы молекулярного типирования не позволяют дифференцировать близкие серотипы), анализ накопленных данных о перекрёстной иммуногенности близких серотипов, изучение инвазивного потенциала генетических линий, ассоциированных с данными серотипами, — всё это имеет важное значение для определения серотипового состава будущей перспективной для России конъюгированной полисахаридной вакцины.

Цели исследования — генетический анализ *S. pneumoniae* серогрупп 15 и 11, циркулирующих в России, по параметрам: серотиповая принадлежность; клональный комплекс; наличие детерминант резистентности и вирулентности; взаимосвязь с циркулирующими в мире генетическими линиями; наличие уникальных генов, значимых для проявления вирулентности; обоснование актуальных серотипов серогрупп 15 и 11 для включения в состав будущей конъюгированной вакцины.

Материалы и методы

Формирование выборок

В исследование включены штаммы серогрупп 11 и 15 *S. pneumoniae* из России, для которых были доступны полногеномные данные: изоляты, выделенные в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней и Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург), Казанском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии (в рамках проекта SAPIENS), а также полногеномные данные изолятов из различных городов России, полученные в ходе исследования ПЕГАС [10, 12].

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или их законных представителей. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом SAPIENS (версия 3.1 от 27.01.2020).

Выбор серотипов объясняется существенным распространением пневмококков, принадлежащих данным серотипам, на фоне вакцинации ПКВ13, при этом только серотипы 11А и 15В включены в новую ПКВ20 («Pfizer», в настоящее время не зарегистрирована в России) и в Пневмомакс 23. Отобранные изоляты были выделены в различные периоды времени (с 2001 по 2022 г.) от носителей и пациентов с инвазивными заболеваниями, от пациентов различных возрастных групп. Две выборки

были дополнены полногеномными данными штаммов *S. pneumoniae*, выделенных в различных регионах мира — 23 штамма для серогруппы 11 и 13 штаммов для серогруппы 15. При отборе полногеномных данных *S. pneumoniae* из других регионов мира в выборку включались представители всех доступных в базе данных PubMLST ST, ассоциированных с анализируемыми серотипами пневмококка, из различных регионов мира с интервалом 1–4 года (в зависимости от распространённости).

Выборка образцов серогруппы 15 включала геномы 45 изолятов: 32 из России и 13 из других регионов мира. В анализ были включены полногеномные данные изолятов, выделенных из различных клинических образцов: от пациентов с менингитом ($n = 11$; источник выделения — ликвор), пневмонией ($n = 11$; источник выделения: 10 — мокрота, 1 — не указан), острым средним отитом ($n = 3$; источник выделения — жидкость среднего уха), от носителей ($n = 20$; источник выделения — носоглотка).

Выборка образцов серогруппы 11 включала геномы 38 изолятов: 15 из России и 23 из других регионов мира. В анализ были включены полногеномные данные изолятов, выделенных из различных клинических образцов: от пациентов с менингитом ($n = 3$; источник выделения — ликвор), пневмонией ($n = 8$; источник выделения — мокрота), острым средним отитом ($n = 3$; источник выделения — жидкость среднего уха), от носителей ($n = 20$; источник выделения — носоглотка), в 1 случае отсутствовала информация о диагнозе (источник выделения — кровь). Для 3 изолятов отсутствовала информация о диагнозе и источнике выделения.

Полногеномное секвенирование

Полногеномное секвенирование (whole genome sequencing, WGS) изолятов пневмококка, выделенных в Санкт-Петербурге или в рамках проекта SAPIENS, было выполнено в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. ДНК из чистых культур *S. pneumoniae* выделяли при помощи набора «QIAamp DNA Mini Kit» («Qiagen»). WGS выполняли на платформе «DNBSEQ-G50» («MGI»). Библиотеки для WGS готовили при помощи набора «MGIEasy Fast FS DNA Library Prep Set» («MGI») согласно стандартным протоколам производителя. Медиана длины фрагментов библиотеки составила 430 п.о. (идентифицировано с помощью системы капиллярного гель-электрофореза «QIAxcel Advanced system»). Секвенирование с получением парно-концевых прочтений выполняли на платформе «DNBSEQ-G50» («MGI») с использованием наборов «DNBSEQ-G50RS» (FCL PE150/FCS PE150). Полногеномные данные 11 изолятов *S. pneumoniae* загружены в GenBank (BioProject PRJNA971376, BioProject PRJNA1009429, BioProject PRJNA1076328, BioProject PRJNA1154393).

Биоинформатический анализ

Для изолятов, секвенированных в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, качество полученных нуклеотидных последовательностей оценивали с помощью программы «FastQC v. 0.11.8» («Vabraham Bioinformatics»). Фильтрация ридов по качеству и удаление адаптеров и праймеров ПЦР, используемых при подготовке библиотек, выполнены с помощью программы «Cutadapt v. 1.15». Для сборки геномов *de novo* использовали алгоритм «SPAdes v. 3.15.4». Финальная оценка качества была проведена с помощью программы «Quast v. 5.0.2». Определение ST по схеме MLST-типирования (Multilocus sequence typing) выполнено с помощью программы «MLST v. 2.0»¹. Геномы были аннотированы с помощью RAST сервера (Rapid Annotations using Subsystems Technology). Серогрупповая и серотиповая принадлежность штаммов установлены с помощью программы blastall с порогом E-value < 0,01. Полученные совпадения были отфильтрованы по значениям bit-score и идентичности. Поиск проводился против локально настроенной базы последовательностей *crs*-локусов 90 серотипов. Гены и мутации, ассоциирующиеся с устойчивостью к антибиотикам, идентифицировали по базе данных CARD [13]. Для сравнения геномов использовали методы для анализа ядерного генома и пангенома (R-пакет «micropan: Microbial Pan-Genome Analysis v. 2.1») [14]. Кластеры ортологов идентифицировали на основании расстояний, рассчитанных при попарном сравнении аминокислотных последовательностей. В основе кластеризации использовали метод полной связи (complete-linkage clustering), при котором расстояние между кластерами равно максимальному расстоянию между точками из разных кластеров. Пороговый критерий расстояния (threshold = 0,75). Для выявления ассоциаций уникальных кластеров ортологов с генетическими линиями оценивали статистику наличия/отсутствия/вариабельности генов в геномах анализируемых изолятов с помощью пакета «Scoary v. 1.6.16»² [15].

Статистический анализ

Для статистической обработки была использована программа «Scoary», которая позволяет получить список значимых для соответствующего признака генов, связанных с признаком положительно или отрицательно, отсортированных по *p*-значениям.

Результаты

Для анализа популяций *S. pneumoniae* серогрупп 15 и 11, циркулирующих в России; характе-

¹ Center for Genomic Epidemiology.

URL: <https://cge.food.dtu.dk/services/MLST/>

² URL: <https://github.com/AdmiralenOla/Scoary>

ристики генетических взаимоотношений между циркулирующими в России и мире генетическими линиями серогрупп 15 и 11 был выполнен анализ пангеномов. Для этого были сформированы две выборки, куда были включены полногеномные данные *S. pneumoniae*, принадлежащих серогруппам 15 и 11, из России и других регионов мира.

Анализ *S. pneumoniae* серогруппы 15

В исследование включены полногеномные данные 45 изолятов пневмококка серогруппы 15, в том числе 32 изолятов из различных городов России, а также 13 изолятов из других регионов мира (табл. 1). Среди выделенных в России изолятов серогруппы 15 в России к серотипу 15В относились 15 (46,9%) изолятов, к 15С — 12 (37,5%), к 15F — 3 (9,4%), к 15А — 2 (6,3%). Представители серотипов 15В/С ассоциировались с 3 распространёнными ST (ST-1025, ST-199, ST-1262, из которых только ST-199 не встречается в России), а также с редкими ST. Серотипы 15А/Ф ассоциировались преимущественно с ST-63. Для изолятов ST-1025 были характерны преимущественное выделение из стерильных локусов (биоматериал выделения — кровь, ликвор) и более частая ассоциация с инвазивными заболеваниями. Большинство изолятов данной серогруппы 15 были чувствительны к антибиотикам разных классов. Детальная характеристика анализируемых изолятов (ST, источник выделения, год выделения, наличие в геномах детерминант резистентности к антибиотикам и т.д.) представлена в табл. 1.

Пангеном изолятов *S. pneumoniae* серогруппы 15 был охарактеризован путём сравнения всех белков («blast-all-all»). У представителей серогруппы 15 доля основной (консервативной) части генома составила 59,8% — 1286 генов присутствовали во всех геномах анализируемой выборки (рис. 1). В популяции серогруппы 15 было идентифицировано 2097 кластеров ортологов, наиболее многочисленный кластер был представлен 296 белками. Пангеном изолятов пневмококка серогруппы 15 относится к «закрытому пангеному» (значение индекса альфа > 1), и его размер приближается к постоянному по мере использования большего числа геномов («закон Хипса») [14]. Это может свидетельствовать о достигшем насыщения разнообразии геномов представителей серогруппы 15, вне зависимости от временного периода и географического региона выделения изолятов, а также их принадлежности к генетической линии.

Все представители генетической линии СС-1025 ассоциируются с гомогенным по составу кластером дендрограммы, описывающей взаимосвязь между штаммами на основании анализа пангенома и учитывающей как наличие или отсутствие, так и гомологию имеющихся аминокислотных последо-

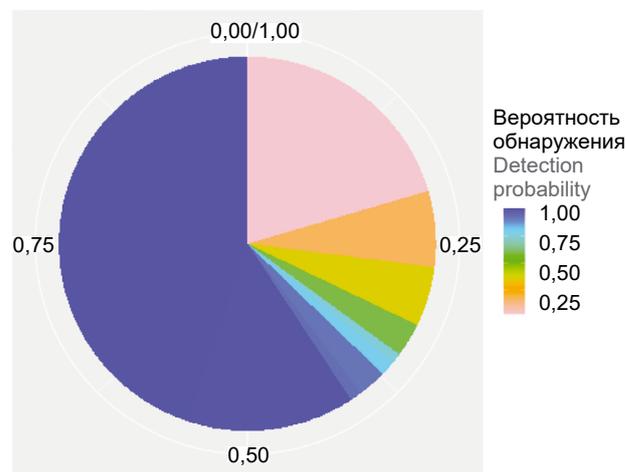


Рис. 1. Распределение семейств генов пангенома штаммов *S. pneumoniae* серогруппы 15.

Цвет сектора отражает вероятность идентификации генного семейства в геномах изолятов. Синим цветом показаны высококонсервативные (ядерные) генные семейства. Цветной вариант рисунка см. на сайте журнала.

Fig. 1. Distribution of gene families of the pan-genome of *S. pneumoniae* serogroup 15 strains.

The color of the sector reflects the probability of identification of the gene family in the genomes of isolates. The blue color shows highly conservative («core genome») gene families.

For a color version of the picture, see the journal's website.

вательностей (рис. 2). Все представители ST-1025 содержат в своих геномах уникальный оперон, кодирующий компоненты транспортера олигопептидов. Кроме того, представители ST-1025 содержат в своих геномах уникальный оперон, кодирующий компоненты фруктозоспецифичной фосфотрансферазной транспортной системы (PTS). Изоляты ST-1025 содержат также уникальные варианты гидролазы, транспортеров ионов железа и ген цинковой металлопротеазы ZmpC (табл. 2).

Наряду с ST-1025 распространённость ST-1262 может быть связана с наличием в геномах её представителей факторов, обеспечивающих более высокую адаптируемость к стрессовым условиям (табл. 3).

Анализ *S. pneumoniae* серогруппы 11

Выборка представителей серогруппы 11 включала полногеномные данные 15 изолятов из различных городов России, а также 23 изолятов из других регионов мира. Среди выделенных в России изолятов серогруппы 11 в России к серотипу 11А относились 13 (86,7%) изолятов, к серотипу 11D — 2 (13,3%). Представители серогруппы 11 ассоциировались с двумя распространёнными генетическими линиями: СС-62 (циркулирует повсеместно) и СС-1012, а также с редкими ST. Изоляты, принадлежащие СС-62, были выделены преимущественно из носоглотки. Изоляты, принадлежащие СС-1012, часто ассоциировались с инвазивными заболеваниями (биоматериал выделения — ликвор). Большин-

Таблица 1. Характеристика штаммов серогруппы 15**Table 1.** Characteristics of serogroup 15 strains

Образец Sample	PubMLST ID / ENA_accession	Страна Country	Регион Region	Год выделения Year of isolation	Серотип Serotype	ST	Возраст пациента, лет Patient's age, years	Диагноз Diagnosis	Источник выделения Source of isolation	Пенициллин Penicillin	Эритромицин Erythromycin	Тетрациклин Tetracycline	Хлорамфеникол Chloramphenicol	Ко-тримоксазол Co-trimoxazole
PEGAS-5-1079	51104 [10, 12]	R	Ярославль Yaroslavl	2016	15B	1025	11	MNG CSF	S S S S R					
PEGAS-5-1659	51117 [10, 12]	R	Ярославль Yaroslavl	2017	15B	1262	2	MNG CSF	S S S S S					
PEGAS-2019-106	73021 [10, 12]	R	Ярославль Yaroslavl	2019	15B	1262	1	MNG CSF	S S S S S					
PEGAS-2019-269	73025 [10, 12]	R	Ярославль Yaroslavl	2019	15B	1025	0,2	MNG CSF	S S S S R					
PEGAS-2019-73	142552 [10, 12]	R	Ярославль Yaroslavl	2019	15B	1025	78	PN CSF	S S S S R					
PEGAS-5-638	51109 [10, 12]	R	Смоленск Smolensk	2016	15B	1025	50	MNG CSF	S S S S R					
PEGAS-2019-184	73023 [10, 12]	R	Смоленск Smolensk	2019	15F	6202	52	MNG CSF	S S S S S					
PEGAS-2019-237	142578 [10, 12]	R	Смоленск Smolensk	2019	15C	1025	63	PN SP	S S S S R					
PEGAS-2020-201	142624 [10, 12]	R	Южно-Сахалинск Yuzhno-Sakhalinsk	2020	15C	1025	23	PN SP	S S S S R					
PEGAS-2019-213	142574 [10, 12]	R	Южно-Сахалинск Yuzhno-Sakhalinsk	2019	15C	16380	2	PN SP	R S S S R					
PEGAS-2020-146	142613 [10, 12]	R	Киров Kirov	2020	15C	1262	1	PN SP	S S S S S					
PEGAS-2019-343	142585 [10, 12]	R	Северск Seversk	2019	15A	12518	55	PN SP	S S S S S					
PEGAS-2019-347	142587 [10, 12]	R	Северск Seversk	2019	15C	16349	70	PN SP	S S S S R					
PEGAS-2019-373	142591 [10, 12]	R	Томск Tomsk	2019	15C	1262	3	PN SP	S S S S S					
PEGAS-2019-375	142593 [10, 12]	R	Томск Tomsk	2019	15B	1262	86	PN SP	S S S S S					
PEGAS-2019-390	142595 [10, 12]	R	Томск Tomsk	2019	15C	1262	61	PN SP	S S S S S					
PEGAS-2020-229	142634 [10, 12]	R	Тольятти Tolyatti	2020	15F	16421	45	PN SP	S S S S S					
ST_12518_2	ERR1788193	R	Москва Moscow	2014	15A	12518	5	PHR NPS	S S S S S					
ST_3201_3	ERR1788219	R	Москва Moscow	2015	15B	3201	2	– NPS.	R S S S R					
ST_1262_2	ERR1788207	R	Москва Moscow	2013	15B	1262	5	– NPS	S S S S R					
ST_1262_3	ERR1788225	R	Москва Moscow	2015	15B	1262	5	PHR NPS	S S S S R					
ST_1025_5	ERR1788208	R	Москва Moscow	2014	15C	1025	5	PHR NPS	S S S S R					
ST_3557_1	ERR1788206	R	Москва Moscow	2013	15B	3557	2	PHR NPS	R S R S R					

Окончание табл. 1 | End of the Table 1

Образец Sample	PubMLST ID / ENA_accession	Страна Country	Регион Region	Год выделения Year of isolation	Серотип Serotype	ST	Возраст пациента, лет Patient's age, years	Диагноз Diagnosis	Источник выделения Source of isolation	Пенициллин Penicillin	Эритромицин Erythromycin	Тетрациклин Tetracycline	Хлорамфеникол Chloramphenicol	Ко-тримоксазол Co-trimoxazole
6_2F1	PRJNA1154393	R	Москва Moscow	2011	15F	6202		–	NPS	S	S	S	S	S
27_Kz	PRJNA971376	R	Казань Kazan	2020	15C	1025	3	–	NPS	S	S	S	S	R
12001	PRJNA1076328	R	Санкт-Петербург Saint-Petersburg	2016	15B	1262	3	–	NPS	S	S	S	S	S
12456	PRJNA1076328	R	Санкт-Петербург Saint-Petersburg	2016	15B	1025	5	–	NPS	S	S	S	S	R
108	PRJNA1154393	R	Санкт-Петербург Saint-Petersburg	2021	15C	1349		MNG	CSF	R	S	S	S	R
76_B	PRJNA1076328	R	Санкт-Петербург Saint-Petersburg	2021	15B	1025	44	MNG	CSF	S	S	S	S	R
137_B	PRJNA1076328	R	Санкт-Петербург Saint-Petersburg	2022	15C	1025	38	MNG	CSF	S	S	S	S	R
138_B	PRJNA1076328	R	Санкт-Петербург Saint-Petersburg	2022	15C	1025	38	MNG	CSF	S	S	S	S	R
336_B	PRJNA1076328	R	Санкт-Петербург Saint-Petersburg	2022	15B	Unkn_21	64	MNG	CSF	S	S	S	S	S
ST_63_3	ERR065297	U	Массачусетс Massachusetts	2004	15A	63	6	–	NPS	R	R	S	R	S
ST_63_4	ERR068032	U	Массачусетс Massachusetts	2004	15A	63	6	–	NPS	R	R	S	R	R
ST_63_5	ERR069724	U	Массачусетс Massachusetts	2004	15A	63	6	–	NPS	R	R	S	R	S
ST_199_1	ERR069751	U	Массачусетс Massachusetts	2001	15C	199	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_199_2	ERR069691	U	Массачусетс Massachusetts	2004	15B	199	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_199_3	ERR069774	U	Массачусетс Massachusetts	2001	15C	199	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_199_4	ERR065975	U	Массачусетс Massachusetts	2001	15B	199	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_199_11	ERR540653	I	Рейкьявик Reykjavik	2010	15B	199	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_199_16	ERR755466	I	Рейкьявик Reykjavik	2013	15C	199	2	OM	MEF	S	S	S	S	S
ST_199_17	ERR755326	I	Рейкьявик Reykjavik	2013	15B	199	3	OM	MEF	S	S	S	S	S
ST_199_13	ERR470151	I	Коупавогюр Kouparvogur	2009	15C	199	4	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_199_18	ERR755336	I	Хабнарфьордюр Habnarfjordur	2013	15B	199	2	OM	MEF	S	S	S	S	S
ST_199_21	ERR755384	I	Хабнарфьордюр Habnarfjordur	2014	15C	199	4	–	NPS	S	S	S	S	S

Примечание. MNG — менингит; PN — пневмония; PhR — фарингит; OM — отит среднего уха; CSF — ликвор; BL — кровь; SP — мокрота; NPS — мазок носоглотки; MEF — отделяемое среднего уха; R/S — наличие/отсутствие детерминант резистентности (источник: Прогнозирование устойчивости к противомикробным препаратам в PATRIC и RAST. URL: <https://www.bv-brc.org/job/>).

Note. MNG — meningitis; PN — pneumonia; Phr — pharyngitis; OM — otitis media; CSF — cerebrospinal fluid; SP — sputum; NPS — nasopharyngeal smear; MEF — middle ear fluid; R/S — presence/absence of determinants of resistance (source: Prediction of antimicrobial resistance in PATRIC and RAST, URL: <https://www.bv-brc.org/job/>).

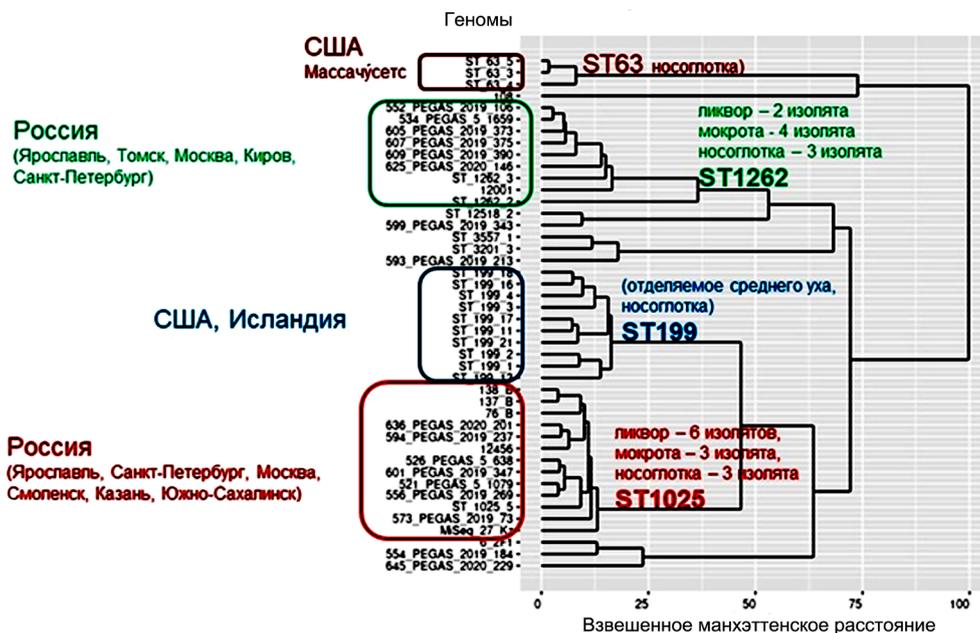


Рис. 2. Дендрограмма, описывающая кластеризацию изолятов *S. pneumoniae* серогруппы 15 по пангеному (наличие/отсутствие и гомология генов) R micropan.

Fig. 2. A dendrogram describing the clustering of *S. pneumoniae* isolates of serogroup 15 by pan-genome R micropan analysis (presence/absence and gene homology).

ство изолятов серогруппы 11 были чувствительны к антибиотикам разных классов (табл. 4).

Анализ пангенома изолятов *S. pneumoniae* серогруппы 11 показал более высокую степень гетерогенности геномов данной группы (рис. 3). Доля основной (консервативной) части генома составила 36% — 820 генов присутствовали во всех геномах анализируемой выборки (рис. 3). В популяции серогруппы 11 было идентифицировано 1864 кластера ортологов, наиболее многочисленный кластер был представлен 191 белком. Пангеном изолятов пневмококка серогруппы 11 относился к «открытому пангеному» — значение индекса альфа < 1 (0,82), т. е. размер пангенома данной группы, должно расти по мере использования большего числа геномов. Это может свидетельствовать о большей вариабельности геномов данной группы и большем разнообразии «дополнительной» части генома представителей серогруппы 11 (рис. 4), их потенциально большей адаптивности. Данный факт согласуется с высокой распространённостью СС-62 в разных регионах мира в разные периоды.

Представители СС-62 содержат в своих геномах уникальный оперон, кодирующий синтез бактерицина, участвующего в межвидовой конкуренции, компоненты транспортера олигопептидов и флавинредуктазаподобный белок, способствующий адгезии и защищающий бактерию от окислительного стресса, что повышает вирулентность микроорганизма (табл. 5). Также все представители СС-62 содержат оперон процессинга фукозы и PsaA (компонент АТФ-связывающего кассетного транспорте-

ра, импортирующего ионы марганца и также являющегося адгезином).

Представители генетической линии СС-1012 менее распространены, также в основном ассоциируются с серотипом 11А, но выделяются преимущественно из ликвора и мокроты. Из уникальных осо-

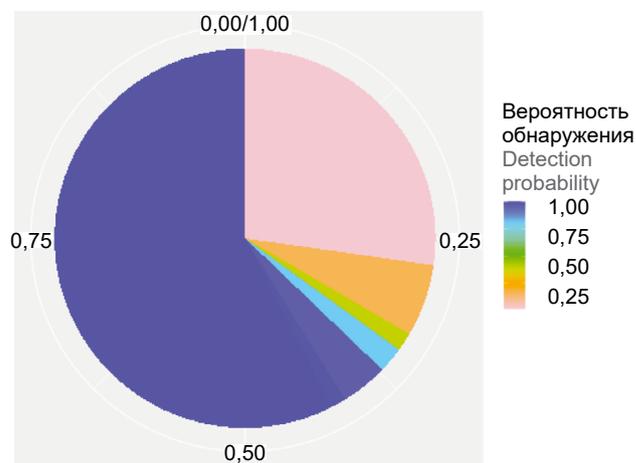


Рис. 3. Распределение семейств генов пангенома штаммов *S. pneumoniae* серогруппы 11.

Цвет сектора отражает вероятность идентификации генного семейства в геномах изолятов. Синим цветом показаны высококонсервативные (ядерные) гены семейства. Цветной вариант рисунка см. на сайте журнала.

Fig. 3. Distribution of gene families of the pan-genome of *S. pneumoniae* serogroup 11 strains.

The color of the sector reflects the probability of identification of the gene family in the genomes of isolates. The blue color shows highly conservative («core genome») gene families.

For a color version of the picture, see the journal's website.

Таблица 2. Уникальные белки представителей генетической линии CC-1025*
Table 2. Unique proteins of the CC-1025 genetic lineage representatives*

ID последовательности Sequence ID	Гомология с известными белками, % Homology with known proteins, %	Название белка Protein name	Предполагаемая функция Proposed function
27_Kz_seq27	100	АВС транспортер железа (III), пермеаза ABC iron (III) transporter, permease	Транспорт ионов железа III+ Transport of iron III+ ions
27_Kz_seq161	96	АВС транспортер, пермеаза ABC transporter, permease	Транспорт ионов железа III+ Transport of iron III+ ions
27_Kz_seq266	97,9	Мембранная сукцинат-пермеаза DctA, симпортер натрия Membrane succinate permease DctA, sodium symporter	Транспорт дикарбоновых кислот Transport of dicarboxylic acids
27_Kz_seq792	100	Компонент IIC PTS Component IIC of the phosphotransferase system (PTS)	Протеин-N(PI)-фосфогистидин-фрукто-PTS Protein-N(PI)-phosphohistidine-fructose-PTS
27_Kz_seq793	99	Компонент IIB PTS Component IIB of the PTS	
27_Kz_seq794	100	Компонент IIA PTS Component IIA of the PTS	
27_Kz_seq795	100	Гипотетический азот-регуляторный белок IIA системы PTS Hypothetical nitrogen regulatory protein IIA of the PTS system	
27_Kz_seq796	99,9	Гипотетический антитерминатор транскрипции семейства BglG A hypothetical transcription antiterminator of the BglG family	
27_Kz_seq1007	100	Высокоаффинная пермеаза Fe ²⁺ /Pb ²⁺ High affinity permease Fe ²⁺ /Pb ²⁺	Транспорт ионов железа Ferrum ions transport
27_Kz_seq1008	99,7	Пероксидаза DyP-типа (IPR006314) DyP-type peroxidase (IPR006314)	Белки DyP имеют характеристики, отличающие их от других пероксидаз: широкая субстратная специфичность, отсутствие гомологии с большинством других пероксидаз, способность хорошо функционировать в условиях более низких значений pH DyP proteins have characteristics that distinguish them from other peroxidases: broad substrate specificity, lack of homology with most other peroxidases, and the ability to function well under conditions of lower pH values
27_Kz_seq1359	99,9	Цинкзависимая металлопротеиназа ZmpC Zinc-dependent metalloproteinase ZmpC	Расщепляет и активирует матричную металлопротеиназу-9 человека. Роль в вирулентности и патогенности пневмококка в легких Cleaves and activates human matrix metalloproteinase-9. The role in the virulence and pathogenicity of pneumococcus in the lungs
27_Kz_seq1361	100	Гипотетическая ацетилтрансфераза Hypothetical acetyltransferase	Неизвестна Unknown
27_Kz_seq1489	100	Эпимераза N-ацетилнейраминной кислоты N-acetylneuramic acid epimerase	Мутаротация сиаловых кислот. Присутствие сиаловых кислот в элементах клеточной поверхности бактерий помогает им уклоняться от врожденного иммунного ответа хозяина Mutarotation of sialic acids. The presence of sialic acids in the elements of the bacterial cell surface helps them evade the innate immune response of the host
27_Kz_seq1490	100	Субстрат-связывающая субъединица AppA, компонент АВС-транспортера олигопептидов Substrate-binding subunit AppA, ABC component of the oligopeptide transporter	Транспорт олигопептидов Transport of oligopeptides
27_Kz_seq1494	99,8	Гипотетическая гликозилгидролаза семейства 32 Hypothetical glycosylhydrolase family 32	Неизвестна Unknown

Примечание. *Данные белки кодируются в геномах 13 изолятов: 556_PEGAS_2019_269, 573_PEGAS_2019_73, 594_PEGAS_2019_237, 601_PEGAS_2019_347, 636_PEGAS_2020_201, 76_B, MiSeq_27_Kz, ST_1025_5, 12456, 137_B, 138_B, 521_PEGAS_5_1079, 526_PEGAS_5_638)

Note. *These proteins are encoded in the genomes of 13 isolates: 556_PEGAS_2019_269, 573_PEGAS_2019_73, 594_PEGAS_2019_237, 601_PEGAS_2019_347, 636_PEGAS_2020_201, 76_B, MiSeq_27_Kz, ST_1025_5, 12456, 137_B, 138_B, 521_PEGAS_5_1079, 526_PEGAS_5_638)

Таблица 3. Уникальные белки представителей генетической линии CC-1262***Table 3.** Unique proteins of the CC-1262 genetic lineage representatives*

ID последовательности Sequence ID	Гомология с известными белками, % Homology with known proteins, %	Название белка Protein name	Предполагаемая функция Proposed function
552_PEGAS_2019_106_seq440	100	Белок фагового шока PspC Phage shock protein PspC	Целостность внутренней мембраны в ответ на экстрацитоплазматические стрессовые условия The integrity of the inner membrane in response to extracytoplasmic stress conditions
552_PEGAS_2019_106_seq590	100	Гипотетический белок сателлитного фага Satellite phage hypothetical protein (<i>Streptococcus satellite phage Javan725</i>)	Компонент профага Prophage component
552_PEGAS_2019_106_seq591	100	Гипотетический белок сателлитного фага Satellite phage hypothetical protein (<i>Streptococcus satellite phage Javan296</i>)	Компонент профага Prophage component
552_PEGAS_2019_106_seq592	100	Фаговый белок, содержащий С-концевой 1 домен праймазы Primase C-terminal 1 domain-containing protein	Компонент профага Prophage component
552_PEGAS_2019_106_seq624	100	Метионин-тРНК-лигаза Methionine tRNA ligase	Инициация синтеза белка The initiation of protein synthesis
552_PEGAS_2019_106_seq686	98,6	АВС транспортер, АТФ-связывающая субъединица, glnQ ABC transporter, ATP-binding subunit, GlnQ	Транспорт глутамина Transport of glutamine
552_PEGAS_2019_106_seq915	99	Хеликаза суперсемейства II Superfamily 2 helicase	Неизвестна Unknown
552_PEGAS_2019_106_seq1038	99,4	О-ацетилгомосерин-аминокарбоксыпропилтрансфераза O-acetylhomoserine aminocarboxypropyltransferase	Синтез метионина Synthesis of methionine
552_PEGAS_2019_106_seq1080	91	АТФаза AAA AAA ATPase	Гидролиз АТФ ATP hydrolysis
552_PEGAS_2019_106_seq1081	85	Сериновая протеаза Serine protease	Предположительно, сигнальная функция Possible signaling function
552_PEGAS_2019_106_seq1112	100	Гипотетический транспортер эффлюкса макролидов Hypothetical macrolide efflux transporter	Предположительно, эффлюкс макролидов Possible macrolide efflux
552_PEGAS_2019_106_seq1113	100	Гипотетический белок Hypothetical protein	Неизвестна Unknown
552_PEGAS_2019_106_seq1114	100	Пиридоксаль-зависимая декарбоксилаза группы I (расщепляет Orn/Lys/Arg и глицин) Group I pyridoxal-dependent decarboxylase (cleaves Orn/Lys/Arg and glycine)	Метаболизм аминокислот Amino acid metabolism

Примечание. *Данные белки кодируются в геномах 10 изолятов: PEGAS_2019_106, 605_PEGAS_2019_373, 607_PEGAS_2019_375, 609_PEGAS_2019_390, 12001, 625_PEGAS_2020_146, ST_1262_2, ST_1262_3, 534_PEGAS_5_1659, 552_PEGAS_2019_106

Note. *These proteins are encoded in the genomes of 10 isolates: PEGAS_2019_106, 605_PEGAS_2019_373, 607_PEGAS_2019_375, 609_PEGAS_2019_390, 12001, 625_PEGAS_2020_146, ST_1262_2, ST_1262_3, 534_PEGAS_5_1659, 552_PEGAS_2019_106

бенностей данной генетической линии можно отметить наличие сателлитного профага *Streptococcus satellite phage Javan359*. Представители CC-1012 имеют уникальный для данной генетической линии бактериоцин. Также изоляты CC-1012 могут иметь особенности синтеза аминокислот и биосинтеза рибофлавина, что может иметь отношение к вирулентности, но данное предположение нуждается в проверке в дополнительных исследованиях.

Обсуждение

С момента введения в национальные календари иммунизации ПКВ13 стали появляться сообщения о росте циркуляции *S. pneumoniae* серогруппы 15, не охватываемой ПКВ13 [16–18]. 15В — один из серотипов, который в настоящее время ассоциируется с относительно высокими показателями летальности [19–22], развитием инвазивных форм, в частности, менингита [23, 24]. По недавно опубли-

Таблица 4. Характеристика штаммов серогруппы 11
Table 4. Characteristics of serogroup 11 strains

Образец Sample	PubMLST / ENA_accession number	Страна Country	Регион Region	Год выделения Isolation year	Серотип Serotype	ST	Возраст пациента, лет Patient's age, years	Диагноз Diagnosis	Источник выделения Source of isolation	Пенициллин Penicillin	Эритромицин Erythromycin	Тетрациклин Tetracycline	Хлорамфеникол Chloramphenicol	Ко-тримоксазол Co-trimoxazole
PEGAS-2019-401	73030 [10, 12]	Россия Russia	Краснодар Krasnodar	2019	11A	1012	61	MNG	CSF	S	S	S	S	S
PEGAS-2019-64	142555 [10, 12]	Россия Russia	Ярославль Yaroslavl	2019	11A	156	66	PN	SP	S	S	R	R	R
PEGAS-2019-113	142568 [10, 12]	Россия Russia	Смоленск Smolensk	2019	11A	1012	57	PN	SP	S	S	S	S	S
PEGAS-2019-344	142586 [10, 12]	Россия Russia	Северск Seversk	2019	11D	62	67	PN	SP	S	S	S	S	S
PEGAS-2019-349	142588 [10, 12]	Россия Russia	Северск Seversk	2019	11A	1012	85	PN	SP	S	S	S	S	S
PEGAS-2020-149	142616 [10, 12]	Россия Russia	Киров Kirov	2020	11A	6191	62	PN	SP	S	S	S	S	R
PEGAS-2020-150	142617 [10, 12]	Россия Russia	Киров Kirov	2020	11A	62	1	PN	SP	S	S	S	S	S
PEGAS-2020-226	142631 [10, 12]	Россия Russia	Тольятти Tolyatti	2020	11A	62	34	PN	SP	S	S	S	S	S
PEGAS-2019-114	142560 [10, 12]	Россия Russia	Москва Moscow	2019	11A	1012	72	PN	SP	S	S	S	S	S
ST_62_27	ERR1788222	Россия Russia	Москва Moscow	2012	11A	62	5	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_62_28	ERR1788215	Россия Russia	Москва Moscow	2014	11A	62	5	PhR	NPS	S	S	S	S	S
ST_1012_3	ERR1788171	Россия Russia	Москва Moscow	2013	11A	1012	3	MNG	CSF	S	S	S	S	S
ST_1012_4	ERR1788140	Россия Russia	Москва Moscow	2011	11A	1012	3	MNG	CSF	S	S	S	S	S
105_Kz	PRJNA1009429	Россия Russia	Казань Kazan	2020	11D	62	4	–	NPS	S	S	S	S	S
25_B	PRJNA1076328	Россия Russia	Санкт-Петербург Saint Petersburg	2021	11A	1050	60	–	BL	S	S	S	S	S
ST_62_3	ERR069801	США USA	Массачусетс Massachusetts	2001	11A	62	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_62_4	ERR069822	США USA	Массачусетс Massachusetts	2001	11A	62	3	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_62_5	ERR065964	США USA	Массачусетс Massachusetts	2001	11A	62	3	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_62_6	ERR069804	США USA	Массачусетс Massachusetts	2001	11A	62	6	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_62_7	ERR065326	США USA	Массачусетс Massachusetts	2004	11A	62	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_62_8	ERR069707	США USA	Массачусетс Massachusetts	2004	11A	62	2	–	NPS	S	S	S	S	S
ST_62_9	ERR069727	США USA	Массачусетс Massachusetts	2004	11A	62	2	–	NPS	S	S	S	S	S

Окончание табл. 4 | End of the Table 4

Образец Sample	PubMLST / ENA_accession number	Страна Country	Регион Region	Год выделения Isolation year	Серотип Serotype	ST	Возраст пациента, лет Patient's age, years	Диагноз Diagnosis	Источник выделения Source of isolation	Пенициллин Penicillin	Эритромицин Erythromycin	Тетрациклин Tetracycline	Хлорамфеникол Chloramphenicol	Ко-тримоксазол Co-trimoxazole
ST_62_10	ERR065310	США USA	Массачусетс Massachusetts	2004	11A	62	–	NPS	S	S	S	S	S	
ST_62_11	ERR124268	США USA	Массачусетс Massachusetts	2007	11A	62	6	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_12	ERR129079	США USA	Массачусетс Massachusetts	2007	11A	62	6	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_13	ERR129211	США USA	Массачусетс Massachusetts	2007	11A	62	6	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_14	ERR129131	США USA	Массачусетс Massachusetts	2007	11A	62	6	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_15	ERR470324	Исландия Iceland	Рейкьявик Reykjavik	2009	11A	62	3	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_16	ERR449847	Исландия Iceland	Рейкьявик Reykjavik	2009	11A	62	65	PN	NA	S	S	NA	NA	
ST_62_20	ERR470201	Исландия Iceland	Рейкьявик Reykjavik	2010	11A	62	11	OM	MEF	S	S	S	S	
ST_62_21	ERR540645	Исландия Iceland	Рейкьявик Reykjavik	2010	11A	62	5	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_22	ERR540483	Исландия Iceland	Рейкьявик Reykjavik	2010	11A	62	60	PN	NA	S	S	S	S	
ST_62_17	ERR470261	Исландия Iceland	Мосфедльсбайр Mosfellsbaer	2009	11A	62	17	OM	MEF	S	S	S	S	
ST_62_18	ERR449827	Исландия Iceland	Мосфедльсбайр Mosfellsbaer	2009	11A	62	42	PN	NA	S	S	S	S	
ST_62_19	ERR470192	Исландия Iceland	Сельфосс Selfoss	2010	11A	62	1	OM	MEF	S	S	S	S	
ST_62_23	ERR755493	Исландия Iceland	Хабнарфьордюр Hafnarfjörður	2014	11A	62	5	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_24	ERR755501	Исландия Iceland	Хабнарфьордюр Hafnarfjörður	2014	11A	62	5	–	NPS	S	S	S	S	
ST_62_26	ERR755548	Исландия Iceland	Коупавогур Kopavogur	2014	11A	62	6	–	NPS	S	S	S	S	

Примечание. MNG — менингит; PN — пневмония; PhR — фарингит; OM — отит среднего уха; CSF — ликвор; BL — кровь; SP — мокрота; NPS — мазок носоглотки; MEF — отделяемое среднего уха; R/S — наличие/отсутствие детерминант резистентности (источник: Прогнозирование устойчивости к противомикробным препаратам в PATRIC и RAST. URL: <https://www.bv-brc.org/job>).

Note. MNG — meningitis; PN — pneumonia; Phr — pharyngitis; OM — otitis media; CSF — cerebrospinal fluid; SP — sputum; NPS — nasopharyngeal smear; MEF — middle ear fluid; R/S — presence/absence of determinants of resistance (source: Prediction of antimicrobial resistance in PATRIC and RAST. URL: <https://www.bv-brc.org/job>).

кованным результатам китайских исследователей, наиболее распространённой циркулирующей среди детей в Китае является 15 серогруппа пневмококков [25]. В России также наблюдается тенденция роста этой серогруппы [5, 6]. По результатам проведённого нами анализа две наиболее распростра-

нённые генетические линии серогруппы 15, циркулирующие в России, — CC-1025 и CC-1262 — часто ассоциируются с инвазивными заболеваниями. Изоляты CC-1025 и CC-1262 представлены серотипами 15B/C и имеют генетические детерминанты, которые могут способствовать лучшей адаптации и

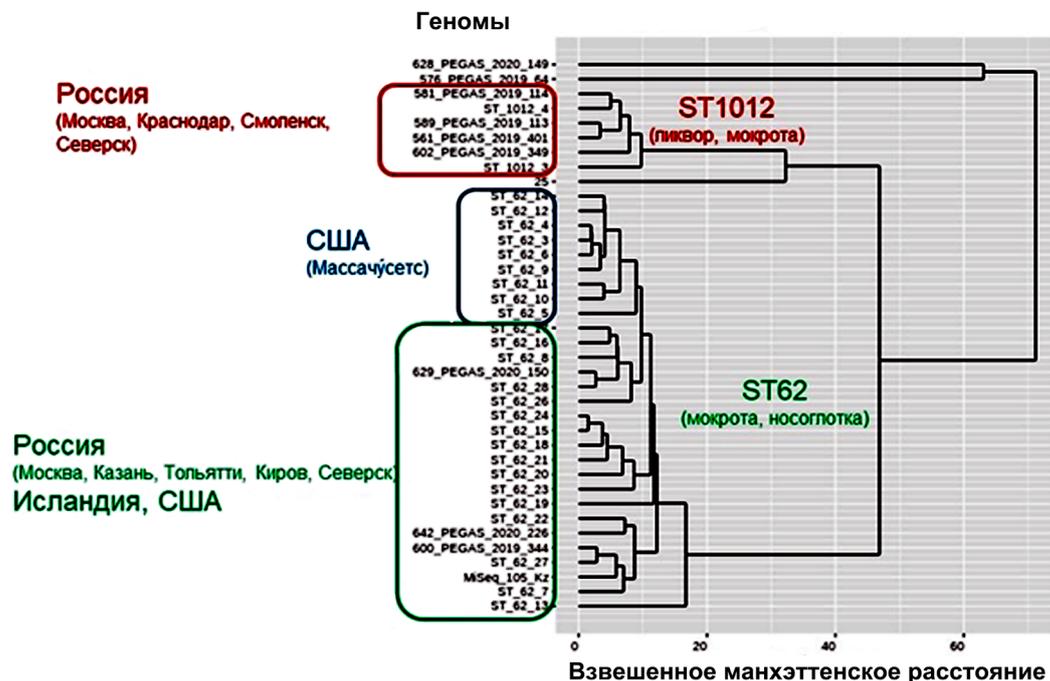


Рис. 4. Дендрограмма, описывающая кластеризацию изолятов *S. pneumoniae* серогруппы 11 по пангеному (наличие/отсутствие и гомология генов) R micropan.

Fig. 4. Dendrogram describing the clustering of *S. pneumoniae* serogroup 11 isolates by pan-genome R micropan analysis (presence/absence and gene homology).

успешности данных генетических линий и потенциально могут ассоциироваться с вирулентностью (табл. 2, 3). В частности, транспортеры олигопептидов, помимо транспорта бактериоцинов и хемокинов, могут быть связаны с регуляцией экспрессии холинсвязывающих белков [26, 27]. Уникальный вариант фруктозоспецифичной PTS также может вносить вклад в селекцию представителей ST-1025 у носителей на фоне вакцинации за счёт энергетических преимуществ. Цинковая металлопротеаза ZmpC специфически расщепляет и активирует матриксную металлопротеиназу-9 человека, которая, в свою очередь, разрушает компоненты внеклеточного матрикса [28]. Все штаммы ST-1262 содержат ген, кодирующий пептид, обуславливающий устойчивость к abortивной фаговой инфекции (табл. 3). В составе сателлитного профага у всех представителей ST-1262 есть ген, кодирующий белок фагового шока, обеспечивающий целостность внутренней мембраны клетки в ответ на экстрацитоплазматические стрессовые условия. Возможно, представители ST-1262 имеют особенности метаболизма аминокислот (табл. 3), но данное предположение нуждается в проверке.

Таким образом, в России циркулируют потенциально вирулентные пневмококки серотипов 15B и 15C. Ранее было установлено, что структурное различие между данными серотипами основано на вариациях короткого tandemного повтора нуклеотидов тимин-аденин в гене O-ацетилтрансферазы

wciZ, обеспечивающих взаимное «переключение» серотипов 15B и 15C [29, 30]. Перекрёстная иммуногенность серотипов 15B/C с образованием устойчивых титров антител была подтверждена в ранее проведённых исследованиях [30, 31]. Таким образом, вакцины, содержащие серотип 15B, потенциально смогут ограничить распространение вирулентных генетических линий, ассоциированных с серотипами 15B/C в популяции пневмококка.

По результатам различных исследований, в настоящее время в мире распространяется серотип 11A [32] — как при пневмококковом носительстве [33], так и при инвазивных заболеваниях [34]. Согласно А.В. Brueggemann и соавт., серотип 11A в большей степени ассоциируется с бессимптомным носительством, чем с инвазивными заболеваниями, что указывает на относительно низкий вирулентный потенциал [35]. Однако некоторые штаммы серотипа 11A, относящиеся к ST-62, способны вызывать инвазивные заболевания с высокой летальностью [36]. Согласно результатам нашего исследования, представители ST-62 содержат в своих геномах локусы, потенциально способные повышать адаптательность и вирулентность микроорганизма: локусы, кодирующие синтез бактериоцинов, транспортеров, в том числе олигопептидов, белков адгезии, флавинредуктазы, факторов защиты от окислительного стресса, регуляторов активации комплемента, регуляторов транскрипции (табл. 5). Наши результаты подтверждаются данными предыдущих

Таблица 5. Уникальные белки представителей генетических линий серогруппы 11
Table 5. Unique proteins of the serogroup 11 genetic lineages representatives

ID последовательности Sequence ID	Гомология с известными белками, % Homology with known proteins, %	Название белка Protein name	Предполагаемая функция Proposed function
СС-62* — 29 изолятов isolates			
GID11_seq178	100	Бактериоцин Bacteriocin	Межвидовая конкуренция Interspecific competition
GID11_seq180	87,5	Транспозаза ISSmu1 Transposase ISSmu1	Компонент профага Prophage component
GID11_seq303	98,8	Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза O6-methylguanine DNA methyltransferase	Репарация ДНК. Поддержание стабильности генома DNA repair. Maintaining the stability of the genome
GID11_seq357	100	L-фукулозо-фосфатальдолаза L-fuculose phosphate aldolase	Метаболизм фукозы Metabolism of fucose
GID11_seq358	99,3	Белок семейства транспортных белков RbsD/FucU RbsD/FucU family transport protein	
GID11_seq359	98,6	Компонент IIA PTS Enzyme IIA component of the phosphotransferase system (PTS)	
GID11_seq363	99,6	Гипотетический белок Hypothetical protein	Неизвестна Unknown
GID11_seq364	99,8	Белок, содержащий домен F5/8 типа C F5/8 type C domain-containing protein	Может действовать как защитный агент. Возможна регуляция активации комплемента (лектиновый путь) It can act as a protective agent. Possibly, regulation of complement activation (lectin pathway)
GID11_seq373	56	Белок, подобный пневмококковому поверхностному белку А Pneumococcal surface protein A-like protein	Адгезин и компонент АТФ-связывающего касетного транспортера, импортирующего ионы марганца. Возможно, что PsaA, как и многие другие факторы вирулентности, выполняет две функции во время инфекции: прямого адгезина и участие в поглощении марганца An adhesive and a component of an ATP-binding cassette conveyor importing manganese ions. It is possible that PsaA, like many other virulence factors, performs two functions during infection: direct adhesion and participation in the absorption of manganese
GID11_seq740	97,7	Гипотетическая хеликаза Hypothetical helicase	Неизвестна Unknown
GID11_seq974	51,8	Компонент АВС-транспортной системы, пермеаза ABC transporter, permease	Транспорт Transport
GID11_seq975	52,7	АВС транспортер, АТФ-связывающая субъединица ABC transporter, ATP-binding subunit	
GID11_seq976	43,3	Регулятор транскрипции, белок семейства ArsR ArsR family transcriptional regulator	
GID11_seq1078	96,9	Хеликазы ДНК или РНК суперсемейства II Superfamily II group DNA or RNA helicases	Возможна регуляция экспрессии Possible regulation of expression
GID11_seq1083	100	Флавиноредуктазаподобный доменсодержащий белок Flavin reductase-like domain-containing protein	Флавиноредуктаза присутствует на поверхности пневмококков. Защита от окислительного стресса, адгезии Flavin reductase is present on the surface of pneumococci. It promotes virulence by protecting against oxidative stress and mediating adhesion
GID11_seq1103	95,5	Регулятор транскрипции BlpS Transcription regulator BlpS	Домен, связывающийся с ДНК The domain binding to DNA
GID11_seq1185	28,8	Компонент АВС-транспортной системы антимикробных пептидов Component of the antimicrobial peptides ABC transport system	Межвидовая конкуренция Interspecific competition

ID последовательности Sequence ID	Гомология с известными белками, % Homology with known proteins, %	Название белка Protein name	Предполагаемая функция Proposed function
GID11_seq1585	28	Белок, содержащий домен HECT HECT domain containing protein	Убиквитин-протеиновые лигазы — утилизация белков Ubiquitin-protein ligases — protein utilization
СС-1012** — 6 изолятов isolates			
GID12_seq99	100	Гуанозинтрифосфат-циклогидролаза Guanosine triphosphate cyclohydrolase	Катализируют раскрытие имидазольного кольца гуанозинтрифосфата. Обязательный этап биосинтеза множества коферментов (рибофлавин и фолат), оснований тРНК The opening of the imidazole ring of guanosine triphosphate is catalyzed. An obligatory stage of biosynthesis of a variety of coenzymes (riboflavin and folate), tRNA bases
GID12_seq198	100	Гипотетический белок эффлюкса макролидов Hypothetical macrolide efflux protein	Предположительно, эффлюкс макролидов Possible macrolide efflux
GID12_seq199	99,8	Гипотетический белок Hypothetical protein	Неизвестна Unknown
GID12_seq200	100	Пиридоксаль-зависимая декарбоксилаза группы I (расщепляет Orn/Lys/Arg и глицин) Group I pyridoxal-dependent decarboxylase (cleaves Orn/Lys/Arg and glycine)	Метаболизм аминокислот Amino acid metabolism
GID12_seq887	98,3	Транспортный белок системы компетентности Competence system transport protein	Система естественной компетентности Natural competence system
GID12_seq1238	87,9	ДНК-связывающий белок сателлитного фага <i>Streptococcus satellite phage Javan359</i> DNA-binding protein of the satellite phage <i>Streptococcus satellite phage Javan359</i>	Компонент профага Prophage component
GID12_seq1240	100	Гипотетический белок сателлитного профага <i>Streptococcus satellite phage Javan735</i> Hypothetical satellite prophage protein <i>Streptococcus satellite phage Javan735</i>	Компонент профага Prophage component
GID12_seq1279	91,4	Аргининосукцинатсинтаза, ArgG Argininosuccinate synthetase, rgG	Биосинтез аминокислот; биосинтез L-аргинина (L-аргинин из L-орнитина и карбамоилфосфата) Amino acid biosynthesis; L-arginine biosynthesis (L-arginine from L-ornithine and carbamoyl phosphate)
GID12_seq1281	98,4	Бактериоцинподобный пептид Bacteriocin-like peptide	

Примечание. | **Note.** *Группа ST62 | The ST62 group: 642_PEGAS_2020_226, MiSeq_105_Kz, ST_62_10, ST_62_11, ST_62_12, ST_62_13, ST_62_14, ST_62_15, ST_62_16, ST_62_17, ST_62_18, ST_62_19, ST_62_20, ST_62_21, ST_62_22, ST_62_23, ST_62_24, ST_62_26, ST_62_27, ST_62_28, ST_62_3, ST_62_4, ST_62_5, ST_62_6, ST_62_7, ST_62_8, ST_62_9, 600_PEGAS_2019_344, 629_

исследований [37]. Так, исследовательской группой М.А. Higgins и соавт. ранее была показана неспособность *S. pneumoniae* расти на фукозе, несмотря на наличие регуляторных и биохимических механизмов метаболизма фукозы [38]. Предполагают, что путь переработки фукозы *S. pneumoniae* играет неметаболическую роль при взаимодействии этой бактерии с человеком-хозяином. Пневмококковый поверхностный адгезин А (PspA) предотвращает активацию как классического, так и альтернативного пути комплемента за счёт своего взаимодействия с компонентом С3b [39]. PspA также взаимодействует с лактоферрином человека, ингибируя его бак-

терицидное действие [39]. Флавинредуктаза присутствует на поверхности пневмококков и способствует вирулентности, защищая от окислительного стресса и опосредуя адгезию, а также обеспечивает защиту от пневмококковой инфекции [40]. С возрастом иммунный ответ на данный белок усиливается [40]. Представители СС-62 содержат и другие гипотетические регуляторы активации комплемента, ABC-транспортеры и регуляторы транскрипции. Возможно, наличие большого числа адаптивных факторов позволило генетической линии ST-62, ассоциированной главным образом с серотипом 11А, широко распространиться по всему миру.

В состав серогруппы 11 входят 6 антигенно различных серотипов (11A–11F), имеющих высокомолекулярные *cps*-локусы. Структурное различие между серотипами обусловлено либо мутациями в гене *wcjE* (проявляются у серотипов 11A и 11E различиями степени β-галактоза-6-О-ацелирования) [41], либо мутацией *N112S* в гене гликозилтрансферазы *wcrL* (проявляется добавлением у серотипа 11D дополнительного углеводного остатка в повторяющуюся единицу углеводной цепи капсулы) [42]. В исследованиях было показано, что вакцины, содержащие серотип 11A, с большой вероятностью будут ограничивать распространение серотипа 11E, но не серотипов 11B, 11C, 11F, а также не 11D (из-за наличия в его капсуле 2 типов структурных единиц углеводной цепи) [43]. Однако все серотипы, кроме 11A мало распространены, и их включение в будущую вакцину пока не является необходимым.

Несомненно, что специфическая профилактика пневмококковыми вакцинами играет огромную роль в снижении инвазивных форм пневмококковых инфекций как среди детей, так и среди взрослого населения, о чём свидетельствуют многочисленные публикации из различных стран, внедривших в национальные календари эту вакцинацию. Но при этом неоспоримым фактом является возросшая распространённость невакцированных серотипов пневмококков, инвазивный потенциал которых ещё требует уточнения и дополнительных исследований. Одним из путей дальнейшего совершенствования специфической профилактики отдельными авторами предлагается разработка новых вакцин с большой валентностью. Но также нужно учитывать, что структурное сходство между капсульными полисахаридами близкородственных серотипов пневмококков может привести к индукции перекрёстно-реагирующих антител против серотипа, не охватываемого ПКВ, что может обеспечивать дополнительный защитный клинический эффект.

Заключение

Вакцинация против инвазивных вариантов пневмококков сыграла важную роль в распространении невакцированных серотипов, а эпидемические процессы, связанные с их ростом, являются следствием и свидетельством эффективности вакцинации. Серотипспецифичная вакцинация приводит к распространению серотипов, не охватываемых вакцинами, часть из них могут проявлять повышенную вирулентность и/или антимикробную устойчивость. В России среди невакцированных серогрупп распространены 15 и 11. В геномах представителей этих серогрупп детерминант антимикробной резистентности не выявлено. Для каждой из распространённых в России генетических линий, ассоциированных с серогруппами 15 и 11, идентифицированы уникальные в пределах изучаемой серогруппы

детерминанты вирулентности, которые могут способствовать успешности данных линий. Учитывая высокий вирулентный потенциал и распространённость, можно прогнозировать повышение эпидемиологической значимости данных генетических линий в России. В перспективные для России вакцины целесообразно включение серотипов 15B и 11A.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Васильев В.В. и др. *Руководство по инфекционным болезням: Книга 2*. СПб.; 2011. Belozеров E.S., Bulan'kov Yu.I., Vasil'ev V.V., et al. *Handbook of Infectious Diseases: Book 2*. St. Petersburg; 2011. EDN: <https://elibrary.ru/zfzlej>
2. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18(11):1191–210. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30310-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30310-4)
3. Daningrat W.O.D., Hafsa A., Ayu I.M., et al. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children under five years of age prior to pneumococcal vaccine introduction in Southeast Asia: A systematic review and meta-analysis (2001–2019). *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2022;55(1):6–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2021.08.002>
4. Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y., et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020;96(1):114914. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914>
5. Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Реннерт В. и др. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Журнал инфектологии*. 2023;15(2):6–13. Sidorenko S.V., Lobzin Yu.V., Rennert V., et al. Changes in the serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after the introduction of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Journal of Infectology*. 2023;15(2):6–13. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13> EDN: <https://elibrary.ru/qjgmmp>
6. Исаева Г.Ш., Баязитова Л.Т., Зарипова А.З. и др. Региональные особенности серотипового состава *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей-бактерионосителей дошкольного возраста в Республике Татарстан. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):26–35. Isaeva G.Sh., Bayazitova L.T., Zaripova A.Z., et al. Regional features of the serotype composition of *Streptococcus pneumoniae* isolated from bacterial carriers of preschool age in the Republic of Tatarstan. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2023;22(3):26–35. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-26-35> EDN: <https://elibrary.ru/avelpt>
7. Исаева Г.Ш., Зарипова А.З., Баязитова Л.Т. и др. Характеристика бактерионосительства *S. pneumoniae* в детской популяции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024;101(1):89–99. Isaeva G.Sh., Zaripova A.Z., Bayazitova L.T., et al. Characteristics of bacterial transmission of *S. pneumoniae* in the pediatric population. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(1):89–99. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-445> EDN: <https://elibrary.ru/wqbjrf>
8. Оганесян А.Н. *Молекулярно-генетическая характеристика Streptococcus pneumoniae и эпидемиологические аспекты*

- пневмококковых менингитов у детей: Автореф. дисс. М.; 2019. Oganessian A.N. *Molecular genetic characteristics of Streptococcus pneumoniae and epidemiological aspects of pneumococcal meningitis in children*. Diss. Moscow; 2019.
9. Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В. и др. Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(4):275–81. Muraviov A.A., Chagarjan A.N., Ivanchik N.V., et al. The prevalence of circulating *S. pneumoniae* serotypes in people older than 18 years: healthy carriers, patients with acute otitis media, community-acquired pneumonia, and invasive pneumococcal infections (epidemiological study «Spectrum»). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(4):275–81. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.4.275-281> EDN: <https://elibrary.ru/oshttr>
 10. Миронов К.О., Корчагин В.И., Михайлова Ю.В. и др. Характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020;97(2):113–8. Mironov K.O., Korchagin V.I., Mikhailova Yu.V. et al. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with invasive pneumococcal infections using high-throughput sequencing. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2020;97(2):113–8. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-113-118> EDN: <https://elibrary.ru/lxmqy>
 11. Ono T., Watanabe M., Hashimoto K., et al. Serotypes and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults and children in a rural area in Japan. *Pathogens*. 2023 21;12(3):493. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12030493>
 12. Миронов К.О., Гапонова И.И., Корчагин В.И. и др. Антигенная и генетическая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(5):512–8. Mironov K.O., Gaponova I.I., Korchagin V.I., et al. Antigenic and genetic characterization of streptococcus pneumoniae strains isolated from patients with invasive and non-invasive pneumococcal infections by using high-throughput sequencing. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(5):512–8. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-144> EDN: <https://elibrary.ru/kvjhkk>
 13. Alcock B.P., Huynh W., Chalil R, et al. CARD 2023: expanded curation, support for machine learning, and resistome prediction at the Comprehensive Antibiotic Resistance Database. *Nucleic Acids Res*. 2023;51(D1):D690–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac920>
 14. Snipen L., Liland K.H. Micropan: an R-package for microbial pan-genomics. *BMC Bioinformatics*. 2015;16:79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-015-0517-0>
 15. Brynildsrud O., Bohlin J., Scheffer L., et al. Rapid scoring of genes in microbial pan-genome-wide association studies with Scoary. *Genome Biol*. 2016;17(1):238. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1108-8>
 16. van der Linden M., Perniciaro S., Imöhl M. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect. Dis*. 2015;15:207. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0941-9>
 17. Sheppard C, Fry N.K., Mushtaq S., et al. Rise of multi-drug-resistant non-vaccine serotype 15A *Streptococcus pneumoniae* in the United Kingdom, 2001 to 2014. *Euro Surveill*. 2016;21(50):30423. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2016.21.50.30423>
 18. Nakano S., Fujisawa T., Ito Y., et al. Spread of meropenem-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A-ST63 clone in Japan, 2012–2014. *Emerg. Infect. Dis*. 2018;24(2):275–83. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2402.171268>
 19. Harboe Z.B., Thomsen R., Riis A., et al. Pneumococcal serotypes and mortality following invasive pneumococcal disease: a population-based cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(5):e1000081. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000081>
 20. Oligbu G., Collins S., Sheppard C.L., et al. Childhood deaths attributable to invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2006–2014. *Clin. Infect. Dis*. 2017;65(2):308–14. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix310>
 21. Stanek R.J., Norton N., Mufson M.A. A 32-year study of the effect of pneumococcal vaccines on invasive *Streptococcus pneumoniae* disease. *Am. J. Med. Sci*. 2016;352(6):563–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.09.002>
 22. van Hoek A.J., Andrews N., Waight P.A., et al. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. *PLoS One*. 2012;7(7):e39150. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039150>
 23. Olarte L., Barson W.J., Barson R.M., et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in US Children. *Clin. Infect. Dis*. 2015;61(5):767–75. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/civ368>
 24. Thigpen M.C., Whitney C.G., Messonnier N.E., et al. Emerging Infections Programs Network. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N. Engl. J. Med*. 2011;364(21):2016–25. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005384>
 25. Shi W., Du Q., Yuan L., et al. Antibiotic resistance and molecular biological characteristics of non-13-valent-pneumococcal conjugate vaccine serogroup 15 *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in China. *Front. Microbiol*. 2022;12:778985. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.778985>
 26. Bruce K.E., Rued B., Tsui H.T., Winkler M.E. The Opp (Ami-ACDEF) oligopeptide transporter mediates resistance of serotype 2 *Streptococcus pneumoniae* D39 to killing by chemokine CXCL10 and other antimicrobial peptides. *J. Bacteriol*. 2018;200(11):e00745-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.00745-17>
 27. Thompson C.D., Bradshaw J., Miller W.S., et al. Oligopeptide transporters of nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* regulate CbpA and PspA expression and reduce complement-mediated clearance. *mBio*. 2023;14(1):e0332522. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.03325-22>
 28. Oggioni M.R., Memmi G., Maggi T., et al. Pneumococcal zinc metalloproteinase ZmpC cleaves human matrix metalloproteinase 9 and is a virulence factor in experimental pneumonia. *Mol. Microbiol*. 2003;49(3):795–805. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03596.x>
 29. van Selm S., van Cann L., Kolkman M.A., et al. Genetic basis for the structural difference between *Streptococcus pneumoniae* serotype 15B and 15C capsular polysaccharides. *Infect. Immun*. 2003;71(11):6192–8. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.71.11.6192-6198.2003>
 30. Spencer B.L., Shenoy A.T., Orihuela C.J., Nahm M.H. The pneumococcal serotype 15C capsule is partially o-acetylated and allows for limited evasion of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-elicited anti-serotype 15B antibodies. *Clin. Vaccine Immunol*. 2017;24(8):e00099-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/CI.111.6192-6198.2003>
 31. Hao L., Kuttel M.M., Ravenscroft N., et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A. *Vaccine*. 2022;40(33):4872–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.041>

32. Abdoli S., Safamanesh S., Khosrojerdi M., Azimian A. Molecular detection and serotyping of *Streptococcus pneumoniae* in children with suspected meningitis in Northeast Iran. *Iran. J. Med. Sci.* 2020;45(2):125–33. DOI: <https://doi.org/10.30476/IJMS.2019.45423>
33. Kellner J.D., Vanderkooi O.G., Macdonald J., et al. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae in children in Calgary, Canada. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008;27(6):526–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181658c5c>
34. Richter S.S., Dohrn C.L., Riahi F., et al. Changing epidemiology of antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 2004–2005. *Clin. Infect. Dis.* 2009;48(3):e23–33. DOI: <https://doi.org/10.1086/595857>
35. Brueggemann A.B., Meats E., Peto T., et al. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J. Infect. Dis.* 2003;187(9):1424–32. DOI: <https://doi.org/10.1086/374624>
36. Sjöström K., Spindler C., Ortvist A., et al. Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin. Infect. Dis.* 2006;42(4):451–9. DOI: <https://doi.org/10.1086/499242>
37. Camilli R., Bonnal R., Del Grosso M., et al. Complete genome sequence of a serotype 11A, ST62 *Streptococcus pneumoniae* invasive isolate. *BMC Microbiol.* 2011;11:25. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-25>
38. Higgins M.A., Suits M.D., Marsters C., Boraston A.B. Structural and functional analysis of fucose-processing enzymes from *Streptococcus pneumoniae*. *J. Mol. Biol.* 2014;426(7):1469–1482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.12.006>
39. Brown J., Hammerschmidt S., Orihuela C., eds. *Streptococcus pneumoniae: molecular mechanisms of host-pathogen interactions*. Elsevier;2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2012-0-00722-3>
40. Morozov G.I., Porat N., Kushnir T., et al. Flavin reductase contributes to pneumococcal virulence by protecting from oxidative stress and mediating adhesion and elicits protection against pneumococcal challenge. *Sci. Rep.* 2018;8(1):314. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18645-8>
41. Calix J.J., Brady A., Du V.Y., et al. Spectrum of pneumococcal serotype 11A variants results from incomplete loss of capsule O-acetylation. *J. Clin. Microbiol.* 2014;52(3):758–65. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02695-13>
42. Oliver M.B., Jones C., Larson T.R., et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 11D has a bispecific glycosyltransferase and expresses two different capsular polysaccharide repeating units. *J. Biol. Chem.* 2013;288(30):21945–54. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.488528>
43. Calix J.J., Nahm M., Zartler E.R. Elucidation of structural and antigenic properties of pneumococcal serotype 11A, 11B, 11C, and 11F polysaccharide capsules. *J. Bacteriol.* 2011;193(19):5271–8. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.05034-11>

Информация об авторах

Исаева Гузель Шавхатовна[✉] — д.м.н., зам. директора Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия; зав. каф. микробиологии им. акад. В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, guisaeva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

Цветкова Ирина Анатольевна — к.б.н., м.н.с. научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия; ассистент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0170-6975>

Никитина Екатерина Валерьевна — к.б.н., н.с. научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9737-9496>

Зарипова Альбина Zufаровна — ассистент каф. микробиологии им. акад. В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия; начальник отдела кадров Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6790-0538>

Баязитова Лира Табрисовна — к.м.н., зав. научно-исследовательской лабораторией микробиологии Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия; доцент каф. микробиологии им. акад. В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2142-7682>

Исаева Регина Алексеевна — врач-эпидемиолог Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия; ординатор Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4366-6315>

Полев Дмитрий Евгеньевич — к.б.н., с.н.с. группы метагеномных исследований отдела эпидемиологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9679-2791>

Саитова Алина Тимуровна — лаборант-исследователь группы метагеномных исследований отдела эпидемиологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5921-0745>

Information about the authors

Guzel Sh. Isaeva[✉] — D. Sci. (Med.), Deputy Director, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia; Head, Department of microbiology named after Academician V.M. Aristovsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

Irina A. Tsvetkova — Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, Research department of medical microbiology and molecular epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; assistant, Department of microbiology, virology and immunology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0170-6975>

Ekaterina V. Nikitina — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Research department of medical microbiology and molecular epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9737-9496>

Albina Z. Zaripova — assistant, Department of microbiology named after Academician V.M. Aristovsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Head, Personnel department, Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6790-0538>

Lira T. Bayazitova — Cand. Sci. (Med.), Head, Research laboratory of microbiology, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia; Associate Professor, Department of microbiology named after Academician V.M. Aristovsky, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2142-7682>

Regina A. Isaeva — epidemiologist, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia; resident, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4366-6315>

Dmitry E. Polev — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Metagenomic research group, Department of epidemiology, Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9679-2791>

Alina T. Saitova — laboratory assistant-researcher, Metagenomic research group, Department of epidemiology, Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5921-0745>

Краева Людмила Александровна — д.м.н., профессор, зав. лаб. медицинской бактериологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Гончаров Никита Евгеньевич — м.н.с. лаб. медицинской бактериологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6097-5091>

Калиногорская Ольга Серафимовна — н.с. научно-исследовательского отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0170-6975>

Гордеева Светлана Александровна — зав. Централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0370-9624>

Сидоренко Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3550-7875>

Вклад авторов: *Исаева Г.Ш.* — концепция и дизайн исследования, написание текста; *Цветкова И.А.* — сбор и обработка материала, написание текста; *Никитина Е.В.* — сбор и обработка материала, редактирование; *Зарипова А.З.* — обработка и анализ материала, статистическая обработка материала; *Баязитова Л.Т.* — организация сбора и обработки материала; *Исаева Р.А., Полев Д.Е., Саитова А.Т., Гончаров Н.Е., Калиногорская О.С., Гордеева С.А.* — сбор и обработка материала; *Краева Л.А.* — организация обработки материала; *Сидоренко С.В.* — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 17.04.2024;
принята к публикации 22.06.2024;
опубликована 29.08.2024

Lyudmila A. Kraeva — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of medical bacteriology, Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9115-3250>

Nikita E. Goncharov — junior researcher, Laboratory of medical bacteriology, Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6097-5091>

Olga S. Kalinogorskaya — researcher, Research department of medical microbiology and molecular epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0170-6975>

Svetlana A. Gordeeva — Head, Centralized bacteriological laboratory, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0370-9624>

Sergey V. Sidorenko — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Research department of medical microbiology and molecular epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3550-7875>

Author contribution: *Isaeva G.Sh.* — concept and design of research, writing text; *Tsvetkova I.A.* — collection and processing of material, writing text; *Nikitina E.V.* — collection and processing of material, editing; *Zaripova A.Z.* — processing and analysis of material, statistical processing of material; *Bayazitova L.T.* — organization of collection and processing of material; *Isaeva R.A., Polev D.E., Saitova A.T., Goncharov N.E., Kalinogorskaya O.S., Gordeeva S.A.* — collection and processing of material; *Kraeva L.A.* — organization of material processing; *Sidorenko S.V.* — concept and design of research, editing. All authors confirm that their authorship meets the ICMJE criteria, made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

The article was submitted 17.04.2024;
accepted for publication 22.06.2024;
published 29.08.2024