

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредители:**

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**Главный редактор:**  
Синопальников А.И.

**Адрес редакции:**

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А  
**Эл. почта:** info@cmac-journal.ru

**Адрес для корреспонденции:**  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: +7(4812)45-06-02

**Издатель МАКМАХ:**

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

**Адрес типографии:**

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

**Электронная версия журнала:**  
https://cmac-journal.ru

**Подписка на сайте издателя:**  
https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предприятия связи  
Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 00.00.2025

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук  
Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов  
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели  
При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

## Содержание

### Болезни и возбудители

Гордеев А.Б., Бембеева Б.О., Нечаева О.В., Скоробогатый А.В., Денисов П.А., Изюмов Р.В., Николаева А.В., Зубков В.В., Бухарова М.В., Курочкина С.В., Устюжанин А.В., Савичева А.М., Шалепо К.В., Антонов Ю.В., Шумакова В.С., Припутневич Т.В.

**428** Молекулярно-биологические особенности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Голуб А.В., Золотухин К.Н., Козлов Р.С., Малкова О.Г., Молдованов А.В., Самородов А.В., Шаповалов К.Г., Шень Н.П.

**442** Проблема сепсиса и антибиотикорезистентности глазами студентов медицинских вузов: результаты многоцентрового кросс-секционного опроса

Захаренкова П.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Пименов Н.Н., Захаренков И.А., Власенко А.Е., Фомичева А.А., Неклюдова Г.В., Прошкина А.А., Тарыкина Е.В.

**450** Влияние пандемии COVID-19 на повседневную жизнь и эмоциональное состояние медицинских работников: взгляд изнутри

Веселова Е.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Тюлькова Т.Е., Ловачева О.В., Казюлина А.А., Самойлова А.Г.

**462** Молекулярно-генетические особенности возбудителей при неблагоприятном течении туберкулеза и ВИЧ-инфекции

Казюлина А.А., Панова А.Е., Байракова А.Л., Меренкова А.И., Соболев П.В., Тюлькова Т.Е., Самойлова А.Г.

**466** Диагностика и определение резистентности нетуберкулезных микобактерий как основа для принятия клинических решений

### Антибиотикорезистентность

Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Леонов В.В., Шайдуллина Э.Р., Романов А.В., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Скленова Е.Ю., Азизов И.С., Дехнич А.В., Козлов Р.С.

**475** Структура популяции *Pseudomonas aeruginosa* в Российской Федерации: роль клонов «высокого риска» в распространении карбапенемаз и устойчивости к карбапенемам

Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Медведева О.С., Воронкова А.Ю., Красовский С.А., Кондратьева Е.И.

**485** Генетические детерминанты антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с хронической инфекцией легких при муковисцидозе

### Опыт работы

Кутловская Е.Н., Виноградова А.Г., Лютова Е.Ю., Белорус О.В., Бикбулатова Л.Н., Меньшаков В.В., Захарова М.Г., Новиков С.В., Кузьменков А.Ю. и рабочая группа по мониторингу АМП

**494** Региональная система автоматической валидации микробиологических заключений и мониторинга антимикробной резистентности: опыт Ямало-Ненецкого автономного округа

Умпелева Т.В., Цвиренко А.С., Кильдюшева Е.И., Премыслева Г.Е., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В.

**506** Сопоставление микробных профилей мокроты и бронхиальных смывов пациентов с туберкулезом легких по данным ПЦР-исследования

Новокович Ю.С., Сапунова И.Д., Мезенцева Н.И., Радионова В.В., Глотов О.С., Асеев М.В., Глотов А.С.

**516** Исследование контрольных материалов ФСВОК, предназначенных для ПЦР-диагностики, в оценке качества выявляемости бактерий методом NGS секвенирования гена 16S рРНК

Смирнова С.С., Авдюнин Д.Д., Холманских М.В., Стагильская Ю.С., Жуйков Н.Н., Итани Т.М.

**524** Генетическая характеристика изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных в реанимационном отделении инфекционного госпиталя в период пандемии COVID-19

## Молекулярно-биологические особенности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации

Гордеев А.Б.<sup>1</sup>, Бембеева Б.О.<sup>1,3</sup>, Нечаева О.В.<sup>1,2</sup>, Скоробогатый А.В.<sup>1</sup>, Денисов П.А.<sup>1</sup>, Изюмов Р.В.<sup>1</sup>, Николаева А.В.<sup>1</sup>, Зубков В.В.<sup>1</sup>, Бухарова М.В.<sup>4</sup>, Курочкина С.В.<sup>5</sup>, Устюжанин А.В.<sup>6</sup>, Савичева А.М.<sup>7</sup>, Шалепо К.В.<sup>7</sup>, Антонов Ю.В.<sup>8</sup>, Шумакова В.С.<sup>9</sup>, Припутневич Т.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup> ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница», Якутск, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара, Россия

<sup>6</sup> ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>7</sup> ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup> ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр №2», Волгоград, Россия

<sup>9</sup> ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница святого Иосафа», Белгород, Россия

Контактный адрес:

Алексей Борисович Гордеев  
Эл. почта: a\_gordeev@oparina4.ru

Ключевые слова: *Streptococcus agalactiae*, стрептококк группы В, беременные женщины, высокопроизводительное секвенирование, штаммовое разнообразие.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Изучить молекулярно-биологические особенности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации.

**Материалы и методы.** В исследование включены 205 штаммов *S. agalactiae*, выделенные у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации за период 2022–2023 гг. Штаммы были выделены из ректовагинальных мазков беременных женщин при скрининге на 35–37 неделях гестации и из вагинального отделяемого рожениц. Для каждого штамма получены полногеномные данные с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования. Проведен биоинформатический анализ полученных результатов: сборка геномов, мультилокусное сиквенс-типирование (MLST), серотипирование штаммов по полногеномным данным, поиск генов устойчивости к антимикробным препаратам, поиск плазмид и анализ плазмидного профиля, поиск и анализ мобильных генетических элементов.

**Результаты.** Получены полные геномы 205 штаммов *S. agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц различных регионов Российской Федерации, и проведен их биоинформатический анализ. В ходе серотипирования выявлено 7 различных серотипов: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI. Чаще всего выявлялись серотипы V (30,7%), III (28,3%), Ia (15,6%), реже встречались серотипы II (9,8%), Ib (7,8%), IV (5,9%) и VI (1,9%). Выявлено 28 различных сиквенс-типов, чаще встречались следующие сиквенс-типы: ST17 (14,6%), ST1 (12,7%), ST890 (11,2%), ST23 (7,3%), ST28 (5,9%), ST88 (5,4%), составляя в совокупности более 55% всех изученных штаммов. В основном выявлялись штаммы с сиквенс-типами, принадлежащими к пяти клональным комплексам: CC19 (18,5%), CC1 (17,1%), CC23 (16,1%), CC17 (15,1%) и CC452 (14,1%). У 51 штамма обнаружено два разных гена резистентности к аминогликозидам – *ant(6)-Ia*, *aph(3')-III*; у 119 штаммов – пять генов резистентности к макролидам и/или линкозамидам – *ermA*, *ermB*, *msrD*, *IsaC*, *mefA*; у 188 штаммов – два гена резистентности к тетрациклину – *tetM* и *tetO* и у 13 штаммов – два гена резистентности к хлорамфениколу – *cat*, *catQ*, гены резистентности к ванкомицину не обнаружены. В результате анализа плазмидного профиля у штаммов *S. agalactiae* была выявлена одна плаزمид – *repUS43*, частота встречаемости которой составила 38,0%. С разной частотой обнаружено 27 разных типов мобильных генетических элементов.

**Выводы.** Штаммы *S. agalactiae*, выделенные у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации, имеют различные серотипы и сиквенс-типы, встречающиеся с разной частотой, а также обладают набором генов резистентности к антимикробным препаратам и мобильных генетических элементов.

# Molecular biological features of *Streptococcus agalactiae* strains isolated from pregnant women and women in labor in various regions of the Russian Federation

Gordeev A.B.<sup>1</sup>, Bembeeva B.O.<sup>1,3</sup>, Nechaeva O.V.<sup>1,2</sup>, Skorobogatiy A.V.<sup>1</sup>, Denisov P.A.<sup>1</sup>, Izyumov R.V.<sup>1</sup>, Nikolaeva A.V.<sup>1</sup>, Zubkov V.V.<sup>1</sup>, Bukharova M.V.<sup>4</sup>, Kurochkina S.V.<sup>5</sup>, Ustyuzhanin A.V.<sup>6</sup>, Savicheva A.M.<sup>7</sup>, Shalepo K.V.<sup>7</sup>, Antonov Yu.V.<sup>8</sup>, Shumakova V.S.<sup>9</sup>, Pripitnevich T.V.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Yakutsk Republican Clinical Hospital, Yakutsk, Russia

<sup>5</sup> Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

<sup>6</sup> Ural Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

<sup>7</sup> Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

<sup>8</sup> Volgograd Regional Clinical Perinatal Center No. 2, Volgograd, Russia

<sup>9</sup> Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Iosaph, Belgorod, Russia

## Contacts:

Alexey B. Gordeev

E-mail: a\_gordeev@oparina4.ru

**Key words:** *Streptococcus agalactiae*, group B streptococcus, pregnant women, high-throughput nucleotide sequencing, diversity.

**Conflicts of interest:** all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

**External funding source:** no external funding received.

**Objective.** To study molecular biological features of *Streptococcus agalactiae* strains isolated from pregnant women and women in labor in various regions of the Russian Federation.

**Materials and methods.** The study included 205 *S. agalactiae* strains isolated from pregnant women and women in labor in various regions of the Russian Federation for the period 2022–2023. The strains were isolated from vaginal rectal smears of pregnant women during screening at 35–37 weeks of gestation and from vaginal discharge of women in labor. Whole-genome sequencing data were obtained for each strain using high-throughput nucleotide sequencing. The bioinformatic analysis was carried out: genome assembly, multi-locus sequence typing (MLST), serotype determination of strains based on whole-genome sequencing data, detection of antimicrobial resistance genes, plasmid profile analysis, detection and analysis of mobile genetic elements.

**Results.** The whole-genome sequencing data of 205 strains of *S. agalactiae* isolated from pregnant women, women in labor in various regions of the Russian Federation were obtained and their bioinformatic analysis was carried out. During serotyping, seven different serotypes were identified: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI. Serotypes V (30.7%), III (28.3%), Ia (15.6%) were detected most often, serotypes II (9.8%), Ib (7.8%), IV (5.9%) and VI (1.9%) were less common. 28 different sequence types were identified, the following sequence types were most common: ST17 (14.6%), ST1 (12.7%), ST890 (11.2%), ST23 (7.3%), ST28 (5.9%), ST88 (5.4%), totaling more than 55% of all studied strains. The strains with sequence types belonging to five clonal complexes were most often identified: CC19 (18.5%), CC1 (17.1%), CC23 (16.1%), CC17 (15.1%) and CC452 (14.1%). Two different genes of resistance to aminoglycosides have been found in 51 strains – *ant(6)-Ia*, *aph(3')-III*; five genes of resistance to macrolides and/or lincosamides have been found in 119 strains – *ermA*, *ermB*, *msrD*, *lsaC*, *mefA*; two tetracycline resistance genes have been found in 188 strains – *tetM* and *tetO* and two chloramphenicol resistance genes have been found in 13 strains – *cat*, *catQ*, no vancomycin resistance genes have been found. Analyzing of the plasmid profile in *Streptococcus agalactiae* strains, one plasmid – *repUS43* was identified, its incidence was 38.0%. 27 different types of mobile genetic elements with different frequencies were detected.

**Conclusions.** *S. agalactiae* strains isolated from pregnant women and women in labor in various regions of the Russian Federation have different serotypes and sequence types occurring with different frequencies, and possess a spectrum of antimicrobial resistance genes and mobile genetic elements.

## Введение

Несмотря на то, что *Streptococcus agalactiae* (стрептококк группы В, СГВ) является представителем нормальной микрофлоры кишечника, колонизация им репродуктивного тракта женщин и новорожденных детей может привести к развитию инфекций у беременных женщин: хориоамнионитов, пиелонефритов, вульвовагинитов, раннего неонатального сепсиса, пневмонии и менингитов, а также ряда других инвазивных бактериальных инфекций у новорожденных детей [1–3]. По раз-

личным данным заболеваемость инфекциями, вызванными *S. agalactiae*, у новорожденных варьирует от 0,5 до 5 на 1 тыс. новорожденных детей [4, 5].

В последнее время достигнуты значительные успехи в изучении молекулярно-биологических свойств и штаммового разнообразия *S. agalactiae*. Известно, что штаммы *S. agalactiae* экспрессируют капсульный полисахарид, который принимает участие в ускользании бактерий от иммунитета. Описано десять различных серотипов – Ia,

Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII и IX [6]. При этом отмечается корреляция некоторых серотипов *S. agalactiae* с особенностями течения заболеваний [4, 7, 8]. Так, из десяти различных серотипов большинство случаев менингита у новорожденных вызвано штаммами III серотипа. Возбудителями 97% инвазивных инфекций, вызванных *S. agalactiae*, у новорожденных во всех географических регионах мира являются *S. agalactiae* пяти серотипов (Ia, Ib, II, III и V), при этом доминирует серотип III [9]. Возбудителями большинства случаев заболеваний женщин, вызванных *S. agalactiae*, являются серотипы Ia, III и V [10]. Однако такая корреляция наблюдается далеко не во всех случаях, поэтому необходимо дальнейшее изучение молекулярно-биологических свойств этого возбудителя и определение основных факторов патогенности.

Наблюдается динамическое нарастание резистентности *S. agalactiae* к антимикробным препаратам. Препаратами первой линии против инфекций, вызванных *S. agalactiae*, являются пенициллин G или ампициллин, либо комбинация ампициллина с сульбактамом или клавулановой кислотой [11]. Известно, что антибиотикопрофилактика в родах снижает СГВ-колонизацию влагалища матери и предотвращает колонизацию кожи и слизистых новорожденного в 97% случаев. Для проведения антибиотикопрофилактики женщинам с аллергией на пенициллины с низким риском развития тяжелой аллергической реакции назначается цефазолин или клиндамицин [12].

В последние годы стали появляться данные о выявлении штаммов *S. agalactiae*, чувствительных к пенициллину, но проявляющих снижение чувствительности к другим бета-лактамам антибиотикам, например, к цефалоспорином, объединенных термином GBS-RBS (*Streptococcus Group B with reduced beta-lactam susceptibility*, стрептококк группы В со сниженной чувствительностью к бета-лактамам) [13]. Генетическими детерминантами резистентности такого типа являются точечные мутации в генах, кодирующих пенициллиносвязывающие белки (например, белок PBP2X), в результате которых в пенициллиносвязывающих белках возникают приобретенные аминокислотные замены в ряде позиций [14, 15]. Однако не все случаи можно объяснить точечными заменами, так как нередко у таких штаммов появляется множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) к ряду антибиотиков, относящихся к разным группам. Кроме того, логично предположить, что позиции с заменами могут отличаться в разных странах мира. Поэтому задача изучения механизмов возникновения и распространения резистентности у GBS-RBS штаммов остается актуальной.

Другим типом резистентности, вызывающим наибольшие опасения, является появление и нарастание резистентности штаммов *S. agalactiae* к препаратам пенициллинового ряда. Ранее считалось, что *S. agalactiae* обладает стабильной чувствительностью ко всем бета-лактамам антибиотикам. Например, по данным литературы, в Японии в 2005–2006 гг. регистрировалось по 2–2,5% резистентных к пенициллину штаммов

*S. agalactiae*, а уже к 2012–2013 гг. этот показатель превысил 10% [16]. В публикациях есть информация о том, что резистентные штаммы чаще относятся к серотипу VI и сиквенс-типу ST1 [17]. Причины появления резистентности к пенициллинам требуют дальнейшего изучения, хотя на сегодняшний день уже известно, что в ряде случаев резистентность возникает посредством точечных мутаций, приводящих к аминокислотным заменам, особенно Val405Ala (точечная замена валина на аланин в 405-м положении) и/или Gln557Glu (точечная замена глутамина на глутаминовую кислоту в 557-м положении), примыкающим к консервативным мотивам активного сайта в транспептидазном домене пенициллинсвязывающего белка PBP2X.6.

Резистентность к антибактериальным препаратам второго ряда, таким как клиндамицин (группа линкозамидов) и эритромицин (группа макролидов), также остается высокой [18]. Многие из таких штаммов проявляют перекрестную устойчивость к обоим упомянутым антибактериальным препаратам. Генетические детерминанты резистентности следующие. Перекрестная устойчивость к макролидам и линкозамидам обусловлена наличием генов резистентности из группы *erm* – *ermA*, *ermB*, *ermT*; только к макролидам – наличием генов *mefA* и *msrD*; только к линкозамидным антибиотикам – наличием генов *lnuB*, *lsaC*, *lsaE* [19, 20].

Несмотря на то, что тетрациклин давно не используется в клинической практике для лечения инфекций, вызванных стрептококком группы В, у штаммов *S. agalactiae* отмечается высокий уровень устойчивости к данному антибиотику (вплоть до 90–100%), обусловленный наличием генов резистентности группы *tet* – *tetL*, *tetM*, *tetO*, *tetS* [18, 19]. Гены *tetM*, *tetS* и *tetO* кодируют белки, которые взаимодействуют с рибосомами, препятствуя их связыванию с тетрациклинами, ген *tetL* кодирует эффлюксную помпу, выводящую тетрациклины из клетки.

Изредка выделяются штаммы *S. agalactiae* с высоким уровнем устойчивости к широкому спектру фторхинолонов. Генетическими детерминантами резистентности таких штаммов являются точечные мутации в генах гиразы (*gyrA*) и топоизомеразы IV (*parC*), приводящие к заменам в составе активных центров ферментов и их окружения, что делает невозможным связывание с ними фторхинолонов.

В случаях, когда у пациентов есть аллергия на пенициллин и антибиотики второго ряда неэффективны, применяется ванкомицин. Несмотря на то, что ванкомицин обладает высокой степенью эффективности и является антибиотиком глубокого резерва, в мировой практике было зарегистрировано два случая резистентности к ванкомицину у пациенток со стрептококком группы В [21]. Генетическими детерминантами резистентности у таких штаммов являлись ампликоны, близкие по нуклеотидной последовательности к ампликону *vanG*, выделенному у *Enterococcus faecalis*. Секвенирование ампликона показало, что он состоит из трех генов с достаточно высоким уровнем гомологии с генами ампликона *vanG*

(89,8%, 91,0% и 95,7% идентичности с генами *vanW*, *vanG* и *vanXY* соответственно).

Кроме того, путем анализа полногеномных данных секвенирования штаммов и ПЦР-анализа обнаруживаются гены резистентности к аминогликозидам: *aac(6')-Ia*; *aadE*; *ant(6)-Ia*; *sat4*; *spw*, а также к фениколам – *catA*, *catTC* [18, 22, 23].

При анализе полногеномных данных можно проводить детекцию плазмид и молекулярно-генетических элементов. Приобретение плазмид, несущих гены устойчивости к противомикробным препаратам или гены вирулентности, может повлиять на распространенность соответствующих клонов бактерий. Ряд мобильных генетических элементов способен изменять молекулярно-биологические свойства штаммов *S. agalactiae* путем переноса нового гена (генов) в его геном, изменения экспрессии соседних генов в месте интеграции или стимулирования геномных перестроек [24, 25].

Полезным инструментом для изучения молекулярно-биологических свойств и штаммового разнообразия микроорганизмов является высокопроизводительное секвенирование (NGS). Получение и последующий биоинформатический анализ полногеномных данных позволяет провести комплексный анализ штаммов, включая их типирование, поиск генов устойчивости к антимикробным препаратам и генов, ассоциированных с патогенностью, поиск плазмид и анализ плазмидного профиля, поиск и анализ мобильных генетических элементов [26, 27].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении молекулярно-биологических свойств и штаммового разнообразия *S. agalactiae*, молекулярные профили этого микроорганизма во многих странах мира и регионах России остаются недостаточно изученными [28, 29]. При их исследовании необходимо учитывать то, что штаммовое разнообразие в том или ином регионе нестабильно: молекулярно-биологические свойства штаммов способны динамически изменяться. Своевременное отслеживание таких изменений возможно при условии проведения постоянного мониторинга молекулярно-биологических свойств штаммов и изучения штаммового разнообразия *S. agalactiae*, выделенных в медицинских организациях (МО) различных регионов Российской Федерации. Важной задачей является и изучение корреляции патогенности (вирулентности) штаммов для возможности разработки диагностических средств с целью прогнозирования развития инфекций у беременных женщин и новорожденных детей и своевременной профилактики инфекций.

**Цель** исследования – изучить молекулярно-биологические особенности штаммов *S. agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации.

## Материалы и методы

На базе института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП

им. В.И. Кулакова» Минздрава России проведено изучение молекулярно-биологических особенностей 205 штаммов *S. agalactiae*, выделенных у беременных женщин и рожениц в различных регионах Российской Федерации за период 2022–2023 гг.

Штаммы *S. agalactiae* выделены из ректовагинальных мазков беременных женщин при скрининге на 35–37 неделях гестации и из вагинального отделяемого рожениц шести МО на территории Российской Федерации: ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва), ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иосафа» (Белгород), ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (Санкт-Петербург), ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России (Екатеринбург), ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (Самара), ГБУЗ «Якутская республиканская клиническая больница» (Якутск).

Транспортировка штаммов осуществлялась в замороженном виде в пробирках типа «Эппендорф» с триптиказо-соевым бульоном и глицерином в качестве криопротектора или в криопробирках коммерческого производства с соблюдением термоцепи. Все чистые культуры микроорганизмов, полученные из МО регионов Российской Федерации, были повторно идентифицированы методом времяпролетной масс-спектрометрии на масс-спектрометре Microflex LT/SH (Bruker Daltonics, Германия).

Чувствительность к антибактериальным препаратам определяли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания) с добавлением 5% дефибринованной лошадиной крови и 20 мг/л β-НАД (МХ-П) в соответствии с EUCAST и стандартом ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. Интерпретацию минимальных подавляющих концентраций (МПК) проводили в соответствии с рекомендациями EUCAST, версия 13.0. Контроль качества определения чувствительности осуществляли с использованием штамма *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619.

Для каждого штамма *S. agalactiae* получены полногеномные данные с помощью технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS). Полногеномное секвенирование штаммов проводили следующим образом. ДНК для последующего секвенирования выделяли из 500 мкл ресуспендированных после центрифугирования клеток культуры. Проводили предварительную обработку образца раствором лизоцима: в каждую пробирку с материалом вносили по 15 мкл раствора лизоцима с концентрацией 5 мг/мл. Собственно выделение выполняли с помощью набора «ПРОБА-МЧ МАКС» (ДНК-Технология, Россия) по протоколу производителя. Концентрацию выделенной ДНК определяли в растворе с помощью набора реагентов Qubit dsDNA BR Assay (Invitrogen, Inc., США) и флуориметра Qubit (Invitrogen, Inc., США) без построения калибровочного графика. При этом молекулы-мишени связывались с флуоресцентным красителем, который излучал сигнал только при

привязке к мишени, что минимизировало влияние загрязняющих веществ на результат.

Фрагментацию выделенной бактериальной ДНК осуществляли ферментативным методом с использованием набора MBE Транспозаза Tn5 («МБС-Технология», Россия) согласно протоколу фирмы изготовителя.

Библиотеки для секвенирования готовили по протоколу производителя Illumina (США). После приготовления библиотек проводили контроль выполнения процедуры Size-select, а также оценку качества и концентрации, с помощью детекции фрагментов нужной длины на приборе TapeStation 4200 («Agilent Technologies», США) с использованием набора реагентов High Sensitivity DNA ScreenTape Analysis («Agilent Technologies», США) согласно протоколу фирмы-производителя. Отбирали фрагменты библиотеки размером не менее 250 п.н. Для секвенирования приготовленных библиотек использовали секвенатор MiSeq (Illumina) и стандартный набор реагентов для секвенирования MiSeq Reagent Kit v3.

Для сборки генома из отдельных фрагментов, получаемых в результате NGS (ридов), использовали программный пакет SPAdes 3.1.0 [30]. Представленная работа не требовала получения в результате полного кольцевого генома, сборку выполняли до стадии контигов (непрерывных последовательностей). Оценка качества сборки проводили с использованием программного пакета QUAST 2.3 [31].

На основе полученных данных проводили мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) и серотипирование штаммов по полногеномным данным, поиск генов устойчивости к антимикробным препаратам, поиск плазмид и анализ плазмидного профиля, поиск и анализ мобильных генетических элементов.

Определение сиквенс-типов проанализированных штаммов и принадлежность к клональным комплексам по полногеномным данным выполняли частично с помощью веб-сервиса MLST 2.0 (<https://cge.food.dtu.dk/services/MLST/>) [32], частично – с помощью веб-сервиса PubMLST (<https://pubmlst.org/>) [33]. Использовали результаты анализа полиморфизма по семи локусам: *adhP*, *pheS*, *atr*, *glnA*, *sdhA*, *glcK*, *tkt*.

Серотипирование штаммов по полногеномным данным проводили по методике, опубликованной в статье [34], путем сравнения с референсными нуклеотидными последовательностями, специфичными для каждого серотипа и доступными в базе данных GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) [35]. Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью программы BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) [36]. Поиск генов устойчивости к антимикробным препаратам проводили при помощи веб-сервиса ResFinder 4.1 (<https://cge.food.dtu.dk/services/ResFinder/>) [37]. Для поиска плазмид и анализа плазмидного профиля использовали веб-сервис PlasmidFinder 2.1 (<https://cge.food.dtu.dk/services/PlasmidFinder/>) [38]. Для поиска и анализа мобильных генетических элементов использовали веб-сервис MobileElementFinder (<https://cge.food.dtu.dk/services/>

MobileElementFinder/) [39]. Плазмиды и мобильные генетические элементы считались обнаруженными при уровне идентичности не менее 95% на не менее 80% нуклеотидной последовательности.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы Microsoft Excel.

Исследование одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, протокол № 9 от 23.09.2021 г. Нет необходимости в письменном информированном согласии.

## Результаты

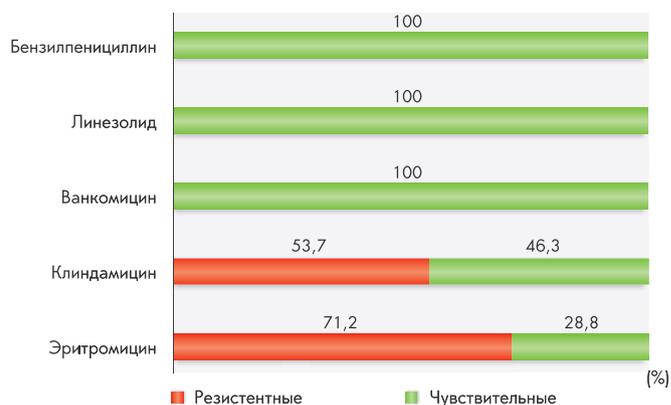
Для каждого штамма *S. agalactiae* проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам. Результаты представлены на Рисунке 1.

Среди изученных *S. agalactiae* (n = 205) устойчивы к эритромицину оказались 71,2% штаммов, к клиндамицину – 53,7%, устойчивых штаммов к бензилпеницилину, ванкомицину и линезолиду не обнаружено.

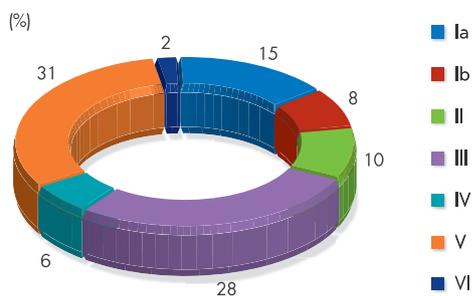
Получены полные геномы всех 205 штаммов *S. agalactiae* и проведен их биоинформатический анализ. Выполнено серотипирование штаммов *S. agalactiae*. Выявлено 7 различных серотипов: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI. Серотипы VII, VIII и IX не обнаружены. На Рисунке 2 представлено распределение штаммов *S. agalactiae* по серотипам. Чаще всего выявлялись серотипы V (30,7%), III (28,3%), Ia (15,6%). Реже встречались серотипы II (9,8%), Ib (7,8%), IV (5,9%) и VI (1,9%).

По данным мультилокусного сиквенс-типирования штаммов *S. agalactiae* выявлено 29 различных сиквенс-типов (Таблица 1). Чаще всего встречались следующие сиквенс-типы: ST17 (14,6%), ST1 (12,7%), ST890 (11,2%), ST23 (7,3%), ST8 (5,9%), ST88 (5,4%).

Для четырех штаммов сиквенс-тип определить не удалось, так как они имели аллельные профили, не соответствующие ни одному из сиквенс-типов в базе данных используемого ресурса: первый штамм имел профиль –



**Рисунок 1.** Результаты определения чувствительности штаммов *S. agalactiae* к антибактериальным препаратам



**Рисунок 2.** Распределение штаммов *S. agalactiae* по серотипам (n = 205)

**Таблица 1.** Результаты мультилокусного сиквенс-типирования штаммов *S. agalactiae* (n = 205)

Сиквенс-тип	Клональный комплекс	Количество штаммов	Процент	Серотипы
<b>ST1</b>	<b>CC1</b>	<b>26</b>	<b>12,7%</b>	<b>Ib, V, VI</b>
ST2	CC1	1	0,5%	II
ST4	-	1	0,5%	Ia
ST8	CC12	8	3,9%	Ib
ST10	CC12	2	1,0%	II
ST12	CC12	4	2,0%	II
<b>ST17</b>	<b>CC17</b>	<b>30</b>	<b>14,6%</b>	<b>III</b>
ST19	CC19	5	2,4%	III, V
<b>ST23</b>	<b>CC23</b>	<b>15</b>	<b>7,3%</b>	<b>Ia, III</b>
ST26	CC26	1	0,5%	V
ST27	CC19	2	1,0%	III
ST28	CC19	12	5,9%	II
ST88	CC23	11	5,4%	Ia
ST106	CC19	1	0,5%	III
ST110	CC19	1	0,5%	V
ST144	CC23	6	2,9%	Ia
ST154	CC19	1	0,5%	III
ST196	CC459	5	2,4%	IV
ST255	-	1	0,5%	Ib
ST351	CC19	1	0,5%	III
ST459	CC459	7	3,4%	IV
ST498	CC452	6	2,9%	Ib, V
ST529	CC327	9	4,4%	III, V
ST861	CC19	9	4,4%	III
<b>ST890</b>	<b>CC452</b>	<b>23</b>	<b>11,2%</b>	<b>V</b>
ST1167	CC19	3	1,5%	III
ST1338	CC17	1	0,5%	III
ST2128	CC19	1	0,5%	III
ST2221	CC1	8	3,9%	V
Аллельный профиль отсутствует в базе данных	-	4	2,0%	II, III, V
Всего	-	205	100%	-

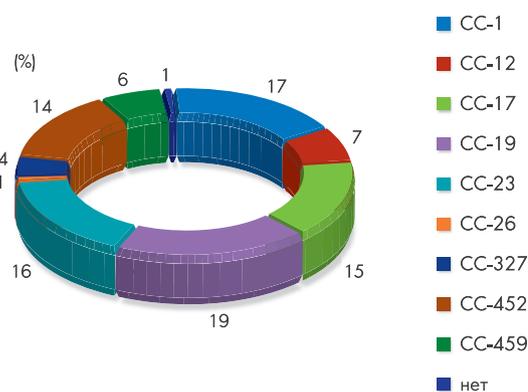
*adhP* – 1, *pheS* – 1, *atr* – 1, *glnA* – 1, *sdhA* – 1, *glcK* – 1, *tkt* – 2; второй штамм – *adhP* – 1, *pheS* – 1, *atr* – 43, *glnA* – 189, *sdhA* – 2, *glcK* – 2, *tkt* – 2; третий штамм – *adhP* – 1, *pheS* – 1, *atr* – 3, *glnA* – 5, *sdhA* – 2, *glcK* – 190, *tkt* – 2; четвертый штамм – *adhP* – 430, *pheS* – 4, *atr* – 6, *glnA* – 3, *sdhA* – 2, *glcK* – 1, *tkt* – 3.

Близкие по аллельному профилю сиквенс-типы часто формируют клональные профили – совокупность филогенетически близких сиквенс-типов. В результате анализа результатов мультилокусного сиквенс-типирования штаммов *S. agalactiae* выявлено 9 различных клональных комплексов и 2 сиквенс-типа, не входящих в известные клональные комплексы. Распределение штаммов *S. agalactiae* по клональным комплексам приведено на Рисунке 3. В клональный комплекс CC1 входят штаммы следующих обнаруженных сиквенс-типов: ST1, ST2, ST2221; в CC12 – ST8, ST10, ST12; в CC17 – ST17, ST1338; в CC19 – ST19, ST27, ST28, ST106, ST110, ST154, ST351, ST861, ST1167, ST2128; в CC23 – ST23, ST88, ST144; в CC327 – ST529; в CC452 – ST498, ST890; в CC459 – ST196, ST459.

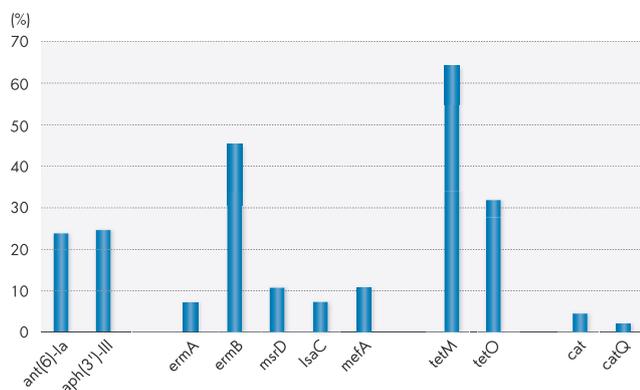
Чаще всего среди исследуемых штаммов выявлялись штаммы с сиквенс-типами, принадлежащими к пяти клональным комплексам: CC19 (18,5%), CC1 (17,1%), CC23 (16,1%), CC17 (15,1%) и CC452 (14,1%).

Также проанализировали комбинации серотип – сиквенс-тип. У штаммов с некоторыми сиквенс-типами серотипы могут быть разными. Три комбинации серотип – сиквенс-тип выявлены у штаммов ST1 (Ib, V, VI), по две – у штаммов с ST19 (III, V), ST23 (Ia, III), ST498 (Ib, V), ST529 (III, V), штаммы с остальными сиквенс-типами выявляли по единственной комбинации серотип – сиквенс-тип.

В ходе работы проведен поиск и анализ генов резистентности (устойчивости) к антимикробным препаратам для всех штаммов *S. agalactiae*. Выявлены гены резистентности к антимикробным препаратам пяти разных групп: аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, тетрациклинам и хлорамфениколу. Обнаружено 2 разных гена резистентности к аминогликозидам – *ant(6)-Ia*, *aph(3')-III*; 5 генов резистентности к макроли-



**Рисунок 3.** Распределение штаммов *S. agalactiae* по клональным комплексам (n = 205)



**Рисунок 4.** Частота встречаемости генов резистентности к антимикробным препаратам у штаммов *S. agalactiae* (n = 205)

дам и/или линкозамидам – *ermA*, *ermB*, *msrD*, *lsaC*, *mefA*; 2 гена резистентности к тетрациклину – *tetM* и *tetO* и 2 гена резистентности к хлорамфениколу – *cat*, *catQ*. Распределение встречаемости генов резистентности к антимикробным препаратам у штаммов *S. agalactiae* представлено на Рисунке 4.

Гены резистентности к аминогликозидам встречались в штаммах *S. agalactiae* примерно одинаково: ген *ant(6)-Ia* – с частотой 23,9%, а ген *aph(3)-III* – с частотой 24,9%.

Гены резистентности к макролидам и/или линкозидам встречались с разной частотой. Гены группы *erm*, обуславливающие перекрестную устойчивость к макролидам и линкозидам, встречались с частотой 45,4% для гена *ermA* и с частотой 7,3% для гена *ermB*. Гены, приводящие к резистентности только к макролидным антибиотикам, встречались в целом реже: ген *msrD* – с частотой 10,7%, ген *mefA* – с частотой 7,3%. Из генов, обуславливающих устойчивость только к линкозидам, обнаружен один ген *lsaC* – с частотой 7,3%.

Для каждого штамма была установлена предполагаемая чувствительность к макролидам и линкозидам согласно профилю генов резистентности. Проведено сравнение результатов определения чувствительности штаммов к эритромицину и клиндамицину с результатами предполагаемой чувствительности к макролидам и линкозидам.

В ряде случаев выявлены расхождения между показателями. У 16 штаммов были обнаружены гены резистентности к линкозидам, но отсутствовала устойчивость к клиндамицину (значения МПК варьировались от 0,125 до 0,5 мкг/мл); у 3 штаммов обнаружены гены резистентности к макролидным антибиотикам, но отсутствовала устойчивость к эритромицину (значения МПК варьировались от 0,125 до 0,25 мкг/мл) (Таблица 2).

У 20 штаммов не было обнаружено генов резистентности к макролидам, но выявлена устойчивость к эри-

**Таблица 2.** Штаммы с расхождениями между результатами определения чувствительности к эритромицину и клиндамицину и результатами предполагаемой чувствительности к макролидам и линкозидам (есть гены резистентности, но нет фенотипической резистентности)

Сиквенс-тип	Серотип	Гены резистентности к макролидам и линкозидам					Предполагаемая чувствительность		Чувствительность к антимикробным препаратам	
		<i>ermA</i>	<i>ermB</i>	<i>msrD</i>	<i>lsaC</i>	<i>mefA</i>	к макролидам	к линкозидам	Эритромицин (МПК)	Клиндамицин (МПК)
ST-351	III	+	-	-	-	-	R	R	2 (R)	0,5 (S)
ST-861	III	-	-	+	+	+	R	R	2 (R)	0,25 (S)
ST-17	III	-	+	-	-	-	R	R	0,25 (S)	0,25 (S)
ST-459	IV	+	-	-	-	-	R	R	0,125 (S)	0,125 (S)
ST-19	V	+	-	+	-	+	R	R	16 (R)	0,125 (S)
ST-19	V	+	-	+	-	+	R	R	12 (R)	0,5 (S)
ST-2128	III	+	-	-	-	-	R	R	0,5 (R)	0,5 (S)
ST-106	III	-	+	-	-	-	R	R	8 (R)	0,5 (S)
ST-19	V	+	-	+	-	+	R	R	16 (R)	0,25 (S)
ST-17	III	-	+	+	-	+	R	R	0,5 (R)	0,25 (S)
ST-1	V	-	+	-	-	-	R	R	0,125 (S)	0,125 (S)
ST-23	Ia	-	+	-	-	-	R	R	2 (R)	0,25 (S)
ST-255	Ib	-	-	-	+	-	S	R	0,25 (S)	0,5 (S)
Новый	III	+	-	-	-	-	R	R	2 (R)	0,25 (S)
ST-861	III	-	-	+	+	+	R	R	0,5 (R)	0,125 (S)
ST-196	IV	-	+	-	-	-	R	R	0,5 (R)	0,25 (S)

**Таблица 3.** Штаммы с расхождениями между результатами определения чувствительности к эритромицину и клиндамицину и результатами предполагаемой чувствительности к макролидам и линкозамидам (нет генов резистентности, но есть фенотипическая устойчивость к антибиотикам)

Сиквенс-тип	Серотип	Гены резистентности к макролидам и линкозамидам					Предполагаемая чувствительность		Чувствительность к антимикробным препаратам	
		<i>ermA</i>	<i>ermB</i>	<i>msrD</i>	<i>lsaC</i>	<i>mefA</i>	к макролидам	к линкозамидам	Эритромицин (МПК)	Клиндамицин (МПК)
ST-17	III	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,5 (S)
ST-23	Ia	-	-	-	-	-	S	S	1 (R)	0,25 (S)
ST-1	V	-	-	-	-	-	S	S	1 (R)	0,25 (S)
ST-28	II	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,25 (S)
ST-17	III	-	-	-	-	-	S	S	1 (R)	0,25 (S)
ST-23	III	-	-	-	-	-	S	S	8 (R)	2 (R)
ST-28	II	-	-	-	-	-	S	S	2 (R)	16 (R)
ST-1	V	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,25 (S)
ST-144	Ia	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,5 (S)
ST-144	Ia	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,5 (S)
ST-10	II	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,25 (S)
ST-88	Ia	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,25 (S)
ST-88	Ia	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,5 (S)
ST-144	Ia	-	-	-	-	-	S	S	16 (R)	16 (R)
ST-1	V	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,25 (S)
ST-144	Ia	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,25 (S)
ST-28	II	-	-	-	-	-	S	S	16 (R)	0,25 (S)
ST-88	Ia	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,5 (S)
ST-2	II	-	-	-	-	-	S	S	4 (R)	1 (R)
ST-12	II	-	-	-	-	-	S	S	0,5 (R)	0,25 (S)

тромицину (значения МПК варьировались от 0,5 до 16 мкг/мл), у 4 штаммов не обнаружены гены резистентности к линкозамидам, однако выявлена устойчивость к клиндамицину (значения МПК варьировались от 2 до 16 мкг/мл) (Таблица 3).

Гены резистентности *S. agalactiae* к тетрациклину распространены с достаточно высокой частотой: частота встречаемости гена *tetM* составила 64,4%, а гена *tetO* – 32,2%. При этом геномы 5,9% штаммов содержали оба гена одновременно, не обнаружено ни одного гена в геномах только у 9,3% штаммов.

Гены резистентности к хлорамфениколу выявлены с относительно низкой частотой – у 4,4% штаммов выявлен ген *cat*, а у 2,0% – ген *catQ*.

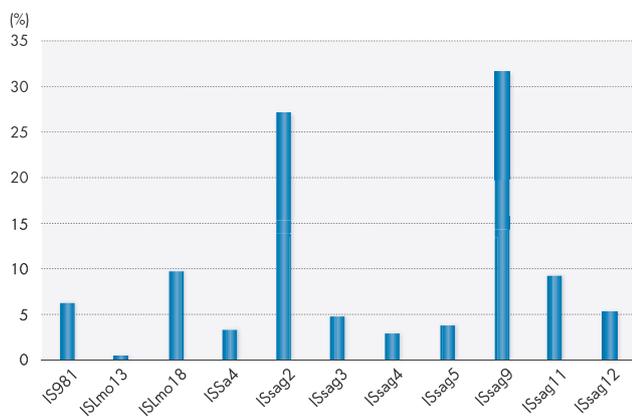
Гены резистентности к ванкомицину выявлены не были.

В результате анализа плазмидного профиля у штаммов *S. agalactiae* выявлена одна известная плаزمиды – *repUS43*, частота встречаемости которой составила 38,0%. По данным литературы, эта плазмиды может нести гены резистентности к тетрациклинам (гены *tet*) и гены *erm* [40].

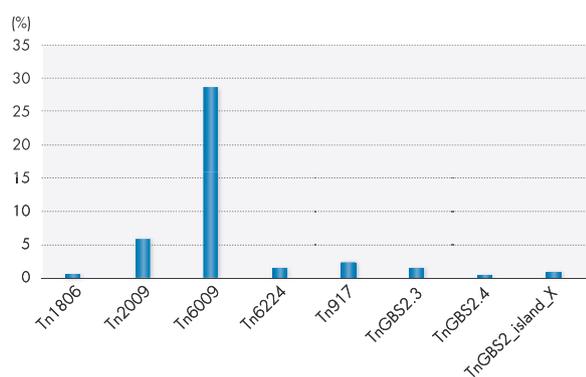
В результате анализа известных мобильных генетических элементов выявлены мобильные элементы четырех разных групп: инсерционные последовательности (IS), простые транспозоны (Tn), составные транспозоны (ComTn) и цис-мобилизуемые элементы (CIME). Известно, что мобильные генетические элементы могут включать в себя и распространять гены резистентности к антимикробным препаратам, являясь наряду с плазмидами основным источником генов резистентности [41]. В частности, гены *ermB*, *mefA* и *tetM* часто находятся в транспозонах. Кроме того, мобильные генетические элементы могут кодировать гены вирулентности.

Распределение частоты детекции мобильных генетических элементов у штаммов *S. agalactiae* представлено на Рисунках 5–7.

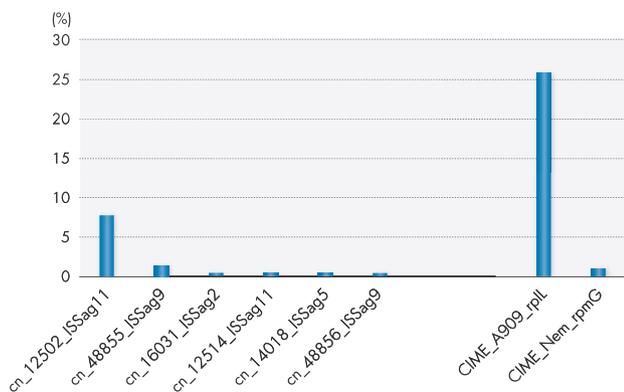
Обнаружено 11 разных типов инсерционных последовательностей, 8 типов простых транспозонов, 6 типов составных транспозонов и 2 типа цис-мобилизуемых элементов. Среди инсерционных последовательностей чаще всего выявляются *ISSag9* (31,7%), *ISSag2* (27,3%), *ISLmo18* (9,8%), *ISSag11* (9,3%), *IS981* (6,3%) и *ISSag12* (5,4%). Простые транспозоны встречаются



**Рисунок 5.** Частота встречаемости инсерционных последовательностей (IS) у штаммов *S. agalactiae* (n = 205)



**Рисунок 6.** Частота встречаемости простых транспозонов (Tn) у штаммов *S. agalactiae* (n = 205)



**Рисунок 7.** Частота встречаемости составных транспозонов (ComTn) и цис-мобилизуемых элементов (CIME) у штаммов *S. agalactiae* (n = 205)

со следующими частотами: *Tn6009* – 28,8%; *Tn2009* – 5,9%; *Tn917* – 2,4%; *Tn6224* – 1,5%; *TnGBS2.3* – 1,5%; *TnGBS2\_island\_X* – 1,0%; *Tn1806* – 0,5%; *TnGBS2.4* – 0,5%. Составные транспозоны выявляются гораздо реже: *cn\_12502\_ISSag11* – 7,8%; *cn\_48855\_ISSag9* – 1,5%; *cn\_16031\_ISSag2* – 0,5%; *cn\_12514\_ISSag11* – 0,5%; *cn\_14018\_ISSag5* – 0,5%; *cn\_48856\_ISSag9* – 0,5%. Из двух обнаруженных цис-мобилизуемых

элементов элемент *CIME\_A909\_rplI* встречается достаточно часто (25,9%), частота встречаемости второго элемента, *CIME\_Nem\_rpmG* значительно ниже (1,0%). Таким образом, профили мобильных генетических элементов у изучаемых штаммов *S. agalactiae* разнообразны.

## Обсуждение

В результате работы получены новые данные по молекулярно-генетическому разнообразию штаммов *S. agalactiae*, встречающихся у женщин и рожениц на территории Российской Федерации. Обнаружено, что в нашей популяции женщин циркулирует 7 серотипов из 10 известных – Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, и чаще всего выявляются серотипы Ia, III и V, суммарно составляя около 75% всех штаммов.

Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных изучению молекулярно-генетических особенностей и штаммового разнообразия *S. agalactiae* в Российской Федерации подобных исследований проводится очень мало, особенно с использованием полногеномных данных. В работе Shalepo K. и соавт. проведено серотипирование 261 штамма *S. agalactiae*, выделенного у беременных женщин в периоды 2010–2011 гг. и 2017–2018 гг. на основе молекулярно-биологических данных с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [42]. По результатам работы в период 2010–2011 гг. распространение III серотипа *S. agalactiae* составило 41%, серотипа Ia – 34% и серотипа V – 11%. В 2017–2018 гг. частота встречаемости V серотипа увеличилась в два раза – до 23%, а III серотипа снизилась до 25%; близкие результаты по серотипированию (30,7% и 28,3% соответственно) получены и в данной работе.

В работе Колоусовой К. и соавт. показано, что наиболее распространенными серотипами *S. agalactiae* в 2018–2020 гг. были Ia, Ib, II, III, IV и V, и суммарно эти шесть серотипов составили 95,1% всех штаммов [43]. Такие результаты серотипирования штаммов согласуются с результатами, полученными в нашей работе, где суммарно эти шесть серотипов составили 98,1%.

По данным литературы, во всех регионах мира чаще всего ректовагинальный тракт беременных женщин колонизируют пять серотипов – Ia, Ib, II, III и V, составляя в целом примерно 98% штаммов [44]. Однако выявляются и региональные особенности. Например, серотипы VI, VII, VIII и IX чаще встречаются в странах Южной, Юго-Восточной и Восточной Азии. В странах Юго-Восточной Азии в совокупности эти штаммы этих серотипов составляют до 20% от всех штаммов, колонизирующих ректовагинальный тракт беременных женщин. Кроме того, есть региональные вариации частоты колонизации штаммами разных серотипов, в основном, серотипов III и V. В мире в целом, частота серотипа III составляет примерно 25%, но в ряде стран она существенно ниже: в странах Центральной Америки – 11%, Юго-Восточной Азии – 12%, в Индии и Бангладеше – по 11%. В нашем исследовании частота встречаемости серотипа III составила 28,3%, что в целом согласуется с показателем ча-

стоты серотипа III в мире. Частота колонизации штаммами с серотипом V выше среднемировых показателей в странах Западной Африки. В нашем исследовании частота встречаемости серотипа V составила 30,7%, что несколько выше среднемировых показателей.

По распределению по сиквенс-типам выявлено, что, несмотря на то, что циркулируют штаммы 28 различных сиквенс-типов, чаще всего встречаются 6 из них: ST17, ST1, ST890, ST23, ST28 и ST88 (5,4%). Штаммы с этими сиквенс-типами составили в совокупности более 55% всех изучаемых штаммов. Наиболее распространенными клональными комплексами были: CC19, CC1, CC23, CC17 и CC452. Суммарно эти 5 клональных комплексов составили более 80% от всех штаммов.

По данным литературы, распределение штаммов *S. agalactiae* по сиквенс-типам также имеет региональные особенности и зависит от стран, в которых проводились исследования, а также меняется со временем. Например, в недавнем исследовании, проведенном в Китае Ji W. и соавт., выполнен анализ полногеномных данных 278 изолятов, выявлено 6 клональных комплексов: CC1, CC10, CC17, CC19, CC23 и CC651; наиболее распространенным сиквенс-типом оказался ST17 (40,6%) [45]. При анализе полногеномных данных 100 изолятов *S. agalactiae*, выделенных в Австралии, показано, что чаще всего встречались сиквенс-типы ST1 и ST23 [46]. В исследовании, проведенном в Италии, обнаружено преобладание четырех клональных комплексов: CC1, CC23, CC17, CC19 [47], в Иране – CC19, CC12, CC23, CC17, CC4 [48], в Эфиопии преобладали сиквенс-типы ST10 и ST2 [49].

Получены данные по встречаемости генов резистентности. Чаще всего встречались гены резистентности к тетрациклину – более 90% штаммов содержали хотя бы один ген из двух: *tetM* и *tetO*. Частота встречаемости генов резистентности к макролидам и/или линкозамидам ниже, но также достаточно высока – наиболее распространенной детерминантой резистентности был ген *ermA*, обуславливающий перекрестную устойчивость к макролидам и линкозамидам. Но с меньшей частотой выявлялись и другие гены – *ermB*, *msrD*, *mefA* и *IsaC*. Примерно в четверти случаев встречались гены резистентности к аминогликозидам – *ant(6)-Ia*, *aph(3')-III*. Намного реже выявлялись гены резистентности к хлорамфениколу. Гены резистентности к ванкомицину нами выявлены не были.

Результаты определения чувствительности штаммов к эритромицину и клиндамицину в целом хорошо согласуются с результатами предполагаемой чувствительности к макролидам и линкозамидам согласно профилю генов резистентности. Однако в ряде случаев выявлены расхождения: либо есть гены резистентности, но нет фенотипической резистентности (для клиндамицина – 7,8% от всех штаммов; для эритромицина – 1,5% от всех штаммов), либо штаммы проявляли фенотипическую резистентность, но гены резистентности не были обнаружены (для клиндамицина – 2,0% от всех штаммов; для эритромицина – 9,8% от всех штаммов). Суммарный

процент таких случаев составил 11,2% для эритромицина и 9,8% для клиндамицина. Выяснение причин подобных несоответствий требует дальнейшего изучения, при этом стоит отметить, что в литературе также описаны подобные случаи.

Достаточно часто штаммы несли плазмиду *герUS43*, которая по данным литературы [50] часто содержит гены резистентности к антимикробным препаратам. Частота встречаемости этой плазмиды составила 38,0%. Профиль мобильных генетических элементов, обнаруженных у различных штаммов, был разным, относительно часто встречались такие элементы, как инсерционные последовательности *ISSag9*, *ISSag2*, прстой транспозон *Tn6009* и элемент *CIME\_A909\_rplL*.

Основным возможным недостатком проведенного исследования является небольшое количество регионов Российской Федерации, из которых были получены штаммы *S. agalactiae*. Можно предположить, что увеличение количества МО из большего числа регионов Российской Федерации, принимающих участие в исследовании, повлияет на перераспределение штаммов *S. agalactiae* с молекулярно-генетическими особенностями, позволит расширить спектр выявляемых генов и локусов и увеличить штаммовое разнообразие. В дальнейшем, референс-центром по антимикробной резистентности в акушерстве и неонатологии, созданным на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, планируется вовлечение в подобные исследования гораздо большего количества медицинских организаций различных регионов Российской Федерации.

## Заключение

Штаммы *S. agalactiae*, выделенные у беременных женщин и рожениц в Российской Федерации, имеют различные серотипы и сиквенс-типы, встречающиеся с разной частотой, а также обладают разным спектром генов резистентности к антимикробным препаратам и мобильных генетических элементов.

Полученные результаты могут быть использованы для мониторинга антибиотикорезистентности и проведения мероприятий, направленных на борьбу с антибиотикорезистентностью, повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи и предотвращения возникновения и распространения инфекционных заболеваний, вызванных *S. agalactiae*, у наиболее уязвимого контингента пациентов – беременных, рожениц и новорожденных детей.

Исследование финансировалось за счет государственного задания Минздрава России «Изучение механизмов возникновения резистентности у клинически значимых микроорганизмов к антимикробным препаратам с формированием коллекции штаммов микроорганизмов и разработкой тест-системы, содержащей молекулярные маркеры новых механизмов резистентности условно-патогенных микроорганизмов» (регистрационный № 121111000032-4).

## Литература

- Melin P., Efstratiou A. Group B streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries. *Vaccine*. 2013;31(Suppl. 4):D31-D42. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.05.012
- Grigorian I.E., Pripitnevich T.V., Dolgushina N.V., Kan N.E., Nikolaeva A.V., Shabanova N.E. Creating an effective system for the prevention of group B streptococcal infections in obstetrics and neonatology. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023;(12):59-67. Russian. (Григорян И.Э., Припутневич Т.В., Долгушина Н.В., Кан Н.Е., Николаева А.В., Шабанова Н.Е. Путь создания эффективной системы профилактики инфекций, вызванных стрептококком группы В, в акушерстве и неонатологии. *Акушерство и гинекология*. 2023;(12):59-67.) DOI: 10.18565/aig.2023.216
- Nikitina I.V., Krogh-Jensen O.A., Budina A.Yu., Gordeev A.B., Zubkov V.V., Degtyarev D.N., et al. Group B *Streptococcus* infection in pregnant women and newborns: clinical case and current state of the problem. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023;(9):180-190. Russian. (Никитина И.В., Крог-Йенсен О.А., Будина А.Ю., Гордеев А.Б., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. и соавт. Инфекция, вызванная стрептококком группы В, у беременных и новорожденных: клиническое наблюдение и современное состояние проблемы. *Акушерство и гинекология*. 2023;(9):180-190.) DOI: 10.18565/aig.2023.136
- Russell N.J., Seale A.C., O'Driscoll M., O'Sullivan C., Bianchi-Jassir F., Gonzalez-Guarin J., et al. Maternal colonization with Group B *Streptococcus* and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(Suppl. 2):S100-S111. DOI: 10.1093/cid/cix658
- Grigorian I.E., Pripitnevich T.V., Kan N.E., Bembeeva B.O., Gordeev A.B. A multicenter study to identify antibiotic resistance of group B streptococcus in obstetric hospitals. *Bacteriology*. 2024;9(1):8-14. Russian. (Григорян И.Э., Припутневич Т.В., Кан Н.Е., Бембеева Б.О., Гордеев А.Б. Многоцентровое исследование по выявлению резистентности к антибактериальным препаратам стрептококка группы В в акушерских стационарах. *Бактериология*. 2024;9(1):8-14.) DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-8-14
- Guilbert J., Levy C., Cohen R., Bacterial meningitis group, Delacourt C., Renolleau S., et al. Late and ultra late onset *Streptococcus* B meningitis: clinical and bacteriological data over 6 years in France. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):47-51. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01510.x
- Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шувалова М.П., Байбарина Е.Н., Сухих Г.Т. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации (состояние проблемы в начале XXI века). *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(2):133-141. Russian. (Pripitnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Shuvalova M.P., Baibarina E.N., Sukhikh G.T. Healthcare-associated infections (HAI) in maternity hospitals of Russian Federation (the state of the problem at the beginning of the XXI century). *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(2):133-141.) DOI: 10.15690/vramn1523
- Kuleshevich E.V., Ilyasov Yu.Y., Linnik D.S., Malchenkova A.A., Arzhanova O.N., Briko N.I., et al. Russian strains of group B streptococci are different in the content and organization of the PAI-A and PAI-A1 pathogenicity islands. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2021;70(4):65-72. Russian. (Кулешевич Е.В., Ильясов Ю.Ю., Линник Д.С., Мальченкова А.А., Аржанова О.Н., Брико Н.И. и соавт. Распространенность островов патогенности PAI-A и PAI-A1 среди российских штаммов стрептококков группы В. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2021;70(4):65-72.) DOI: 10.17816/JOWD61875
- Madrid L., Seale A.C., Kohli-Lynch M., Edmond K.M., Lawn J.E., Heath P.T., et al. Infant group B streptococcal disease incidence and serotypes worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(Suppl. 2):S160-S172. DOI: 10.1093/cid/cix656
- Song J.Y., Lim J.H., Lim S., Yong Z., Seo H.S. Progress toward a group B streptococcal vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2669-2681. DOI: 10.1080/21645515.2018.1493326
- Sadova N.V., Zaplatnikov A.L., Shipulina O.Yu., Podkopaev V.N., Fomina S.G., Skachkova T.S., et al. Diagnosis, prevention and treatment of perinatal *Streptococcus agalactiae* infection. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2011;19(22):1334-1335. Russian. (Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., Подкопаев В.Н., Фомина С.Г., Скачкова Т.С. и соавт. Диагностика, профилактика и лечение перинатальной *Streptococcus agalactiae* инфекции. *РМЖ*. 2011;19(22):1334-1335.)
- Dutra K.J., Lazenby G.B., Goje O., Soper D.E. Cefazolin as the mainstay for antibiotic prophylaxis in patients with a penicillin allergy in obstetrics and gynecology. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;S0002-9378(24)00448-4. DOI: 10.1016/j.ajog.2024.03.019
- Nagano N., Nagano Y., Toyama M., Kimura K., Shibayama K., Arakawa Y. Penicillin-susceptible group B streptococcal clinical isolates with reduced cephalosporin susceptibility. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9):3406-3410. DOI: 10.1128/jcm.01291-14
- Kimura K., Nagano N., Arakawa Y. Classification of group B streptococci with reduced  $\beta$ -lactam susceptibility (GBS-RBS) based on the amino acid substitutions in PBPs. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1601-1603. DOI: 10.1093/jac/dkv022
- Moroi H., Kimura K., Kotani T., Tsuda H., Banno H., Jin W., et al. Isolation of group B *Streptococcus* with reduced  $\beta$ -lactam susceptibility from pregnant women. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):2-7. DOI: 10.1080/22221751.2018.1557987
- Seki T., Kimura K., Reid M.E., Miyazaki A., Banno H., Jin W., et al. High isolation rate of MDR group B streptococci with reduced penicillin susceptibility in Japan. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(10):2725-2728. DOI: 10.1093/jac/dkv203

17. Kimura K., Nagano N., Nagano Y., Wachino J., Suzuki S., Shibayama K., et al. Predominance of sequence type 1 group with serotype VI among group B streptococci with reduced penicillin susceptibility identified in Japan. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(11):2460-2464. DOI: 10.1093/jac/dkr352
18. Gergova R., Boyanov V., Muhtarova A., Alexandrova A. A Review of the impact of streptococcal infections and antimicrobial resistance on human health. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(4):360. DOI: 10.3390/antibiotics13040360
19. Culebras E., Rodriguez-Avial I., Betriu C., Redondo M., Picazo J.J. Macrolide and tetracycline resistance and molecular relationships of clinical strains of *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(5):1574-1576. DOI: 10.1128/AAC.46.5.1574-1576.2002
20. Valardo P.E., Montanari M.P., Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci. *J Antimicrob Chemother.* 2009;53(2):343-353. DOI: 10.1128/AAC.00781-08
21. Park C., Nichols M., Schrag S.J. Two cases of invasive vancomycin-resistant group B streptococcus infection. *N Engl J Med.* 2014;370(9):885-886. DOI: 10.1056/NEJMc1308504
22. Chen Y., Liu L., Liu J., Ji T., Gao Y., Yang D., et al. Serotype distribution, antimicrobial resistance, and molecular characterization of group B *Streptococcus* isolates from Chinese pregnant woman. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2295805. DOI: 10.1080/14767058.2023.2295805
23. Hilpipre G., Furfaro L.L., Porter M., Blyth C.C., Yeoh D.K. Characterization of invasive Group B *Streptococcus* isolates from Western Australian infants, 2004-2020. *J Med Microbiol.* 2024;73(4). DOI: 10.1099/jmm.0.001822
24. Flécharde M., Gilot P. Physiological impact of transposable elements encoding DDE transposases in the environmental adaptation of *Streptococcus agalactiae*. *Microbiology (Reading).* 2014;160(Pt. 7):1298-1315. DOI: 10.1099/mic.0.077628-0
25. Zhi Y., Ji H.J., Jung J.H., Byun E.B., Kim W.S., Lin S.M., et al. Molecular characteristics of IS1216 carrying multidrug resistance gene cluster in serotype III/sequence type 19 group B *Streptococcus*. *mSphere.* 2021;6(4):e0054321. DOI: 10.1128/mSphere.00543-21
26. Timsit S., Armand-Lefèvre L., Le Goff J., Salmona M. The clinical and epidemiological impacts of whole genomic sequencing on bacterial and virological agents. *Infect Dis Now.* 2024;54(2):104844. DOI: 10.1016/j.idnow.2023.104844
27. Quainoo S., Coolen J.P.M., van Hijum S.A.F.T., Huynen M.A., Melchers W.J.G., van Schaik W., et al. Whole-genome sequencing of bacterial pathogens: the future of nosocomial outbreak analysis. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(4):1015-1063. DOI: 10.1128/CMR.00016-17
28. Edmond K.M., Kortsalioudaki C., Scott S., Schrag S.J., Zaidi A.K., Cousens S. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9815):547-556. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61651-6
29. Stoll B.J., Hansen N.I., Sánchez P.J., Faix R.G., Poindexter B.B., Van Meurs K.P., et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817-826. DOI: 10.1542/peds.2010-2217
30. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., Gurevich, A.A., Dvorkin M., Kulikov A.S. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol.* 2012;19(5):455-477. DOI: 10.1089/cmb.2012.0021
31. Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., Tesler G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics.* 2013;29(8):1072-1075. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt086
32. Larsen M.V., Cosentino S., Rasmussen S., Friis C., Hasman H., Marvig R.L., et al. Multilocus sequence typing of total-genome-sequenced bacteria. *J Clin Microbiol.* 2012;50(4):1355-1361. DOI: 10.1128/JCM.06094-11
33. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018;3:124. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1.eCollection 2018
34. Sheppard A.E., Vaughan A., Jones N., Turner P., Turner C., Efstratiou A., et al. Capsular typing method for *Streptococcus agalactiae* using whole-genome sequence data. *J Clin Microbiol.* 2016;54(5):1388-1390. DOI: 10.1128/JCM.03142-15
35. Benson D.A., Cavanaugh M., Clark K., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., et al. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(Database issue):D36-D42. DOI: 10.1093/nar/gks1195
36. Altschul S.F., Gish W., Miller W., Myers E.W., Lipman D.J. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol.* 1990;215(3):403-410. DOI: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2
37. Bortolaia V., Kaas R.S., Ruppe E., Roberts M.C., Schwarz S., Cattoir V., et al. ResFinder 4.0 for predictions of phenotypes from genotypes. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(12):3491-3500. DOI: 10.1093/jac/dkaa345
38. Carattoli A., Zankari E., García-Fernández A., Voldby Larsen M., Lund O., Villa L., et al. *In silico* detection and typing of plasmids using PlasmidFinder and plasmid multilocus sequence typing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(7):3895-3903. DOI: 10.1128/AAC.02412-14
39. Johansson M.H.K., Bortolaia V., Tansirichaiya S., Aarestrup F.M., Roberts A.P., Petersen T.N. Detection of mobile genetic elements associated with antibiotic resistance in *Salmonella enterica* using a newly developed web tool: MobileElementFinder. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(1):101-109. DOI: 10.1093/jac/dkaa390
40. Amuasi G.R., Dsani E., Owusu-Nyantakyi C., Owusu F.A., Mohhtar Q., Nilsson P., et al. *Enterococcus* species: insights into antimicrobial resistance and whole-genome features of isolates recovered from livestock and raw meat in Ghana. *Front Microbiol.* 2023;14:1254896. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1254896

41. Sadowy E., Matynia B., Hryniewicz W. Population structure, virulence factors and resistance determinants of invasive, non-invasive and colonizing *Streptococcus agalactiae* in Poland. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):1907-1914. DOI: 10.1093/jac/dkq230
42. Shalepo K.V., Kolousova K.A. Importance of genotyping *Streptococcus agalactiae* in the development of measures for the prevention of perinatal infections. *Problemy medicinskoj mikologii.* 2021;23(2):162. Russian. (Шалепо К.В., Колоусова К.А. Значение генотипирования *Streptococcus agalactiae* в разработке мер профилактики перинатальных инфекций. Проблемы медицинской микологии. 2021;23(2):162.)
43. Kolousova K.A., Shipitsyna E.V., Shalepo K.V., Savicheva A.M. Virulence and pathogenicity factors of *Streptococcus agalactiae* strains isolated from pregnant women and newborns. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2021;70(5):15-22. Russian. (Колоусова К.А., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Факторы вирулентности и патогенности штаммов *Streptococcus agalactiae*, выделенных у беременных и новорожденных. Журнал акушерства и женских болезней. 2021;70(5):15-22.) DOI: 10.17816/JOWD75671
44. Russell N.J., Seale A.C., O'Driscoll M., O'Sullivan C., Bianchi-Jassir F., Gonzalez-Guarin J., et al. Maternal colonization with Group B *Streptococcus* and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(Suppl. 2):S100-S111. DOI: 10.1093/cid/cix658
45. Ji W., Zhou H., Li J., Britto C.D., Liu Z., Zhang W., et al. Distributions of candidate vaccine targets, virulence factors, and resistance features of invasive group B *Streptococcus* using Whole-Genome Sequencing: a multicenter, population-based surveillance study. *Vaccine.* 2024;42(16):3564-3571. DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.04.062
46. Jones S., Newton P., Payne M., Furfaro L. Epidemiology, antimicrobial resistance, and virulence determinants of Group B *Streptococcus* in an Australian setting. *Front Microbiol.* 2022;13:839079. DOI: 10.3389/fmicb.2022.839079
47. Gherardi G., Imperi M., Baldassarri L., Pataracchia M., Alfarone G., Recchia S., et al. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among Group B Streptococci in Italy. *J Clin Microbiol.* 2007;45(9):2909-2916. DOI: 10.1128/jcm.00999-07
48. Motallebirad T., Fazeli H., Ghahiri A., Shokri D., Jalalifar S., Moghim S., et al. Prevalence, population structure, distribution of serotypes, pilus islands and resistance genes among erythromycin-resistant colonizing and invasive *Streptococcus agalactiae* isolates recovered from pregnant and non-pregnant women in Isfahan, Iran. *BMC Microbiol.* 2021;21:139. DOI: 10.1186/s12866-021-02186-2
49. Ali M.M., Woldeamanuel Y., Asrat D., Fenta D.A., Beall B., Schrag S., et al. Features of *Streptococcus agalactiae* strains recovered from pregnant women and newborns attending different hospitals in Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2020;20:848. DOI: 10.1186/s12879-020-05581-8
50. Bessa L.J., Egas C., Botelho J., Machado V., Alcofado G., Mendes J.J., et al. Unveiling the resistome landscape in periimplant health and disease. *J Clin Med.* 2025;14(3):931. DOI: 10.3390/jcm14030931