



Характеристика бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в детской популяции

Исаева Г.Ш.^{1,2✉}, Зарипова А.З.^{2,3}, Баязитова Л.Т.^{1,2}, Хусаинова Р.М.^{1,2},
Чазова Т.А.¹, Тюпкина О.Ф.¹, Никитина Е.В.⁴, Цветкова И.А.^{4,5}

¹Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия;

²Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

³Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), Казань, Россия;

⁴Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия;

⁵Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель: изучение региональных особенностей бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в детской популяции и характеристика доминирующих серотипов возбудителя.

Материалы и методы. Обследованы 509 здоровых детей, посещающих детские дошкольные учреждения. Исследование мазков из носоглотки на обнаружение *S. pneumoniae* проводили классическим бактериологическим и молекулярно-биологическим методами. Определение серотипа осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Проведено полногеномное секвенирование изолятов серогрупп 15 и 11.

Результаты. Бактерионосительство *S. pneumoniae* в группе здоровых детей выявлено у 207 (40,7%) детей, при этом частота обнаружения *S. pneumoniae* у городских детей, проживающих в Казани, была достоверно выше, чем у сельских детей, и составила 53,4 и 31,1% соответственно ($p < 0,05$). Среди детей, вакцинированных 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ-13), в 57,5% случаев носительства *S. pneumoniae* не наблюдалось. Достоверных различий по степени обсеменённости носоглотки в зависимости от вакцинального статуса не установлено. Анализ серотипового состава указывает на преобладание вакцинных серотипов (57,7%), при этом на долю серотипов, входящих в состав вакцины ПКВ-13, приходится всего 24,7%; доля невакцинных серотипов составила 32,1%; нетипируемых — 10,2%. У невакцинированных детей преобладали вакцинные серотипы, входящие в состав ПКВ-13 и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины (ППСВ-23): серогруппа 6ABCD (вакцинными являются серотипы 6A и 6B; 21%), 11AD (15%), 14 (13%). У вакцинированных детей доминировали серотипы, не входящие в состав действующих вакцин: 15AF (17,4%), 23A (19,2%), а также 11AD (19,6%; 11A входит в ППСВ-23). Изолят 27_Kz (серотип 15C) относился к одному из наиболее распространённых сиквенс-типов ST1025. Изолят 105_Kz (серотип 11D) относился к другому распространённому сиквенс-типу ST62.

Выводы. В целях совершенствования эпидемиологического надзора необходимо внедрение мониторинга за циркулирующими клональными комплексами доминирующих серогрупп пневмококков и проведение анализа генетических детерминант антибиотикорезистентности и вирулентности в зависимости от сиквенс-типа.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, бактерионосительство, серотипы, сиквенс-типы

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (протокол № 1 от 12.03.2020).

Благодарность. Авторы искренне признательны коллегам из группы метагеномных исследований отдела эпидемиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Д.Е. Полев и др.) за помощь в секвенировании выбранных репрезентативных изолятов.

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., Зарипова А.З., Баязитова Л.Т., Хусаинова Р.М., Чазова Т.А., Тюпкина О.Ф., Никитина Е.В., Цветкова И.А. Характеристика бактерионосительства *Streptococcus pneumoniae* в детской популяции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(1):89–99.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-445>

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

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-445>

Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* carriage in the pediatric population

Guzel Sh. Isaeva^{1,2}, Albina Z. Zaripova^{2,3}, Lira T. Bayazitova^{1,2}, Ralina M. Khusainova^{1,2}, Tatiana A. Chazova¹, Olga F. Tyupkina¹, Ekaterina V. Nikitina⁴, Irina A. Tsvetkova^{4,5}

¹Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

⁴Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;

⁵St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective: to investigate the regional peculiarities of *Streptococcus pneumoniae* carriage in the pediatric population and characterize the dominant serotypes of the pathogen.

Materials and methods. The clinical study group consisted of 509 healthy children attending preschool institutions. Examination of nasopharyngeal samples for the detection of *S. pneumoniae* was carried out by classical bacteriological and molecular biological methods. The serotype was determined by real-time PCR. Genome-wide sequencing of the serogroups 15 and 11 isolates and bioinformatic analysis were performed.

Results. The *S. pneumoniae* bacterial carriers in the group of healthy children was detected in 207 children (40.7%), while the frequency of detection of *S. pneumoniae* in urban children living in Kazan was significantly higher than in children living in rural area and amounted to 53.4 and 31.1%, respectively ($p < 0.05$). Among children vaccinated with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13), *S. pneumoniae* carriers were not detected in 57.5% of cases. There were no significant differences in the degree of nasopharyngeal contamination depending on the vaccination status. Analysis of the serotype composition indicates the predominance of vaccine serotypes (57.7%), while the share of serotypes included in the PCV-13 vaccine accounts for only 24.7%, the share of non-vaccine serotypes was 32.1%, untyped — 10.2%. In unvaccinated children, vaccine serotypes that are part of the PCV-13 and 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine prevailed (PPSV-23): 6ABCD (21%), 11 AD (15%), 14 (13%). In vaccinated children, serotypes not included in the active vaccines dominated: 15AF (17.4%), 23A (19.2%), as well as 11AD (19.6%) (11A is included in PPSV-23). The 27 Kz isolate (serotype 15C) belonged to one of the most common sequence types ST1025. The 105_Kz isolate (serotype 11D) belonged to another common sequence type ST 62.

Conclusion. In order to improve epidemiological surveillance of pneumococcal infection, it is necessary to introduce the monitoring of circulating clonal complexes of dominant *S. pneumoniae* serogroups and analyze the genetic determinants of antibiotic resistance and virulence depending on the sequence type.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, bacterial carrier, serotypes, sequence types

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology (protocol No. 1, March 12, 2020).

Acknowledgments. The authors are sincerely grateful to colleagues from the metagenomic research group of the Epidemiology Department of the Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology (D.E. Polev et al.) for their assistance in sequencing the selected representative isolates.

Funding source. The study was conducted under the grant "Sapiens (Scientific assessment of pneumococcal infection epidemiology networks)". 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., Zaripova A.Z., Bayazitova L.T., Khusainova R.M., Chazova T.A., Tyupkina O.F., Nikitina E.V., Tsvetkova I.A. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* carriage 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://www.elibrary.ru/wqbjrf>

Введение

Среди бактериальных респираторных патогенов одно из ведущих мест принадлежит *Streptococcus pneumoniae*. Инфекции, вызываемые данным микроорганизмом, продолжают сохранять свою актуальность, при этом дети младшего возраста и пожилые люди относятся к группе высокого риска [1]. В соответствии со структурой капсульного полисахарида на сегодняшний день выявлено 100 серотипов *S. pneumoniae* [2]. Широкое применение молекулярно-генетических методов позволяет проводить дальнейшую дифференциацию пневмококков по клонам и сиквенс-типам. Спектр доминирующих серотипов может зависеть от возраста обследуемых и географического региона, хотя для различных стран выявляются сходные закономерности распределения. По данным многоцентровых исследований, более 80% случаев инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) во всех возрастных группах приходится на долю приблизительно 20 серотипов, при этом 13 из наиболее часто встречающихся серотипов ответственны за 70–75% случаев ИПИ у детей [3].

В состав пневмококковых вакцин включаются наиболее актуальные серотипы, которые ассоциируются с ИПИ. После введения специфической профилактики пневмококковой инфекции в национальные программы иммунизации детей наблюдается увеличение иммунной прослойки не только среди детского населения, но и среди взрослых. В рамках исследовательского проекта по оценке смены и распространения серотипов возбудителя пневмококковой инфекции были проанализированы данные из 44 пунктов эпиднадзора (Европы, Северной Америки, Африки, Латинской Америки, Азии и Океании) для изучения непосредственного и опосредованного влияния планового использования детских программ вакцинации 10- и 13-валентными пневмококковыми конъюгированными вакцинами (ПКВ-10 и ПКВ-13) в отношении заболеваемости ИПИ. Установлено, что проведение плановой иммунизации детей ПКВ привело к снижению на 85% ИПИ среди детей и взрослых всех возрастов через 6 лет после внедрения вакцины [3].

Несмотря на несомненные достижения вакцинопрофилактики, к которым можно отнести снижение ИПИ во всех возрастных группах вакцинированных и невакцинированных лиц, есть данные об увеличении частоты колонизации носоглотки невакцинированными и нетипируемыми, в том числе инкапсулированными штаммами пневмококков. Многочисленные исследования эффективности ПКВ-13 в различных регионах показали, что применение этой вакцины может не только снизить заболеваемость пневмококковой инфекцией, но и вызвать изменения в серотиповом составе циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* [4, 5].

Одним из приоритетных направлений контроля за пневмококковой инфекцией является проведение научных исследований по изучению непосредственного и опосредованного влияния вакцинации на результаты заболеваемости и носительства после введения на различных территориях ПКВ детскому населению.

Целью нашего исследования стало изучение региональных особенностей бактерионосительства *S. pneumoniae* в детской популяции и характеристика доминирующих серотипов возбудителя.

Материалы и методы

В рамках регионального мониторинга на территории Республики Татарстан в 2020–2022 гг. были обследованы 509 детей в возрасте от 3 лет до 5 лет 11 мес 29 дней в соответствии с критериями включения (приемлемый возраст, подписание родителями или законными представителями формы добровольного информированного согласия). Исследования были одобрены Локальным этическим комитетом КНИИЭМ (протокол № 1 от 12.03.2020). В группу здоровых детей ($n = 509$) были включены организованные дети, посещающие детские дошкольные учреждения г. Казани ($n = 204$) и п.г.т. Высокая Гора ($n = 305$), при отсутствии признаков острого респираторного заболевания. Вакцинальный статус детей изучали по картам развития ребёнка.

Материалом для исследования являлись мазки из носоглотки. Для сбора и транспортировки биоматериала использовали систему сбора и транспортировки жидкостей «ESwab» («Coran»). *S. pneumoniae* определяли бактериологическим и молекулярно-биологическим методами. Культивирование было выполнено на колумбийском агаре СНА с 5% дефибрированной овечьей кровью («Sredoff»). Чашки Петри инкубировали 18–24 ч при 37°C в атмосфере с 5% содержанием CO₂. Идентификацию *S. pneumoniae* проводили по морфологическим (грамположительные диплококки), культуральным (колонии S-формы с альфа-гемолизом), биохимическим свойствам (тест на каталазу, чувствительность к оптохину и солям желчи) в соответствии с методическими рекомендациями¹.

ДНК из чистых культур *S. pneumoniae* выделяли с помощью набора «AmpliSens DNA-Sorb-B Nucleic Acid Extraction Kit» («InterLabService»). Типирование полученных образцов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в два этапа. Первый этап — выявление маркерных генов

¹ Методические рекомендации МР 4.2. 0114-16 «Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ).

S. pneumoniae *lytA* и *cpsA*; второй этап — определение серотипа методом ПЦР в реальном времени с использованием меченных флуоресцентными метками олигонуклеотидов и праймеров в соответствии с рекомендациями CDC²: 6A/B/C/D, 9A/V, 23F, 19F, 18A/B/C/F, 15A/F, 19A, 3, 12F/A/B/44/46, 7A/F, 4, 5 11A/D, 16F, 9L/N, 14, 1, 2, 22A/F, 23 A, 33A/33F/37. Изоляты *S. pneumoniae*, которые не были отнесены к изучаемым группам, были обозначены как нетипируемые.

Для 2 изолятов *S. pneumoniae*, серотиповая принадлежность которых была определена методом ПЦР как 15AF и 11AD, выполнено полногеномное секвенирование (WGS). При этом анализ генома первого изолята показал его принадлежность к серотипу 15C (*Streptococcus pneumoniae* 105_Kz CP125291), а второго изолята — к серотипу 11D (*Streptococcus pneumoniae* 105_Kz CP125291). Данные загружены в GenBank (BioProject PRJNA971376 (NZ_CP126249.1) и PRJNA1009429). Выбор серотипов для секвенирования объясняется существенным распространением пневмококков серогрупп 15 и 11 на фоне вакцинации, при этом только серотипы 11A, 15A и 15C включены в новую ПКВ-20 («Pfizer») [6], серотипы 11A и 15B — в состав ПБ23.

Для WGS ДНК из чистых культур *S. pneumoniae* выделяли при помощи набора «QIAamp DNA Mini Kit» («Qiagen»). WGS выполняли на платформах «DNBSEQ-G50» («MGI») и «GridION» («Oxford Nanopore Technologies»). Библиотеки для WGS готовили при помощи наборов «MGIEasy Fast FS DNA Library Prep Set» («MGI»), «Native Barcoding Expansion» и «Ligation Sequencing Kit» («Oxford Nanopore Technologies») соответственно. Медиана длины фрагментов библиотеки составила 430 bp (идентифицировано с помощью системы капиллярного гель-электрофореза «QIAxcel Advanced System»). Секвенирование с получением парно-концевых прочтений выполняли на платформе «DNBSEQ-G50» («MGI») с использованием набора «DNBSEQ-G50RS» (FCL PE150/FCS PE150).

Качество полученных нуклеотидных последовательностей оценивали с помощью программы «FastQC v. 0.11.8» («Babraham 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» [7], для гибридной сборки — «Unicycler v. 0.4.7» [8]. Финальная оценка качества была выполнена с помощью программы «Quast v. 5.0.2» [9]. Опреде-

ление сиквенс-типа по схеме MLST-типирования (Multilocus sequence typing) было выполнено с помощью программы «MLST v. 2.0»³ [10]. Геномы были аннотированы с помощью сервера RAST (Rapid Annotations using Subsystems Technology) [11]. Для идентификации генов и мутаций, ассоциирующихся с устойчивостью к антибиотикам, использовали базу данных CARD [12]. Поиск последовательностей профагов в геномах изучаемых изолятов выполняли с помощью онлайн-сервиса Phaster [13], поиск островков патогенности в геномах — с помощью онлайн-сервиса «IslandViewer v. 4» [14].

Полученные в процессе исследования результаты обрабатывали с помощью программной системы «Statistica for Windows v. 6.0». Критерием статистической достоверности получаемых данных считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Бактерионосительство *S. pneumoniae* в группе здоровых детей выявлено у 207 (40,7%) детей, при этом частота обнаружения *S. pneumoniae* у детей, проживающих в Казани, была достоверно выше, чем у детей, проживающих в сельской местности, — 53,4 и 31,1% соответственно ($p < 0,05$). При изучении вакцинального статуса по картам развития ребёнка установлено, что из 509 здоровых детей 315 человек было вакцинировано ПКВ-13 (табл. 1). Из 207 носителей *S. pneumoniae* было вакцинировано 134 ребёнка, при этом полный курс вакцинации прошли 43 ребёнка, получили 2 дозы — 47 и только 1 дозу — 44.

По данным Республиканского центра иммунопрофилактики, вакцинация детского населения против пневмококковой инфекции проводится в Республике Татарстан согласно национальному календарю профилактических прививок с 2014 г. Для вакцинации используется пневмококковая вакцина ПКВ-13 в соответствии со схемой, которая включает проведение вакцинации в 2, 4, 5 мес и ревакцинации в 15 мес. По состоянию на 01.01.2021 среди детей в возрасте 0–7 лет 82% детей были привиты 1–3 дозами вакцины, при этом доля прошедших полный курс вакцинации и ревакцинации составила 60,4%.

Среди вакцинированных детей в большинстве случаев (57,5%) носительства *S. pneumoniae* не наблюдалось. Только у 20,7% детей, прошедших полный курс вакцинации, выявлено бактерионосительство *S. pneumoniae* ($p < 0,01$). Таким образом, в большинстве случаев бактерионосителями являлись невакцинированные или не прошедшие полный курс вакцинации дети.

При изучении степени обсеменённости носоглотки *S. pneumoniae* установлено, что низкая об-

² Table 1: List of oligonucleotide primers used in 41 conventional multiplex* PCR assays for pneumococcal serotype deduction of 70 serotypes. URL: <http://www.cdc.gov/streplab/downloads/per-oligonucleotide-primers.pdf>

³ Center for Genomic Epidemiology. URL: <http://www.cbs.dtu.dk/services/MLST>

Таблица 1. Частота бактерионосительства *S. pneumoniae* у вакцинированных здоровых детей, *n* (%)
Table 1. The frequency of *S. pneumoniae* bacterial carriage in vaccinated healthy children, *n* (%)

Вакцинация Vaccination	Число вакцинированных детей Number of vaccinated children	Число детей без носительства <i>S. pneumoniae</i> Number of children who are not <i>S. pneumoniae</i> carriers	Число детей — бактерионосителей <i>S. pneumoniae</i> Number of the <i>S. pneumoniae</i> carrier children
V1	108	64 (59,3%)	44 (40,7%)*
V2	115	68 (59,2%)	47 (40,8%)*
V3	92	49 (53,3%)	43 (46,7%)
Всего Total	315	181 (57,4%)	134 (42,5%)*

Примечание. **p* < 0,01 по сравнению с группой без носительства.
Note. **p* < 0.01 compared to the non-carrier group.

семенённость (10^1 – 10^2 КОЕ/тампон) наблюдалась в 62 (30%) случаях, умеренная (10^3 – 10^4 КОЕ/тампон) — в 113 (54,6%), высокая (10^5 – 10^6 КОЕ/тампон) — в 32 (15,4%). При этом в группах детей-бактерионосителей — как вакцинированных, так и невакцинированных — преобладала умеренная степень обсеменённости, достоверных различий по степени обсеменённости в зависимости от вакцинации ПКВ-13 не установлено (**табл. 2**).

Нами был изучен серотиповой состав штаммов пневмококков, выделенных от здоровых детей, и проанализирован в зависимости от вакцинального статуса бактерионосителя (**табл. 3**).

Общее число идентифицированных серотипов изолятов *S. pneumoniae*, выделенных из мазков из носоглотки, превысило число выделенных культур, что указывает на микст-колонизацию несколькими серотипами (от 2 до 4), при этом в большинстве случаев смешанная колонизация чаще наблюдалась у вакцинированных детей. Данный феномен также был отмечен другими исследователями [15].

Результаты анализа серотипового состава указывают на низкий охват циркулирующих среди детей-носителей серотипов применяемыми на территории России пневмококковыми вакцинами, при этом в ходе исследования нам не удалось дифференцировать отдельные серотипы в составе не-

которых серогрупп. Полученные результаты можно оценивать как ориентировочные и требующие дальнейшей расшифровки. Доля серотипов, входящих в состав вакцины ПКВ-13, составила 24,7%, а на долю вакцинных серотипов 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ-23), не применяющейся для вакцинации детей, — 33%. Доля невакцинных серотипов составила 32,1%, нетипируемых — 10,2%. Анализ серотипового состава в зависимости от вакцинального статуса ребёнка показал значительные отличия в частоте распространения серотипов. У невакцинированных детей преобладали серотипы, относящиеся к вакцинным, — 6ABCD (21%), 11AD (15%), 14 (13%), хотя в ряде серогрупп нам не удалось дифференцировать вакцинные и невакцинные серотипы. У вакцинированных детей доминировали 15AF (17,4%), 23A (19,2%), т.е. серотипы, не входящие в состав действующих вакцин, и 11AD (19,6%) — часть серогруппы, представитель которой (11A) входит в состав ППСВ-23, крайне редко используемой для профилактики пневмококковой инфекции у детей.

Из изолятов, ассоциирующихся с наиболее распространёнными среди детей-носителей серогруппами 15 и 11, не входящими в применяемую вакцину ПКВ-13, были выбраны для секвенирования по одному репрезентативному изоляту (**табл. 4**). Изолят

Таблица 2. Степень обсеменённости носоглотки *S. pneumoniae* в зависимости от вакцинации ПКВ-13, *n* (%)
Table 2. The degree of *S. pneumoniae* contamination of the nasopharynx depending on vaccination by PCV-13, *n* (%)

Степень обсеменённости The degree of contamination	Число детей — носителей <i>S. pneumoniae</i> Number of <i>S. pneumoniae</i> carrier children	Число случаев носительства <i>S. pneumoniae</i> у вакцинированных детей The number of cases of <i>S. pneumoniae</i> carriage in vaccinated children	Число случаев носительства <i>S. pneumoniae</i> у невакцинированных детей Number of cases of <i>S. pneumoniae</i> carriage in unvaccinated children	<i>p</i>
Низкая Low	62 (30%)	35 (26,2%)	27 (43,5%)	0,152
Умеренная Medium	113 (54,6%)	78 (58,2%)	35 (47,1)	< 0,01
Высокая High	32 (15,4%)	21 (15,6%)	11 (34,4%)	0,013
Всего Total	207	134 (64,7%)	73 (35,3%)	< 0,01

Таблица 3. Серотиповой состав *S. pneumoniae*, выделенных от здоровых детей-бактерионосителей в зависимости от вакцинального статуса, *n* (%)**Table 3.** Serotype composition of *S. pneumoniae* isolated from healthy bacterial carrier children depending on the vaccination status, *n* (%)

Вакцина Vaccine	Идентифицированные серотипы Identified serotypes	Всего вакциниро- ванные и невакци- нированные All vaccinated and unvaccinated	Невакцинирован- ные ПКВ-13 Unvaccinated with PCV-13	Вакцинированные ПКВ-13 Vaccinated with PCV-13	<i>p</i>
	4	0	0	0	–
	6ABCD (в составе ПКВ-13 только 6A и 6B)* 6ABCD (only 6A and 6B are included in PCV-13)*	48	21 (43,75%)	27 (56,25%)	0,223
	9AV (в составе ПКВ-13 только 9V)* 9AV (only 9V is included in PCV-13)*	0	0	0	–
	14	20	13 (65%)	7 (35%)	0,061
ПКВ-13 Вакцинные серотипы PCV-13 vaccine serotypes	18ABCF (в составе ПКВ-13 только 18C)* 18ABCF (only 18C is included in PCV-13)*	4	0	4	–
	19F	1	0	1	–
	23F	0	0	0	–
	1	1	0	1	–
	5	0	0	0	–
	7AF (в составе ПКВ-13 только 7F)* 7AF (only 7F is included in PCV-13)*	0	0	0	–
	3	6	1 (16,67%)	5 (83,33%)	0,021
	19A	0	0	0	–
	2	1	1	0	–
	8	0	0	0	–
	9LN (в составе ППСВ-23 только 9N)* 9LN (only 9N is included in PPSV-23)*	28	11 (39,29%)	17 (60,71%)	0,112
	10A	0	0	0	–
ППСВ-23 Вакцинные серотипы PPSV-23 Vaccine serotypes	11AD (в составе ППСВ-23 только 11A)* 11AD (only 11A is included in PPSV-23)*	59	15 (25,42%)	44 (74,58%)	0,214
	12F	3	0	3	–
	15BC (в составе ППСВ-23 только 15B)* 15BC (only 15B is included in PPSV-23)*	0	0	0	–
	17F	0	0	0	–
	22F	11	4 (36,36%)	7 (63,64%)	0,211
	33F	5	0	5	–
	12AF (только 12F — в составе ППСВ-23)* 12AF (only 12F is included in PPSV-23)*	0	0	0	–
Невакцинные серотипы Non-vaccine serotypes	15AF	49	10 (20,41%)	39 (79,59%)	0,213
	16F	1	0	1	–
	23A	54	11 (20,37%)	43 (79,63%)	0,213
Нетипируемые серотипы Untyped serotypes	–	33	13 (39,39%)	20 (60,61%)	0,087
Итого Total		324	100 (30,86%)	224 (69,14%)	0,216

Примечание. *Серотипы некоторых серогрупп не были дифференцированы методом ПЦР в реальном времени.**Note.** *Serotypes of some serogroups were not differentiated by real-time PCR.

Таблица 4. Характеристика геномов изолятов серотипов 15C и 11D, полученных из мазка из носоглотки детей с установленным носительством *S. pneumoniae*

Table 4. Characteristics of genomes of serotypes 15C and 11D isolates obtained from nasopharyngeal swabs of children with identified *S. pneumoniae* carriage

Образец Sample	Номер в Genbank Genbank accession number	Год выделения Year of isolation	Серотип Serotype	Сиквенс-тип Sequence type	Возраст па- циента, лет Patient's age, years	PEN	ERY	TET	CHL	TXT
27_Kz	NZ_CP126249.1	2020	15C	1025	3	S	S	S	S	R
105_Kz	PRJNA1009429	2020	11D	62	4	S	S	S	S	S

Примечание. PEN — пенициллин; ERY — эритромицин; TET — тетрациклин; CHL — хлорамфеникол; TXT — ко-тримоксазол; R — наличие, S — отсутствие детерминант резистентности.

Источник: Прогнозирование устойчивости к противомикробным препаратам в PATRIC и RAST. URL: <https://www.bv-brc.org/job>

Note. PEN — penicillin; ERY — erythromycin; TET — tetracycline; CHL — chloramphenicol; TXT — co-trimoxazole; R — presence, S — absence of resistance determinants.

Source: Prediction of antimicrobial resistance in PATRIC and RAST. URL: <https://www.bv-brc.org/job>

27_Kz (серотип 15C) принадлежал к сиквенс-типу ST1025. Геном изолята 27_Kz содержал один интактный профаг (*Streptococcus* phage SpSL1, NC_027396(23), 39,7 т.п.н.) и остатки 3 профагов. В геноме 27_Kz присутствовали компоненты фосфотрансферазных систем различной специфичности (галактозо-специфичной, маннитол-специфичной, бета-глюкозидазо-специфичной, целлобиозо-специфичной); гены сортаз; ген IgA1-протеазы; гены синтеза лантионин-содержащего бактериоцина LanM; гены синтеза аспарагина; локус *riaABCD* (кодирующий транспортёры ионов железа); гены ABC-транспортёров различной специфичности (аминокислоты, полиамины, ионы металлов). Варианты системы рестрикции-модификации I типа (типы S-субъединиц специфичности) изолята 27_Kz ассоциировались с патогенностью (на основании аннотации в «IslandViewer v. 4»). Наличие детерминант резистентности к антибиотикам разных классов было предсказано с использованием RAST-онлайн-сервера. В геноме 27_Kz был идентифицирован ассоциированный с резистентностью к триметоприму вариант гена дигидрофолат редуктазы *folA* (табл. 4).

Изолят 105_Kz (серотип 11D) принадлежал к ST62. В геноме изолята 105_Kz присутствовали остатки 4 профагов и мобильный генетический элемент Tn5252, содержащий локус синтеза лантибиотиков. Геном изолята 105_Kz также содержал компоненты фосфотрансферазных систем различной специфичности, гены сортаз, ген IgA1-протеазы, локус *riaABCD*, гены ABC-транспортёров различной специфичности (аминокислоты, полиамины, ионы металлов). Изолят 105_Kz отличался наличием гена цитозин-ДНК-метилтрансферазы (большинство генетических линий *S. pneumoniae* содержат аденин-ДНК-метилтрансферазы). Наличие малораспространённой среди *S. pneumoniae* цитозин-специфичной метилтрансферазы может объяснять отсутствие интактных профагов в гено-

ме данного штамма, а также может быть связано с генетической стабилизацией и распространением ST62. Кроме того, изолят 105_Kz имеет АТФ-синтазы V (не F-типа) и может иметь особенности энергетического метаболизма.

Таким образом, на фоне вакцинации в России происходит распространение серогрупп 15 и 11 у детей — носителей *S. pneumoniae*, представители которых могут ассоциироваться с генетическими линиями с потенциально повышенной вирулентностью или другими адаптивными изменениями, обеспечивающими стабилизацию и успешное распространение данных клонов.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показывают, что вакцинация ПКВ-13 полностью не исключает явления бактерионосительства среди детей дошкольного возраста, но при этом дети, прошедшие полный курс вакцинации и ревакцинации, имеют достоверно более низкие показатели частоты бактерионосительства по сравнению с группой детей, не прошедших вакцинацию либо её полный курс. Нами не выявлено влияния вакцинации на степень обсеменённости носоглотки пневмококками у здоровых детей-бактерионосителей. Возможно, на степень колонизации оказывают воздействие другие факторы, связанные с иммунологическими особенностями макроорганизма, вирулентностью возбудителя или факторами окружающей среды, что, несомненно, требует проведения дальнейших исследований.

В нашей работе установлена корреляция между частотой бактерионосительства и средой проживания ребёнка: у городских детей частота колонизации носоглотки *S. pneumoniae* была достоверно выше, чем у детей, проживающих в сельской местности, что можно объяснить большими контактами в городской среде. Эти данные должны быть учтены при планировании региональных мониторин-

говых исследований за циркуляцией *S. pneumoniae* среди разных групп детского населения. Мониторинговые исследования, проводимые в различных странах, указывают на существование общих закономерностей в распределении серотипового состава *S. pneumoniae* после введения плановой иммунизации. Так, в Португалии ПКВ-13 стала доступна с 2010 г., после десятилетия использования ПКВ-7. S. Felix и соавт. оценивали изменения в распределении серотипов и чувствительности к противомикробным препаратам пневмококков, переносимых детьми, проживающих в двух регионах Португалии (одном городском и одном сельском), за 3 эпидемиологических периода: до введения ПКВ-13 (2009–2010), ранний ПКВ-13-период (2011–2012) и поздний ПКВ-13-период (2015–2016) [16]. Изучали образцы из носоглотки ($n = 4232$), полученные от детей в возрасте 0–6 лет, посещающих центры дневного ухода. Уровень иммунизации ПКВ-13 был очень высоким в обоих регионах ($> 75\%$). Носительство пневмококка оставалось стабильно высоким: 62,1, 62,4 и 61,6% в изучаемые периоды соответственно ($p = 0,909$) в городском регионе и 59,8, 62,8, 59,5% ($p = 0,543$) в сельском регионе. При этом носительство серотипов, входящих в состав ПКВ-13, снизилось как в городах (16,4, 7,3 и 1,6%; $p < 0,001$), так и в сельских районах (13,2, 7,8 и 1,9%; $p < 0,001$). Это снижение было в основном связано с серотипом 19A (14,1, 4,4 и 1,3% в городском регионе и 11,1, 3,6 и 0,8% в сельском регионе; $p < 0,001$), в то время как серотипы 11D, 15A/B/C, 16F, 21, 22F, 23A/B, 24F, 35F и нетипизируемые варианты были наиболее распространены в поздних стадиях иммунизации ПКВ-13 [16].

Мониторинг серотипового состава циркулирующих пневмококков позволил в нашем исследовании выявить некоторые тенденции в структуре доминирующих серотипов в зависимости от вакцинального статуса детей. Так, нами установлено, что, несмотря на преобладание вакцинных серотипов, доля вариантов *S. pneumoniae*, входящих в состав ПКВ-13, имеет тенденцию к снижению и замещению на серотипы, не входящие в её состав. Процессы замещения серотипов мы наблюдали в обеих группах, но с различной интенсивностью. В группах вакцинированных детей отмечено большее генетическое разнообразие с преобладанием невакцинных серотипов (15AF — 17,4%; 23A — 19,2%), тогда как в группе невакцинированных детей их доля ниже (15AF — 10%; 23A — 11%).

О процессах замещения вакцинных серотипов на невакцинные исследователи стали сообщать вскоре после начала внедрения в различных странах массовой иммунизации ПКВ. После введения в плановую иммунизацию ПКВ-7 в США в 2003–2005 гг. появились сообщения о глубоких изменениях в распределении серотипов, колонизирующих

носоглотку детей, при этом некоторые из невакцинных серотипов приобретают наибольшее распространение и становятся всё более агрессивными за счёт антибиотикорезистентности [17, 18].

С момента внедрения ПКВ-13 исследователи из стран, включивших эту вакцину в свои национальные программы иммунизации, стали сообщать об увеличении числа случаев инфицирования *S. pneumoniae* серогруппы 15, которая не охватывается данной вакциной [19–21]. Пневмококки этой серогруппы вызывали вспышки и смертельные случаи среди детей [22, 23].

В Китае в результате непрерывного мониторинга в Пекинской детской больнице, частично отражающего распространённость *S. pneumoniae* у китайских детей за период исследования, циркуляция пневмококков серогруппы 15 среди детского населения составила 6,12%. После введения ПКВ-13 в Китае в мае 2017 г. показатели выделения *S. pneumoniae* серогруппы 15 в 2018 и 2019 гг. составили 7,41 и 10,53% соответственно, демонстрируя тенденцию к росту [24]. Китайские исследователи обнаружили, что штаммы *S. pneumoniae* серогруппы 15 проявляют хорошую чувствительность к распространённым антибиотикам, однако наиболее распространённый клональный комплекс (СС) СС3397 был в 100% случаев устойчив к пенициллину, на основании чего было сделано предположение о влиянии антибиотиков на изменение доминирующих СС [24]. Во многих исследованиях ранее сообщалось о явлениях клонального сдвига в других серотипах, например, СС271 заменил СС983 среди штаммов серотипа 19F [25], ST81 заменил ST342 среди изолятов пневмококка серотипа 23F [26], СС320 заменил СС230 в штаммах 19A [27], СС876 заменил СС875 в штаммах серотипа 14 [28]. Эти примеры явлений клонального сдвига у одного серотипа могут быть вызваны селекционным действием антибиотиков, согласно которому сиквенс-типы, экспрессирующие высокую устойчивость к антибиотикам, заменяют сиквенс-типы с меньшей резистентностью. Для подтверждения данной теории необходимы длительные эпидемиологические исследования антибиотикорезистентности штаммов *S. pneumoniae* среди различных серотипов, в том числе серогруппы 15.

За период наших наблюдений с 2016 г. мы также отмечаем тенденцию роста распространённости серотипов серогруппы 15: доля серотипов 15AF в 2016–2019 и 2020–2021 гг. выросла с 2,4 до 7,0%, при этом в группе вакцинированных детей в 2021 г. она составила 17,4%, для части серогруппы 15BC также отмечается динамика роста с 2,4% в 2016 г. до 3,9% в 2019 г. [29]. Как известно, серотипы 15B, 15A и 15C серогруппы 15 являются одними из наиболее распространённых серотипов *S. pneumoniae*, ассоциированных с инвазивными пневмококковыми

ми заболеваниями после внедрения ПКВ-13, кроме того, 15В вносит значительный вклад в развитие острого среднего отита. Капсульные полисахариды серотипов 15А, 15В и 15С тесно связаны между собой, причём 15А имеет линейную структуру повторяющихся единиц, а 15В и 15С — разветвлённую структуру повторяющихся единиц углеводных остатков [30].

По результатам российских многоцентровых исследований «ПеГАС» 2015–2018 гг. по изучению инвазивных штаммов *S. pneumoniae* установлены доминирующие серотипы, принадлежащие к серогруппам 3 (21%), 19F и 6АВЕ (по 11%), 15В (6,5%). У всех 46 изученных штаммов были определены сиквенс-типы и выявлено 6 не описанных ранее сиквенс-типов: ST15247–ST15252, при этом проведённое мультилокусное секвенирование-типирование не позволило выявить преобладающий сиквенс-тип или определить СС, за исключением штаммов серотипа 3 [31]. По результатам другого многоцентрового исследования, проводимого с 2016 г., в России преимущественно распространены генетические линии СС505 (серотип 3), СС236/СС271/СС320 (19F), СС1025 (15ВС), СС143 (различные серотипы), СС311 (23F), которые часто ассоциируются с инвазивными заболеваниями. Для СС1025, к которой относится серотип 15ВС, также отмечена тенденция к возрастанию численности. Генетические линии СС505, СС1025 и СС311 ассоциируются с чувствительностью к большинству классов антибиотиков. Геномы представителей распространённых генетических линий несут разнообразные детерминанты вирулентности [32].

Заключение

Проведённые исследования указывают на высокую частоту колонизации носоглотки у детей дошкольного возраста, особенно среди городских детей. При этом на серотиповой пейзаж оказывает влияние вакцинальный статус ребёнка: установлены достоверные различия по частоте встречаемости различных серотипов у вакцинированных и невакцинированных детей. На современном этапе проведение мониторинга только за серотиповым (серогрупповым) составом циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* недостаточно. В целях совершенствования эпидемиологического надзора за пневмококковыми инфекциями необходимо внедрение мониторинга за циркулирующими СС пневмококков и анализ генетических детерминант антибиотикорезистентности в зависимости от ST с применением WGS и биоинформатического анализа.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Фе-

- дерации в 2022 году». М.; 2023. State Report «About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022». Moscow; 2023.
2. Ganaie F., Saad J. S., McGee L., et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral streptococcus. *mBio*. 2020;11(3):e00937-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00937-20>
3. WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2019;94(8):85–104.
4. Ubukata K., Takata M., Morozumi M., et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine on genotypic penicillin resistance and serotype changes, Japan, 2010–2017. *Emerg. Infect. Dis.* 2018;24(11):2010–20. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2411.180326>
5. Kim S.H., Chung D.R., Song J.H., et al. Changes in serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from adult patients in Asia: emergence of drug-resistant non-vaccine serotypes. *Vaccine*. 2020;38(38):6065–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.065>
6. Hurley D., Griffin C., Young M., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *J. Clin. Infect. Dis.* 2021;73(7):e1489–97. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1045>
7. Prjibelski A., Antipov D., Meleshko D., et al. Using SPAdes de novo assembler. *Curr. Protoc. Bioinformatics*. 2020;70(1):e102. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpbi.102>
8. Wick R.R., Judd L.M., Gorrie C.L., Holt K.E. Unicycler: resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Comput. Biol.* 2017;13(6):e1005595. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005595>
9. Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., Tesler G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics*. 2013;29(8):1072–5. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt086>
10. Larsen M.V., Cosentino S., Rasmussen S., et al. Multilocus sequence typing of total genome sequenced bacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2012;50(4):1355–61. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.06094-11>
11. Olson R.D., Assaf R., Brettin T., et al. Introducing the Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC): a resource combining PATRIC, IRD and ViPR. *Nucleic. Acids. Res.* 2023;51(D1):D678–89. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1003>
12. 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>
13. Arndt D., Grant J.R., Marcu A., et al. PHASTER: a better, faster version of the PHAST phage search tool. *Nucleic. Acids. Res.* 2016;44(W1):W16–21. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw387>
14. Bertelli C., Laird M.R., Williams K.P., et al. IslandViewer 4: expanded prediction of genomic islands for larger-scale datasets. *Nucleic. Acids. Res.* 2017;45(W1):W30–5. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx343>
15. 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. *Microbiol. Infect. Dis.* 2020;96(1):114914. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914>
16. Felix S., Handem S., Nunes S., et al. Impact of private use of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on pneumococcal carriage among Portuguese children living in urban and rural regions. *Vaccine* 2021;39(32):4524–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.035>

17. Hicks L.A., Harrison L.H., Flannery B., et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J. Infect. Dis.* 2007;196(9):1346–54. DOI: <https://doi.org/10.1086/521626>
18. Pai R., Moore M.R., Pilishvili T., et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J. Infect. Dis.* 2005;192(11):1988–95. DOI: <https://doi.org/10.1086/498043>
19. 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>
20. Sheppard C., Fry N. K., Mushtaq S., et al. Rise of multidrug-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>
21. 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>
22. Fleming-Dutra K., Mbaeyi C., Link-Gelles R., et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 15A in psychiatric unit, Rhode Island, USA, 2010–2011. *Emerg. Infect. Dis.* 2012;18(11):1889–93. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1811.120454>
23. Arushothy R., Ramasamy H., Hashim R., et al. Multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal disease isolated from a paediatric patient. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;90:219–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.037>
24. 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>
25. Li Q.H., Yao K.H., Yu S.J., et al. Spread of multidrug-resistant clonal complex 271 of serotype 19F *Streptococcus pneumoniae* in Beijing, China: characterization of serotype 19F. *Epidemiol. Infect.* 2013;141(12):2492–6. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268813000514>
26. Ma X., Yao K.H., Yu S.J., et al. Genotype replacement within serotype 23F *Streptococcus pneumoniae* in Beijing, China: characterization of serotype 23F. *Epidemiol. Infect.* 2013;141(8):1690–6. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268812002269>
27. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Пономаренко О.А. и др. Динамика распространенности серотипов и антибиотико-резистентности носоглоточных пневмококков, выделенных у детей в 2010–2016 гг.: результаты ретроспективного когортного исследования. *Вопросы современной педиатрии.* 2017;16(5):413–23. Mayanskiy N.A., Alyab'eva N.M., Ponomarenko O.A., et al. Serotypes and antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal pneumococci isolated from children in 2010–2016: a retrospective cohort study. *Current Pediatrics.* 2017;16(5):413–23. DOI: <https://doi.org/10.15690/VSP.V16I5.1806> EDN: <https://elibrary.ru/ztiywx>
28. He M., Yao K., Shi W., et al. Dynamics of serotype 14 *Streptococcus pneumoniae* population causing acute respiratory infections among children in China (1997–2012). *BMC Infect. Dis.* 2015;15:266. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1008-7>
29. 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 Vaccinal Prevention.* 2023;22(3):26–35. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-26-35> EDN: <https://elibrary.ru/avelpt>
30. 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>
31. 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., Mikhaylova Yu.V., et al. Characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains causing invasive infections using whole-genome 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>
32. Цветкова И.А., Никитина Е.В., Александрова Е.В. и др. Характеристика распространенных генетических линий *Streptococcus pneumoniae*, циркулировавших в различных регионах России с 2003 г. по 2022 г. *Проблемы медицинской микробиологии.* 2023;25(2):195. Tsvetkova I.A., Nikitina E.V., Aleksandrova E.V., et al. Wide-spread *Streptococcus pneumoniae* genetic lines in different regions of Russia, 2003–2022. *Problems in Medical Mycology.* 2023;25(2):195. EDN: <https://elibrary.ru/rsrufj>

Информация об авторах

Исаева Гузель Шахатовна[✉] — д.м.н., зам. директора Казанского научно-исследовательского института 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>

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 научно-исследовательского института 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>

Information about the authors

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

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>

Хусаинова Ралина Маратовна — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории микробиологии Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия, ассистент каф. микробиологии им. акад. В.М. Аристовского Казанского государственного медицинского университета, Казань, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4733-3959>

Чазова Татьяна Александровна — м.н.с. лаб. микробиологии Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2013-4239>

Тюпкина Ольга Феликсовна — с.н.с. лаб. микробиологии Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8180-1165>

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>

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>

Участие авторов: *Исаева Г.Ш.* — концепция и дизайн исследования, организация сбора и обработки материала, написание текста; *Зарипова А.З.* — обработка материала, статистическая обработка материала; *Баязитова Л.Т.* — организация сбора и обработки материала; *Хусаинова Р.М., Чазова Т.А., Тюпкина О.Ф.* — сбор и обработка материала, редактирование; *Никитина Е.В.* — сбор и обработка материала, редактирование; *Цветкова И.А.* — сбор и обработка материала, редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 15.12.2023;
принята к публикации 02.02.2024;
опубликована 28.02.2024

Ralina M. Khusainova — assistant, junior researcher, Research laboratory of microbiology, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia; Department of microbiology named after Academician V.M. Aristovskiy, Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4733-3959>

Tatiana A. Chazova — junior researcher, Microbiology laboratory, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2013-4239>

Olga F. Tyupkina — senior researcher, Microbiology laboratory, Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8180-1165>

Ekaterina V. Nikitina — Cand. Sci. (Biol.), researcher, 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>

Irina A. Tsvetkova — Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, 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, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0170-6975>

Author contribution: *Isaeva G.Sh.* — concept and design of research, organization of collection and processing of material, writing text; *Zaripova A.Z.* — processing of material, statistical processing of material; *Bayazitova L.T.* — organization of collection and processing of material; *Khusainova R.M., Chazova T.A., Tyupkina O.F.* — collection and processing of material, editing; *Tsvetkova I.A.* — collection and processing of material, editing. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 15.12.2023;
accepted for publication 02.02.2024;
published 28.02.2024