

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2026-25-1-99-110>

## Молекулярно-биологическая характеристика стрептококков группы Mitis

И. М. Грубер<sup>1</sup>, О. М. Афанасьева\*<sup>1</sup>, Д. С. Воробьев<sup>1,2</sup>, О. В. Жигунова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

**Актуальность.** Стрептококки группы Mitis (Mitis Group Streptococci, SMG), относящиеся к одной из 5 групп зеленящих стрептококков, являются компонентом нормальной назофарингеальной флоры человека и включают 17 известных видов. Среди SMG, *Streptococcus pneumoniae* выступает наиболее частым возбудителем ряда инвазивных и неинвазивных заболеваний человека, приводящих к высокому уровню смертности во всем мире. Интересно отметить, что в ряде работ показаны не только различия, но и совпадения в генах, кодирующих факторы патогенности *S. pneumoniae* и других представителей SMG, в частности, *Streptococcus oralis*. **Цель.** Проанализировать и обобщить данные результатов молекулярно-генетических исследований SMG и выявить особенности генетического разнообразия штаммов возбудителей. **Заключение.** Проведенный сравнительный анализ геномов близкородственных видов SMG выявил ключевые общие гены, кодирующие белки – основные факторы патогенности, что позволяет оптимизировать выбор кандидатных штаммов для разработки эффективных пневмококковых вакцин.

**Ключевые слова:** стрептококки группы Mitis, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus oralis*, вирулентность, факторы патогенности, секвенирование, мультиплексная ПЦР

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Грубер И. М., Афанасьева О. М., Воробьев Д. С. и др. Молекулярно-биологическая характеристика стрептококков группы Mitis. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2026;25(1):99-110. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2026-25-1-99-110>

### Molecular biological characteristics of Mitis group streptococci

IM Gruber<sup>1</sup>, OM Afanasyeva\*\*<sup>1</sup>, DS Vorobyev<sup>1,2</sup>, OV Zhigunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budget Institution of Science «Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Russian Federation

<sup>2</sup>Sechenov University, Russian Federation

### Abstract

**Relevance.** Mitis Group Streptococci (SMG), which belong to one of the 5 groups of greening streptococci, are a component of the normal human nasopharyngeal flora and include 17 known species. Among SMG, *Streptococcus pneumoniae* is the most common cause of a number of invasive and non-invasive human diseases that lead to high mortality rates worldwide. It is interesting to note that a number of studies have shown not only differences, but also similarities in the genes encoding the pathogenicity factors of *S. pneumoniae* and other members of the SMG, particularly *Streptococcus oralis*. **Aims.** To analyze and summarize the results of molecular genetic studies of the SMG and identify the features of the genetic diversity of the pathogen strains. **Conclusion.** The comparative analysis of the genomes of closely related SMG species revealed key common genes encoding the main pathogenicity factors, which allows for the optimization of the selection of candidate strains for development.

**Keywords:** Mitis group streptococci, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus oralis*, virulence, pathogenicity factors, sequencing, multiplex PCR

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Gruber IM, Afanasyeva OM, Vorobyev DS et al. Molecular biological characteristics of Mitis group streptococci. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2026;25(1):99-110 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2026-25-1-99-110>

\* Для переписки: Афанасьева Ольга Максимовна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», 105064, Москва, пер. М. Казенный, д. 5А. +7 (495) 916-20-47, факс: +7 (495) 916-20-47, [kukina1994@mail.ru](mailto:kukina1994@mail.ru). ©Грубер И. М. и др.

\*\* For correspondence: Afanasyeva Olga M., Cand. Sci. (Med.), researcher of the Laboratory of experimental microbiology, Federal State Budget Institution of Science «Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Moscow, Russia. +7 (495) 916-20-47, fax: +7 (495) 916-20-47, [kukina1994@mail.ru](mailto:kukina1994@mail.ru). ©Gruber IM, et al.

**Введение**

Род *Streptococcus* относится к семейству *Streptococcaceae*, порядку *Lactobacillales*, классу *Bacilli*, к бактериям типа *Firmicutes* [1]. Входящая в этот род группа зеленящих стрептококков (*Viridans Group Streptococci*, VGS) представляет собой близкородственные виды комменсальных стрептококков, обитающих в ротовой полости, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах человека. Многие из них являются условно-патогенными микроорганизмами, вызывающими неинвазивные и инвазивные заболевания, такие как пневмония, острый средний отит, бактериемия, инфекционный эндокардит, особенно у людей с ослабленным иммунитетом [2,3,4]. В 2020–2022 гг. было выявлено 235 случаев инфекций кожи и мягких тканей с выделением монокультур стрептококка различных видов и установлено, что наиболее часто они были связаны со *S. pyogenes* (40,78 %) и *S. agalactiae* (22,75 %), в единичных случаях – со *S. oralis* (6,25 %) и *S. mitis* (3,13 %). При этом инвазивные формы стрептококковых инфекций чаще были обусловлены *S. agalactiae*, в двух случаях вызваны сочетаниями двух видов – *S. oralis/S. agalactiae* и *S. oralis/S. anginosus* [5]. Понимание патогенеза заболеваний, вызываемых VGS, ограничено недостатком знаний об условиях, способствующих переходу от комменсализма к патогенности, что связано с трудностями идентификации клинических изолятов и установлением их патогенного потенциала.

Филогенетические исследования и анализ геномного сходства 70 геномно-секвенированных представителей рода *Streptococcus*, образующих два основных клада «*Mitis-Suis*» и «*Pyogenes-Equinus-Mutans*», указывают на группировку видов *Streptococcus* в 14 отдельных подкладов. Так, клад (группа\*) *Mitis* состоит из подкладов *Anginosus*, *Pneumoniae*, *Gordonii* и *Parasanguinis*, и шести новых подкладов – *Suis*, *Sobrinus*, *Halotolerans*, *Porci*, *Entericus* и *Orisratti*; клад *Pyogenes* включает подклады *Pyogenes*, *Mutans*, *Salivarius* и *Equinus* или *Bovis* [6]. На основании анализа 514 эталонных геномов, 31 клинического изолята и 4 эталонных штаммов стрептококков группы *Mitis* (*Mitis Group Streptococci*, SMG) было отобрано 12 встречающихся видов и построено филогенетическое дерево, приведенное на рисунке 1 [7]. Фенотипически и филогенетически *S. pneumoniae* относят к SMG, как и наиболее часто выделяемые от больных *S. mitis*, *S. oralis* и *S. pseudopneumoniae*. В свою очередь, к виду *S. oralis* относятся подвиды (subspecies) *oralis*, *dentisani* и *tigurinus* [8].

*S. pneumoniae* является ведущим патогеном человека, который обычно бессимптомно колонизирует слизистые оболочки верхних дыхательных путей и может проникнуть в стерильные локусы,

что приводит к инвазивным заболеваниям (бактериемии и менингиту), главным образом у детей, пожилых людей и пациентов с ослабленным иммунитетом [9]. Он также является основной причиной пневмоний, неинвазивных заболеваний, таких как острый средний отит, синусит и конъюнктивит.

В серии работ Kilian M. с соавт. обсуждается теория эволюции штаммов SMG, в частности показано, что *S. pneumoniae* представляет собой одну эволюционную линию с группой комменсальных штаммов *S. mitis*, они произошли от общего предка – пневмококкоподобного вида, похожего на современный пневмококк, предположительно патогенного для непосредственного хозяина [8]. Ранее было показано присутствие важных факторов патогенности \*\* *S. pneumoniae*, в частности, поверхностных белков, родственных *S. pneumoniae*, в штаммах SMG (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. pseudopneumoniae*) [10,11], и доказано, что кодирующие их гены были утрачены некоторыми штаммами *S. mitis* в редуцированном эволюционном процессе. Это подтверждено тем, что геномы *S. mitis* на 15 % меньше, чем геномы *S. pneumoniae* [8]. Например, показано, что из 13 изученных геномов штаммов *S. pneumoniae*, штамм Hungary19A приобрел наибольшую долю генов (8,2 % гены, соответствующие 141 тысяче пар нуклеотидов (т.п.н.)) из *S. mitis*. Авторы считают, что за счет частого импорта генов от других пневмококков и представителей генетически родственных комменсальных видов во время параллельной эволюции *S. pneumoniae* и *S. mitis*, пневмококк усилил свою способность адаптироваться к новым хозяевам и селективному давлению окружающей среды, включая иммунные реакции хозяина и антибиотики. В последующих исследованиях Kilian M. и Tetellin H. провели сравнение 60 геномных последовательностей штаммов SMG, относящихся к видам *S. pneumoniae*, *S. mitis*, *S. pseudopneumoniae*, подвидам *S. oralis* (*oralis*, *tigurinus* и *dentisani*) и *S. infantis* [12]. Скрининг генов, связанных с патогенностью (вирулентностью), выявил 224 гена, среди которых 115 отсутствовали у всех штаммов *S. mitis*, из них 77 генов отсутствовали также у штаммов *S. oralis*, а 49 генов отсутствовали у всех штаммов *S. mitis*, *S. oralis* и *S. pseudopneumoniae* [12]. Идентифицированные гены *S. pneumoniae* кодировали известные факторы патогенности пневмококка, такие как поверхностный белок пневмококка A (PspA), поробразующий токсин пневмолизин (Ply), аутолитический фермент аутолизин (LytA) и холин-связывающий белок A (PspC /CbpA). Несмотря на то, что экспрессия капсульного полисахарида имеет решающее значение для патогенного потенциала *S. pneumoniae*, опероны биосинтеза капсульных полисахаридов и экспрессия капсулы были установлены у многих штаммов комменсальных SMG [13].

\* В работах термины «клад» и «группа», «подклад» и «подгруппа» являются синонимами.

\*\* Вирулентность – мера патогенности, в отечественной литературе определяется факторами патогенности (а в иностранной – факторами вирулентности)



**Таблица 1. Факторы патогенности штаммов SMG: *S. pneumoniae*, *S. mitis* и *S. oralis sp. oralis* (составлена на основании данных Kilian M. и Tetellin H. [12])**

**Table 1. Pathogenicity factors of SMG strains: *S. pneumoniae*, *S. mitis*, and *S. oralis sp. oralis* (based on data from Kilian M. and Tetellin H. [12])**

Факторы патогенности Pathogenicity factors	Белок, его функция Protein, his function	Локус, символ гена Locus, gene symbol	Присутствие (%) в: Presence (%) in:		
			<i>S. pneu- moniae</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. oralis</i>
Холин-связывающие белки Choline-binding proteins (CBPs)	Аутолизин Autolysin	SP_1937, <i>lytA</i>	100	20	0
	Холин-связывающий белок A Choline-binding protein A	SP_2190, <i>pspC/cbpA</i>	100	0	0
	Холин-связывающий белок G Choline-binding protein G	SP_0390, <i>cbpG</i>	100	0	6
	Холин-связывающий белок PcpA Choline-binding protein PcpA	SP_2136, <i>pcpA</i>	100	5	6
Токсины Toxins	Пневмолизин Pneumolysin	SP_1923-6, <i>ply</i>	100	15	0
	Модуль токсин-антитоксин Toxin-antitoxin module	SP_1223-4	100	20	0
Тейхоевые кислоты Teichoic acids	Синтез и полимеризация повторяющегося звена Synthesis and polymerization of repeating unit	SP_0102	92	15	0
		SP_1364, <i>tarP</i>	100	80	0
		SP_1365	100	80	12
		SP_1366	100	80	12
	Загрузка повторяющихся единиц с помощью PCho Loading of repeating units with PCho	SP_1273, <i>licD1</i>	100	85	0
	SP_1274, <i>licD2</i>	100	85	0	
Ферменты Enzymes	Гиалуронатлиаза Hyaluronidase	SP_0314-5, SP_0317-30	100	0	18
	Сиалидазы Sialidases	<i>nan A</i>	92	55	56
		<i>nan B</i>	100	30	0
		<i>nan C</i>	54	0	0
Белки с якорем LPxTG Proteins with LPxTG anchor	Цинк-металлопротеазы Zinc-metalloprotease	<i>zmpA (iga)</i>	100	55	37
		<i>zmpB</i>	100	25	31
		<i>zmpC</i>	15	25	37
	Пневмококковый белок с высоким содержанием повторов серина Pneumococcal serine-rich repeat protein	SP_1772, <i>psrP</i>	38	15	50

серотипов *S. pneumoniae*. Так, выделенные бактериальные изоляты в двух случаях инвазивного стрептококкового заболевания пожилых людей в Японии содержали  $\alpha$ -гемолитические бактерии, образующие на кровяном агаре характерные мукоидные колонии, устойчивые к оптохину и желчи, агглютинировавшие с пневмококковой антисывороткой серотипа 3 [20]. С помощью мультилокусного сиквенс-типирования и полногеномного секвенирования штаммы, выделенные у этих двух пациентов, были идентифицированы как *S. oralis*,

содержащий ген *hly*, кодирующий гиалуронагилазу, на 96 % идентичный гену *S. pneumoniae*. Авторы считают эти данные доказательством межвидового переноса генов от пневмококка к комменсальному стрептококку и предполагают, что приобретение им капсулы 3 серотипа и *hly* могло повысить вирулентность и способствовать развитию инвазивного заболевания [20].

Следует отметить, что в настоящее время в тесте изучения чувствительности к желчи используется дезоксихолат натрия (Doc) [21]. Лизис, индуцированный

Таблица 1. Продолжение  
Table 1. Continuation

Факторы патогенности Pathogenicity factors	Белок, его функция Protein, his function	Локус, символ гена Locus, gene symbol	Присутствие (%) в: Presence (%) in:		
			<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. oralis</i>
Системы потребления углеводов Carbohydrate uptake systems	ABC транспортёры ABC transporters	SP_1688-90	54	40	0
		SP_1796-8	54	0	0
		SP_1895-7	100	0	0
Потребление фосфатов Phosphate uptake		SP_1824-34	100	20	0
		SP_2084-8	100	0	0
Потребление железа Iron uptake		SP_1032-5	100	0	0
Потребление пептидов Peptide uptake		SP_0703-7	100	15	6
Транспортер лекарственных средств Transporter of drugs		SP_1434-5	85	0	0
Потребление глутамина Glutamine uptake		SP_1500	100	10	24
Потребление марганца Manganese uptake		SP_0117, <i>pspA</i>	100	0	0
Профаги Prophages	Белки, ассоциированные с фагом Phage-associated proteins	SP_1038-40	100	0	6

Дос, обусловлен активностью *N*-ацетилмурамоил-L-аланинамидазы (NAM-амидазы) – продукта гена *lytA*, кодирующего основной пневмококковый аутолизин. Ген *lytA* является первым клонированным и экспрессированным бактериальным аутолитическим геном, вместе с глюкозаминидазой *LytB*, отвечает за диплококковую морфологию, типичную для этого вида [22]. Хотя ген *lytA* считается эксклюзивным для *S. pneumoniae* [23], другие SMG, и многие пневмококковые и SMG профаги кодируют *LytA*-подобные литические ферменты [24, 25]. Однако, как отмечают исследователи, ряд характеристик, связанных с нуклеотидным составом, позволяет точно различать типичные пневмококковые аллели *lytA* (*lytA<sub>spn</sub>*) и SMG (*lytA<sub>SMG</sub>*) или кодируемые фагами аллели [26].

С 1987 г. было описано появление оптохинрезистентных (Optr) штаммов *S. pneumoniae* в различных географических регионах. В ряде исследований показано, что сочетание фенотипических и молекулярных методов с использованием ПЦР может быть эффективно в диагностических исследованиях для дифференциации *S. pneumoniae* от *S. pseudopneumoni* и других видов SMG [27]. Так, в 2014–2016 гг. в Тунисе из мокроты и из отделяемого среднего уха были выделены 4 Optr и чувствительных к желчи штамма *S. pneumoniae* 14, 19A, 3 и 9V/A серотипов, часто встречающихся в регионе. Эта методика ПЦР в режиме реального времени

(ПЦР-РВ) позволила определить серотип пневмококков в 79 % клинических изолятов из спинномозговой жидкости от больных пневмококковым менингитом [28]. При использовании молекулярно-биологических методов было определено, что все четыре Optr штамма пневмококка несут гены *cpsA*, *lytA*, *ply*, *Spn9802*, *Spn9828* и *pspA*, кодирующие соответственные факторы патогенности, в то время как штамм *S. pseudopneumoniae* несет только гены *ply*, *Spn9802* и *Spn9828* [27]. Секвенирование гена 16S рНК с использованием высокоспецифичных праймеров, включающих разницу в 2 различных позициях, которые были описаны как сайты для надежной идентификации видов *Streptococcus* [29], позволило отличить *S. pneumoniae* от других близкородственных стрептококков, в частности от *S. pseudopneumoniae*.

Для определения генетического родства близкородственных штаммов SGM, в частности, *S. pneumoniae*, *S. mitis* и *S. oralis* проводится анализ генов «домашнего хозяйства» (housekeeping genes) [30], который осуществляется с помощью мультилокусного секвенс-типирования (МЛСТ). Этот метод основан на детекции семи генов «домашнего хозяйства» (*aroE*, *gdh*, *gki*, *recP*, *spi*, *xpt*, *ddl*), не претерпевающих значительных изменений под действием селективного давления факторов внешней среды, например, в отличие от генов, кодирующих капсулу пневмококков. Определение генов «домашнего

хозяйства» штаммов, выделенных у детей с хронической бронхолегочной патологией, позволило выявить 16 различных сиквенс-типов (в том числе четыре новых) среди штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [31]. С помощью МЛСТ была выявлена подгруппа «атипичных» пневмококков, которые отличались как от *S. mitis*, так и от *S. pneumoniae* [30]. При анализе 132 изолятов, предположительно идентифицированных как атипичные *S. pneumoniae*, выделенных при инвазивных и неинвазивных инфекциях в Испании, на основе МЛСТ было определено, что 61 изолят был *S. pseudopneumoniae*, 34 – *S. pneumoniae*, 13 – *S. mitis* и 24 остались неклассифицированными (как непневмококки) [32]. Существующие применяемые клинические методы идентификации в значительной степени неточны, и даже новый метод, такой как матрично активированная лазерная десорбционно/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS) не позволяет выявить близкородственные виды, такие как *S. oralis* и *S. mitis* [33].

Несмотря на отличия патогенеза заболеваний, вызываемых *S. oralis*, от других стрептококков группы *viridans* (VGS), их трудно различить в связи с высокой степенью сходства последовательности ДНК. Исследование с целью поиска специфических генов, позволяющих *in vitro* идентифицировать *S. oralis*, было проведено на 490 клонах, полученных путем супрессивной субтрактивной гибридизации и последующего секвенирования положительных клонов. С использованием 5 клонов, специфичных для *S. oralis*, новые наборы праймеров, основанные на регуляторном гене глюкозилтрансферазы, амплифицировали геномную ДНК только из штаммов *S. oralis*, но не из каких-либо других 125 протестированных штаммов [34].

Протокол мультиплексной ПЦР (мПЦР), разработанный для одновременной идентификации гена *gyrB* у *S. pneumoniae*, *S. mitis* и *S. oralis*, позволил оценить специфичность на примере 141 штамма микроорганизмов\*. Выделенные геномные ДНК из этих штаммов эффективно определялись с различием в размерах (соответственно, 701-599-1584 т.п.н.) (положительный контроль), в то время как ни из одного из тестируемых референтных штаммов отрицательного контроля ПЦР-продукты не были обнаружены. При исследовании 47 образцов мазков из полости рта человека с помощью мПЦР-анализа в монокультурах были выявлены *S. pneumoniae* в 4 образцах, *S. mitis* в 6 образцах и *S. oralis* в 7 образцах, т.е. в 32 %, в то время как при культуральном методе, соответственно, в 1-3-1 образцах, т.е. в 10,6 %. Это показывает возможности характеристики на уровне видов, по сравнению с традиционным микробиологическим

анализом, в частности, для быстрого выявления *S. pneumoniae*, *S. mitis* и *S. oralis* из клинических образцов [35].

Секвенирование гена 16S рРНК, анализ мультисеквенсных последовательностей, другие схемы генотипирования [36,37] и типирование *GyrB*\*\* [38] являются широко применяемыми методами молекулярной идентификации VGS (*Viridans Group Streptococci*) в научных исследованиях, но не используются в клинических лабораториях. На основании характеристики штаммов, выделенных при инвазивных и неинвазивных пневмококковых заболеваниях, показано, что высокопроизводительное полногеномное секвенирование и МЛСТ позволяют получать информацию об антигенных и генетических свойствах и структуре циркулирующих штаммов *S. pneumoniae*, что поможет оценить эффект иммунопрофилактических препаратов [39, 40]. Юйсе с соавт. секвенировали геном 64 предполагаемых VGS-штамма, выделенных у пациентов с клинически подтвержденной бактериемией и инфекционным эндокардитом, и 81 изолят от здоровых добровольцев [41]. Было проведено сравнение биоинформатических методов определения близкородственных видов, в частности, приведенных выше – секвенирования гена 16S рРНК, типирования *GyrB*, а также анализа данных полногеномного секвенирования Illumina с использованием Kraken [42]. При этом секвенирование 16S рРНК не всегда позволяло определить видовой уровень: типирование *GyrB* и Kraken оказались эффективными для определения различий между *S. oralis* и *S. mitis*, однако не было точным для других групп VGS. Была охарактеризована структура популяций 108 шт. *S. oralis* и обнаружены высокие уровни разнообразия, при этом подвид *oralis* был идентифицирован как наименее разнообразный из трех подвидов – как по содержанию генов, так и по вариациям последовательностей в основном геноме [41]. Поскольку 99,9 % основного генома *S. oralis* было затронуто рекомбинацией, авторы предположили, что именно рекомбинация была основным механизмом создания и поддержания разнообразия у этого вида. Высокий уровень рекомбинации *S. oralis* подтвержден при расчете SNP\*\*\* (синонимичный однонуклеотидный полиморфизм) – 5,77, что немного меньше 7 – у *S. pneumoniae* и намного выше, чем у других бактерий, вызывающих инвазивные инфекции, таких как *S. aureus* – <1. Для проверки гипотезы о связи определенных генетических вариаций с инвазивными инфекциями, среди изолятов *S. oralis*, выделенных как от пациентов с инфекционным эндокардитом, так и от пациентов с бактериемией, использовали методы множественного полногеномного

\* 141 штамм включал 54 шт. (соответственно, 24-20-10 шт. *S. pneumoniae*, *S. mitis* и *S. oralis*) – положительный контроль и 87 шт. (соответственно, 61 и 26 шт. стрептококки других видов и нестрептококки) – отрицательный контроль.

\*\* *GyrB* – субединица В гиразы; показано, что использование полиморфизма аминокислотной последовательности *GyrB* может быть предложено, как практический и точный метод классификации инвазивных штаммов VGS до видового уровня.

\*\*\* SNP определяется как отношение полиморфизма в результате рекомбинации к введенному случайно.

исследования ассоциаций (multiple genome-wide association study, GWAS). В результате был обнаружен SNP в ранее не охарактеризованном гене, который был значительно обогащен в инвазивных изолятах, по сравнению с неинвазивными вариантами, и была выявлена ассоциация между SNP в неописанном ранее белке NrdM и инвазивным заболеванием, вызываемым всеми тремя подвидами *S. oralis*. Поскольку ген *nrdM* имеет гомологию с геном анаэробной рибонуклеозидтрифосфатредуктазы *nrdD* (нарушение которой приводит к ослаблению вирулентности) и высококонсервативен среди VGS, была отмечена необходимость дальнейшего изучения влияния SNP в *nrdM* *in vivo*. Авторы аргументировано предположили, что неправильная идентификация вида способствовала отсутствию четких результатов исследований генетических детерминант вирулентности видов VGS. По мнению авторов, приведенное исследование:

- увеличило объем геномной информации, доступной для штаммов VGS,
- описало популяционную структуру и крупномасштабную гомологичную рекомбинацию внутри видов *S. oralis*,
- предоставило доказательства того, что склонность к патогенности у *S. oralis*, по крайней мере, частично генетически детерминирована [41].

Как было отмечено выше, к наиболее патогенным представителям SMG относится *S. pneumoniae*, являющийся возбудителем ряда инвазивных и неинвазивных заболеваний человека, приводящих к высокому уровню смертности во всем мире. Близкородственные комменсальные стрептококки, в частности *S. mitis* и *S. oralis*, обладающие 99 % гомологией со *S. pneumoniae* [43], способны приводить к заболеваниям иммунокомпрометированных больных, особенно пациентов после трансплантации органов и онкологических больных. На основании большого количества исследований, направленных на изучение различий в патогенности разных видов VGS, в частности, SMG, основным считается обмен генетической информацией между видами путем гомологичной рекомбинации [44]. Например, перенос генов, кодирующих варианты резистентного к пенициллину пенициллинсвязывающего белка (*pbp2x*) от *S. mitis* и *S. oralis* к *S. pneumoniae*. При этом следует учитывать большое количество охарактеризованных факторов патогенности у *S. pneumoniae* с известной ролью в патогенезе. Основные белки *S. pneumoniae*, связанные с патогенностью, приведены в таблице 2, составленной на основе исследований Morais V. с соавт. [45] и Li S. с соавт. [46].

Еще в 2002 г. D. Nava и A. Camilli, используя метод мутагенеза с сигнатурными метками (STM)\*,

при анализе 100 пулов, содержащих 6149 штаммов *S. pneumoniae*, идентифицировали 387 мутантов (что составило 6,3 % от общего числа проверенных штаммов) с ослабленным развитием к инфекции на модели пневмонии мышей (при интраназальном заражении 6–10-недельных самок Swiss Webster); в 337 из них были определены сайты встраивания транспозонов (с помощью ПЦР и ДНК – секвенирования) [47]. Для количественной оценки степени ослабления вирулентности 17 наиболее аттенуированных штаммов подвергали обратному скрещиванию со штаммом дикого типа. После интраназального заражения (при параллельном посеве в THY\*\*) в конкурентном анализе в различных моделях инфекции проводили 4 типа высева (из легких, легких и крови, легких и носоглотки и всех трех типов ткани) на среды, селективные к тестируемому штамму. На основании расчета конкурентного индекса (CI) было показано, что большинство из 387 мутантных штаммов аттенуированы. При изучении этих штаммов в разных моделях инфекции\*\*\* был выявлен штамм STM64, в котором было отмечено снижение вирулентности гена *rlrA*, проявившееся в легочной и, особенно выраженное, в назофарингеальной модели (CI <0,071), но не в модели бактериемии. В результате этого авторы полагают, что RlrA регулирует один или несколько генов, важных для взаимодействия *S. pneumoniae* со слизистыми оболочками дыхательных путей [47].

M.A. Barocchi с соавт. отметили, что RlrA регулирует транскрипцию 6 генов (3 гена – *rrgA*, *rrgB* и *rrgC*, предположительно кодируют LPxTG-содержащие микробные поверхностные компоненты, распознающие молекулы адгезивного матрикса (MSCRAMM), и гены 3 сортаз – *srtB*, *srtC*, *srtD*). Также известно, что островок RlrA в геноме пневмококка кодирует пилеподобные структуры, которые были обнаружены у штамма TIGR4, относящегося к клону высокоинвазивного серотипа 4 (ST205), а также у клинического изолята серотипа 19F (ST162<sup>19F</sup>) [48]. Было отмечено, что пили, фимбриальные отростки на поверхности бактерий, идентифицированные у многих грамположительных видов, в том числе у SMG, разнообразны, кодируются генами, называемыми островками пилей, а их роль во взаимодействии с окружающей средой или в патогенезе заболеваний недостаточно ясна. *S. pneumoniae* может содержать два различных типа островков пилей: островок RlrA (островок пилей 1, или PI-1) и островок пилей второго типа – островок пилей 2, или PI-2, которые кодируют антигенно различные пили [49]. Было показано, что островок PI-2 присутствует в 16–21 % пневмококковых изолятов и кодирует пили, образованные исключительно белком основной цепи

\*\* THY – бульон Тодда-Хьюита с дрожжевым экстрактом

\*\*\* Модели инфекции: лёгочная (интратрахеальное заражение, высев из гомогенизированных лёгких), бактериемии (системное в/бр заражение и посев крови при пункции сердца), назофарингеальной колонизации (интраназальное заражение и посев назофарингеального смыва)

\* Метод мутагенеза с сигнатурными метками (STM - signature-tagged mutagenesis) позволяет проводить идентификацию генов, выявляя ключевые факторы вирулентности при скрининге ограниченного числа мутантов.

**Таблица 2. Основные белки *S. pneumoniae*, связанные с патогенностью, и их функции (составлена на основе таблиц Morais V. с соавт. и Li S с соавт [45,46])**

**Table 2. Main proteins of *S. pneumoniae* associated with pathogenicity and their functions (based on tables by Morais V., et al. and Li S., et al. [45,46])**

Обозначение белка Protein designation	Наименование белка Protein name	Функция Function
Ply	Пневмолизин* Pneumolysin*	Цитотоксичеч, активирует комплемент, агонист TLR4, индуцирует апоптоз Cytotoxic, complement activator, TLR4 agonist, induces apoptosis
PspA	поверхностный белок A surface protein A	Подавляет активацию компонента C3 комплемента, связывает лактоферрин, способствует адгезии, редуцирует фагоцитоз пневмококка Inhibits the activation of the complement component C3, binds to lactoferrin, helping adherence, reduces phagocytosis of pneumococci
PspC	поверхностный белок C surface protein C	Адгезин, подавляет активацию комплемента, связывая фактор H, связывает секреторные IgA Adhesin, inhibits activation of complement binding factor H, binds to secretory IgA
PcpA	Пневмококковый холин-связывающий белок A Pneumococcal choline-binding protein A	Адгезин, холин-связывающий белок Adhesin, choline binding protein
PhtD	Поверхностный липопротеин Surface Lipoprotein	Адгезин, Zn-связывающий белок Adhesin, Zn binding protein
LytA	Аутолизин** Autolysin**	Аутолитический ответ индуцируется в стационарной фазе роста Aautolytic response induced during the stationary growth phase
PiuA	Поверхностный липопротеин Surface Lipoprotein	Белок A потребления ионов железа, ABC транспортёр Iron uptake proteinA, ABC transporter
PiaA	Поверхностный липопротеин Surface Lipoprotein	Белок A потребления ионов железа, ABC транспортёр Iron acquisition protein A, ABC transporter
PsaA	Поверхностный липопротеин Surface Lipoprotein	Поверхностный антиген A, потребление ионов марганца, ABC транспортёр, адгезин Surface antigen A, Mn <sup>+2</sup> uptake, ABC transporter, adhesin
Pilus	Поверхностный белок Surface Protein	Белок пилей, адгезия эпителиальных клеток Pilus proteins, epithelial cell adhesion

Примечание. Локализация в: \*цитоплазме/клеточной мембране, \*\*цитоплазме/клеточной стенке  
Note. localization in: \*cytoplasm/cell membrane, \*\*cytoplasm/cell wall

PitB. Вторым геном, *pitA*, кодирует мотивы поверхностного белка (N-концевую сигнальную последовательность и C-концевой сигнал сортировки клеточной стенки). Пневмококковый PI-2 островок характеризуется высокой консервативностью последовательности (99,9 % идентичность среди всех PI-2 содержащих пневмококковых изолятов). Было показано, что островок RlrA важен для адгезии пневмококка к эпителиальным клеткам легких (на линии A549), влияет на вирулентность в мышинной модели (показано, что непилированный мутант был менее вирулентным, чем штамм дикого типа) и играет роль в воспалительных реакциях хозяина (влияют на уровень TNF и экспрессию других цитокинов). В работе Zähler D. с соавт. сообщается об идентификации пилей PI-2 у *S. oralis* и *S. mitis*, при этом показано, что несколько штаммов экспрессируют пили, которые, помимо белка основной цепи пилей, имеют предполагаемый белок

адгезин, прикрепленный к структуре остова пилей [50]. Генетическая изменчивость между генами, кодирующими белки PI-2 в SMG, показала, что они подвергались горизонтальному межвидовому переносу и было обнаружено, что они имеют морфологию пневмококковых пилей PI-2. Было также установлено, что изменение последовательности в PitB приводит к антигенным вариациям и авторы считают, что внутри- и межвидовая варибельность белков пилей предполагает роль пилей PI-2 в штаммоспецифическом тканевом тропизме стрептококков группы *Mitis*.

Гомологичную рекомбинацию с родственными видами SMG, в частности *S. oralis*, а также *S. mitis* и *S. pseudopneumoniae*, наблюдали в генах вирулентности пневмококков, кодирующих нейраминидазу A (*nanA*) [10,51], а гомологи таких факторов вирулентности пневмококков, как пневмолизин (Ply) – митилизин (Mly) [52] и аутолизин A

(LytA) – *lytA101* [30] были идентифицированы у *S. mitis*. Таким образом, по мнению Johnston C. с соавт., даже довольно консервативные гены *ply* и *lytA* не могут использоваться как идеальные кандидаты для идентификации пневмококка в ПЦР [10].

Исследование Johnston C. с коллегами было посвящено оценке на полногеномном уровне факторов вирулентности пневмококков – на примере 7 членов группы *Mitis*, с помощью сравнительной геномной гибридизации с микрочипами на основе открытых рамок считывания геномов *S. pneumoniae* штаммов TIGR4 и R6 [10]. У протестированных изолятов установлена гомология пневмококковых генов в 72-85 % у 5 изолятов *S. mitis*, 84 % – у 1 изолята *S. oralis* и 91,4 % – у 1 изолята *S. pseudopneumoniae*. Большое внимание авторы уделили изучению разнообразия и филогенетического родства генов вирулентности у этих штаммов, в связи с включением Ply и NanA в качестве кандидатов в пневмококковую вакцину. При этом известно, что NanA играет определенную роль в пневмококковой колонизации, а его присутствие у родственных комменсальных видах, по мнению авторов свидетельствует о его колонизационной и адгезивной функции, в то время как Ply имеет четко определенную роль при инвазивных заболеваниях [10].

С помощью сравнительного геномного анализа двух штаммов *S. oralis* (SOD и SOT) и одного *S. infantis* (SO\*) были определены их гены патогенности и устойчивости к антибиотикам, выявлены их функциональные различия, показавшие как геномную специфичность, так и синтению (схожесть) [53]. Анализ основных генов, и синонимичного однонуклеотидного полиморфизма (SNP) показал, что штамм SOD имеет больше сходства с эталонным штаммом *S. oralis* Uo5, а результаты изучения геномной синтении (геномного соответствия между образцом генома и геном эталонного штамма - *S. oralis* Uo5) показали, что на штамм Uo5 более похож штамм SOT; при этом штамм SOT имеет больше нуклеотидных вариаций в генетической последовательности при сравнении со штаммом SOD. Из 17 основных генов вирулентности, способствующих колонизации, адгезии или уклонению от факторов иммунитета, ни в одном изученном штамме не выявлены гены *psaA*, *nanB*, *ply*, *lytA*, *lytB*, *lytC*, *iga*, *adsA*; во всех 3 штаммах отмечены *pavA*, *lmb*, *nanA*, *cbpD*, *lpa*, *scpB*, в штамме SOD – *pavB* и *cshA*, а в SOD и SO – *pfbA*. Во всех штаммах определены различные гены, ответственные за капсулообразование. Следует отметить, что основными функциями фибронектинсвязывающих и холинсвязывающего белков, кодируемых отмеченными генами *cshA*, *pavA*, *pavB*, *scpB*, *pfbA* и *cbpD*, соответственно, является ответственность за адгезию, области *scpB-lmb*,

нейраминидазы A (*nanA*) – за колонизацию слизистых.

Таким образом, применение биоинформатических методов изучения близкородственных видов SMG позволило провести их сравнительный геномный анализ и определить гены, ответственные за конкретные факторы патогенности, что важно при выборе вакцинных штаммов.

### Заключение

*Streptococcus pneumoniae*, относящийся к наиболее патогенным представителям стрептококков группы *Mitis* (SMG), является возбудителем ряда инвазивных и неинвазивных заболеваний человека, приводящих к высокому уровню смертности во всем мире. Как подчеркнуто на совещании экспертов, посвященном вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции «как средства снижения заболеваемости и смертности взрослого населения из групп риска» в РФ [54], самой частой формой инфекции является внебольничная пневмония, заболеваемость которой в 2023 г. на 25 % превысила среднемноголетний показатель. При этом «доля пневмоний как причины смертности среди болезней органов дыхания составила у взрослых 46,8 %». Отмечено также в 2023 г. по сравнению с 2022 г. повышение уровня заболеваемости пневмококковым менингитом на 40 %, что отразилось в высоком уровне летальности (28 %) [54].

Одним из «результатов» введения полисахаридных и конъюгированных пневмококковых вакцин в национальные программы иммунизации является замещение «вакцинных» серотипов пневмококка на «невакцинные», что требует расширения спектра серотипов в составе современных пневмококковых вакцин. Это направило внимание исследователей на разработку серотипнезависимых пневмококковых вакцин на основе консервативных протективных белковых антигенов, к тому же были показаны не только различия, но и совпадения в генах, кодирующих факторы патогенности *S. pneumoniae* и других представителей SMG, в частности, *S. oralis* [12,41]. В ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова у представителей SMG разного происхождения и вирулентности (*S. oralis* и *S. pneumoniae* 6B №№3353 и 1121), также отмечены как общие, так и различные гены, кодирующие синтез основных факторов патогенности пневмококка [55]. При этом поверхностная белоксодержащая фракция 30–100 кДа (БСФ) из *S. oralis* защищала мышей от высоковирулентных пневмококковых штаммов разных серотипов, в то время как БСФ из вирулентного штамма *S. pneumoniae* серотипа 6B №3353 защищает мышей от заражения вирулентным штаммом только гомологичного серотипа [56]. При протеомном анализе в составе БСФ *S. oralis* определены белки адгезии, а также относящиеся к системам метаболизма и опосредованно участвующие в развитии

\* SO, SOD и SOT - сокращенные обозначения описываемых штаммов, приведены авторами [53].

инфекционного процесса, в то время как в БСФ *S. pneumoniae* преобладают белки, относящиеся к основным факторам патогенности. При разработке серотипнезависимой пневмококковой вакцины, в качестве компонента, способствующего как предупреждению адгезии и колонизации пневмококка, так и, возможно, участвующего

в роли естественного адъюванта, представляется целесообразным дальнейшее исследование приведенного экспериментального антигенного препарата. Кроме того, может представлять интерес определение возможного протективного эффекта данного антигена в отношении других близкородственных представителей SMG.

## Литература

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Атлас-руководство: Учебное пособие. Под ред. А. С. Быкова, В. В. Зверева. Москва: Медицинское информационное агентство, 2018. – 416 с. – ISBN 978-5-9986-0307-5.
2. Маянский Н. А., Кварчия А. З., Бржозовская Е. А. и др. Видовое разнообразие и чувствительность к антибиотикам оральных стрептококков, выделенных у детей. Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, №3. С. 153–161.
3. Gudiol C., Bodro M., Simonetti A., et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. Clin. Microbiol. Infect. 2013. Vol. 19, N5. P. 474–479.
4. Marin M., Gudiol C., Garcia-Vidal C., et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. Medicine (Baltimore). 2014. Vol. 93, N3. P. 143–149.
5. Кайтуков А. О., Глушкова Е. В., Брико Н. И. и др. Инфекции мягких тканей стрептококковой этиологии в гнойно-хирургическом отделении многопрофильного стационара. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025. Т. 24, №2. С. 14–23.
6. Patel S., Gupta R.S. Robust demarcation of fourteen different species groups within the genus Streptococcus based on genome-based phylogenies and molecular signatures. Infect. Genet. Evol. 2018. Vol. 66. P. 130–151.
7. Imai K., Nemoto R., Kodana M., et al. Rapid and accurate species identification of Mitis Group Streptococci using the MinION Nanopore Sequencer. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020. Vol. 10 N 11. Доступно на: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00011/full>, Дата публикации: 30.01.2020
8. Kilian M., Riley D.R., Jensen A., et al. Parallel evolution of Streptococcus pneumoniae and Streptococcus mitis to pathogenic and mutualistic lifestyles. mBio. 2014. Vol. 5. N 4. P. e01490–14.
9. Henriques-Normark B., Tuomanen E.I. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2013. Vol. 3, N7. P. a010215.
10. Johnston C., Hinds J., Smith A., et al. Detection of Large Numbers of Pneumococcal Virulence Genes in Streptococci of the Mitis Group. J. Clin. Microbiol. 2010. Vol. 48, N8. P. 2762–2769.
11. Madhour A., Maurer P., Hakenbeck R. Cell surface proteins in *S. pneumoniae*, *S. mitis* and *S. oralis*. Iran J. Microbiol. 2011. Vol. 3, N2. P. 58–67.
12. Kilian M., Tettelin H. Identification of Virulence-Associated Properties by Comparative Genome Analysis of Streptococcus pneumoniae, S. pseudopneumoniae, S. mitis, Three S. oralis Subspecies, and S. infantis. mBio. 2019. Vol. 10, N5. P. e01985–19.
13. Skov Sørensen U.B., Yao K., Yang Y., et al. Capsular Polysaccharide Expression in Commensal Streptococcus Species: Genetic and Antigenic Similarities to Streptococcus pneumoniae. mBio. 2016. Vol. 7, N6. –P. e01844–16.
14. Denapaite D., Brückner R., Hakenbeck R., Vollmer W. Biosynthesis of teichoic acids in Streptococcus pneumoniae and closely related species: lessons from genomes. Microb. Drug Resist. 2012. Vol. 18, N3. P. 344–358.
15. Белошицкий Г. В. Оптохин и его использование для идентификации Streptococcus pneumoniae. Медицинский алфавит. 2012. Т. 3, № 14. С. 39–41.
16. Sadowy E., Hryniewicz W. Identification of Streptococcus pneumoniae and other Mitis streptococci: importance of molecular methods. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020. Vol. 39, N12. P. 2247–2256.
17. Лазарева А. В. Микробиологическая характеристика, механизмы устойчивости к антибиотикам и молекулярная эпидемиология резистентных форм респираторных патогенов и госпитальных грамотрицательных бактерий: дисс...-д-ра. мед. наук: 03.02.03 Москва; 2019. Доступно на: <https://www.sech-epov.ru/upload/medialibrary/c57/tekst-dissertatsii.pdf>. Ссылка активна на 4 сентября 2025.
18. Rolo D., Simões A.S., Domenech A., et al. Disease isolates of Streptococcus pseudopneumoniae and non-typeable *S. pneumoniae* presumptively identified as atypical *S. pneumoniae* in Spain. PLoS One. 2013. Vol. 8, N2. P. e57047.
19. Balsalobre L., Hernandez-Madrid A., Lull D., et al. Molecular characterization of disease-associated streptococci of the mitis group that are optochin susceptible. J Clin Microbiol. 2006. Vol. 44. P. 4163–4171.
20. Chang B., Morita M., Nariai A., et al. Invasive Streptococcus oralis Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan. Emerg Infect Dis. 2022. Vol. 28, N 8. P. 1720–1722.
21. Blaschke A.J. Interpreting assays for the detection of Streptococcus pneumoniae. Clin. Infect. Dis. 2011. Vol. 52, N4. P. S331–S337.
22. López R., García E. Recent trends on the molecular biology of pneumococcal capsules, lytic enzymes, and bacteriophage. FEMS Microbiol. Rev. 2004. Vol. 28, N5. P. 553–80.
23. Magomani V., Wolter N., Tempia S., et al. Challenges of using molecular serotyping for surveillance of pneumococcal disease. J. Clin. Microbiol. 2014. Vol. 52, N9. P. 3271–6.
24. Lull D., López R., García E. Characteristic signatures of the *lytA* gene provide a basis for rapid and reliable diagnosis of Streptococcus pneumoniae infections. J. Clin. Microbiol. 2006. Vol. 44, N4. P. 1250–6.
25. Romero P., García E., Mitchell T.J. Development of a prophage typing system and analysis of prophage carriage in Streptococcus pneumoniae. Appl. Environ. Microbiol. 2009. Vol. 75, N6. P. 1642–9.
26. Morales M., García P., de la Campa A.G., et al. Evidence of localized prophage-host recombination in the *lytA* gene, encoding the major pneumococcal autolysin. J. Bacteriol. 2010. Vol. 192, N10. P. 2624–32.
27. Ktari S., Ben Ayed N.E.H., Maalej S., et al. Clinical optochin resistant Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pseudopneumoniae strains in Tunisia. J. Infect. Dev. Ctries. 2021. Vol. 15, N 5. P. 672–677.
28. Миронов К.О., Платонов А.Е., Дунаева Е.А. и др. Методика ПЦР в режиме реального времени для определения серотипов Streptococcus pneumoniae. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. Т. 91, № 1. С. 41–48.
29. El Aila N.A., Emler S., Kajjalainen T., et al. The development of a 16S rRNA gene based PCR for the identification of Streptococcus pneumoniae and comparison with four other species specific PCR assays. BMC Infect Dis. 2010. Vol. 10, № 1. С. 104.
30. Whatmore A.M., Efstratiou A., Pickerill A.P., et al. Genetic Relationships between Clinical Isolates of Streptococcus pneumoniae, Streptococcus oralis, and Streptococcus mitis: Characterization of “Atypical” Pneumococci and Organisms Allied to *S. mitis* Harboring *S. pneumoniae* Virulence Factor-Encoding Genes. Infect Immun. 2000. Vol. 68, № 3. P. 1374–1382.
31. Комягина Т. М., Тряпичкина А. С., Алябьева Н. М. и др. Популяционная структура и молекулярно-генетическая характеристика штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных от детей с хронической бронхолегочной патологией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2024; Т. 26, №4. С. 480–486.
32. Pichichero M.E. Pneumococcal whole-cell and protein based vaccines: Changing the paradigm. Expert. Rev. Vaccines. 2017. Vol. 6, N12. P. 1181–1190.
33. Isaksson J., Rasmussen M., Nilson B., et al. Comparison of species identification of endocarditis associated viridans streptococci using *mrbB* genotyping and 2 MALDI-TOF systems. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2015. Vol. 81, N4. P. 240–245.
34. Park H.K., Lee H.J., Jeong E.G., et al. The *rgg* gene is a specific marker for Streptococcus oralis. J. Dent. Res. 2010. Vol. 89, N11. P. 1299–303.
35. Kim W., Park H.K., Hwang W.J., Shin H.S. Simultaneous detection of Streptococcus pneumoniae, S. mitis, and S. oralis by a novel multiplex PCR assay targeting the *gyrB* gene. J. Clin. Microbiol. 2013. Vol. 51, N3. P. 835–840.
36. Teles C., Smith A., Ramage G., Lang S. Identification of clinically relevant viridans group streptococci by phenotypic and genotypic analysis. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 30, N2. – P. 243–250.
37. Velsko I.M., Perez M.S., Richards V.P. Resolving phylogenetic relationships for Streptococcus mitis and Streptococcus oralis through core- and pan-genome analyses. Genome Biol. Evol. 2019. Vol. 11, N4. P. 1077–1087.
38. Galloway-Peña J., Sahasrabhojane P., Tarrand J., et al. *GyrB* Polymorphisms accurately assign invasive viridans group streptococcal species. J. Clin. Microbiol. 2014. Vol. 52, N8. P. 2905–2912.
39. Миронов К.О., Гапонова И. И., Корчагин В. И. и др. Антигенная и генетическая характеристика штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных от больных инвазивными и неинвазивными пневмококковыми инфекциями, с использованием высокопроизводительного секвенирования. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. Т. 98, № 5. С. 512–518.

40. Миронов К. О., Гапонова И. И., Корчагин В. И. и др. Определение серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих инвазивные и неинвазивные формы инфекций, с использованием высокопроизводительного секвенирования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024. Т. 26, №4. С. 396–400.
41. Joyce L.R., Youngblom M.A., Cormaty H., et al. Comparative Genomics of *Streptococcus oralis* Identifies Large Scale Homologous Recombination and a Genetic Variant Associated with Infection. *mSphere*. 2022. Vol. 7, N6. P. e0050922.
42. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019. Vol. 20, N1. P. 257.
43. Facklam R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes Richard. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002. Vol. 15, N4. P. 613–630.
44. Chi F., Nolte O., Bergmann C., et al. Crossing the barrier: evolution and spread of a major class of mosaic *pbp2x* in *Streptococcus pneumoniae*, *S. mitis* and *S. oralis*. *Int. J. Med. Microbiol*. 2007. Vol. 297, N7–8. P. 503–512.
45. Morais V., Teixeira E., Suarez N. Next-Generation Whole-Cell Pneumococcal Vaccine. *Vaccines*. 2019. Vol. 7, N4. P. 151.
46. Li S., Liang H., Zhao S.-H., et al. Recent progress in pneumococcal protein vaccines. *Front. Immunol*. 2023. Vol. 14. P. 1278346.
47. Hava D., Camilli A. Large-scale identification of serotype 4 *Streptococcus pneumoniae* virulence factors. *Mol. Microbiol*. 2002. Vol. 45, N5. P. 1389–1406.
48. Barocchi M. A., Ries J., Zogaj X., et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006. Vol. 103, N8. P. 2857–2862.
49. Bagnoli F., Moschioni M., Donati C., et al. A second pilus type in *Streptococcus pneumoniae* is prevalent in emerging serotypes and mediates adhesion to host cells. *J Bacteriol*. 2008. Vol. 190, N15. P. 5480–5492.
50. Zähler D., Gandhi A. R., Yi H., Stephens D. S. Mitis Group Streptococci Express Variable Pilus Islet 2 Pili. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6, N9. P. e25124.
51. King S. J., Whatmore A. M., Dowson C. G. NanA, a neuraminidase from *Streptococcus pneumoniae*, shows high levels of sequence diversity, at least in part through recombination with *Streptococcus oralis*. *J. Bacteriol*. 2005. Vol. 187, N15. P. 5376–5386.
52. Jefferies J., Nieminen L., Kirkham L. A., et al. Identification of a secreted cholesterol-dependent cytolysin (mitilysin) from *Streptococcus mitis*. *J. Bacteriol*. 2007. Vol. 189, N2. P. 627–632.
53. Zhou J., Sun T., Kang W., et al. Pathogenic and antimicrobial resistance genes in *Streptococcus oralis* strains revealed by comparative genome analysis. *Genomics*. 2020. Vol. 112, N5. P. 3783–3793.
54. Совет экспертов «Вакцинация от пневмококковой инфекции как средство снижения заболеваемости и смертности взрослого населения из групп риска в Российской Федерации». *Эпидемиол. Инфекц. Болезни. Актуал.вопр.* 2025. Т. 15, №2. С. 101–104
55. Афанасьева О. М., Грубер И. М., Бржозовская Е. А., Асташкина Е. А. Факторы патогенности близкородственных стрептококков группы Mitis разной вирулентности. Сборник Трудов XI Международной научно-практической конференции «Молекулярная диагностика 2023». М., 2023. С. 305–306.
56. Афанасьева О.М., Грубер И.М., Воробьев Д.С., и др. Сравнительный анализ факторов патогенности близкородственных стрептококков группы Mitis и выделенных из них поверхностных белоксодержащих антигенов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2025. Т. 24, №2. С. 24–32.

## References

1. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya. Atlas-rukovodstvo: Uchebnoye posobiye. Pod. red. A.S. Bykova. V.V. Zvereva. - Moskva: Meditsinskoye informat-sionnoye agentstvo. 2018. - 416 s. - ISBN 978-5-9986-0307-5 (In Russ.)*
2. Mayanskiy NA, Kvarchiya AZ, Brzhozovskaya EA, et al. Species diversity and sensitivity to antibiotics against oral streptococci isolated in children. *Russian Pediatric Journal*. 2019; 22(3):153–161. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-3-153-161
3. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(5):474–479. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x
4. Marín M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, et al. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(3):143–149. doi: 10.1097/MD.0000000000000026
5. Kayukov AO, Glushkova EV, Briko NI, et al. Soft Tissue Infections of Streptococcal Etiology in the Purulent-Surgical Department of a Multidisciplinary Hospital. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(2):14–23. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2025-24-2-14-23
6. Patel S, Gupta RS. Robust demarcation of fourteen different species groups within the genus *Streptococcus* based on genome-based phylogenies and molecular signatures. *Infect Genet Evol*. 2018;66:130–151. doi: 10.1016/j.meegid.2018.09.020
7. Imai K, Nemoto R, Kodama M, et al. Rapid and accurate species identification of Mitis Group Streptococci using the MinION Nanopore Sequencer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(11). Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00011/full>. Accessed: 30.01.2020. (In Russ).
8. Kilian M, Riley DR, Jensen A, et al. Parallel evolution of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus mitis* to pathogenic and mutualistic lifestyles. *mBio*. 2014;5(4):e01490–14. doi: 10.1128/mBio.01490-14
9. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):a010215. doi: 10.1101/cshperspect.a010215.
10. Johnston C, Hinds J, Smith A, et al. Detection of Large Numbers of Pneumococcal Virulence Genes in Streptococci of the Mitis Group. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2762–2769. doi: 10.1128/JCM.01746-09
11. Madhour A, Maurer P, Hakenbeck R. Cell surface proteins in *S. pneumoniae*, *S. mitis* and *S. oralis*. *Iran J Microbiol*. 2011;3(2):58–67.
12. Kilian M, Tettelin H. Identification of Virulence-Associated Properties by Comparative Genome Analysis of *Streptococcus pneumoniae*, *S. pseudopneumoniae*, *S. mitis*, *Three S. oralis* Subspecies, and *S. infantis*. *mBio*. 2019;10(5):e01985–19. doi: 10.1128/mBio.01985-19
13. Skov Sørensen UB, Yao K, Yang Y, et al. Capsular Polysaccharide Expression in Commensal Streptococcus Species: Genetic and Antigenic Similarities to *Streptococcus pneumoniae*. *mBio*. 2016;7(6):e01844–16. doi: 10.1128/mBio.01844-16
14. Denapante D, Brückner R, Hakenbeck R, Vollmer W. Biosynthesis of teichoic acids in *Streptococcus pneumoniae* and closely related species: lessons from genomes. *Microb Drug Resist*. 2012;18(3):344–358. doi: 10.1089/mdr.2012.0026
15. Beloshitskiy GV. Optokhin i ego ispolzovaniye dlya identifikatsii Streptococcus pneumoniae. *Meditsinskiy alfavit*. 2012;3(14):39–41. (In Russ.).
16. Sadowy E, Hryniewicz W. Identification of Streptococcus pneumoniae and other Mitis streptococci: importance of molecular methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2247–2256.
17. Lazareva. A.V. Mikrobiologicheskaya kharakteristika, mekhanizmy ustoychivosti k antibiotikam i molekulyarnaya epidemiologiya rezistentnykh form respiratornykh patogenov i gospitalnykh gramotrisatelnikh bakteriy[dissertation]. Moskva; 2019. Available at: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/c57/tekst-dissertatsii.pdf>. Accessed: 4 Sep 2025. (In Russ).
18. Rolo D, Simões AS, Domenech A, et al. Disease isolates of *Streptococcus pseudopneumoniae* and non-typeable *S. pneumoniae* presumptively identified as atypical *S. pneumoniae* in Spain. *PLoS One*. 2013;8(2):e57047. doi: 10.1371/journal.pone.0057047
19. Balsalobre L, Hernandez-Madrid A, Lull D, et al. Molecular characterization of disease-associated streptococci of the mitis group that are optochin susceptible. *J Clin Microbiol*. 2006;44:4163–4171. doi: 10.1128/JCM.01137-06
20. Chang B, Morita M, Nariai A, et al. Invasive *Streptococcus oralis* Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(8):1720–1722. doi: 10.3201/eid2808.212176
21. Blaschke AJ. Interpreting assays for the detection of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):S331–S337. doi: 10.1093/cid/cir048
22. López R, García E. Recent trends on the molecular biology of pneumococcal capsules, lytic enzymes, and bacteriophage. *FEMS Microbiol Rev*. 2004;28(5):553–80. doi: 10.1016/j.femsre.2004.05.002
23. Magomani V, Wolter N, Tempia S, et al. Challenges of using molecular serotyping for surveillance of pneumococcal disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(9):3271–6. doi: 10.1128/JCM.01061-14
24. Lull D, López R, García E. Characteristic signatures of the *lytA* gene provide a basis for rapid and reliable diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44(4):1250–6. doi: 10.1128/JCM.44.4.1250-1256.2006
25. Romero P, García E, Mitchell TJ. Development of a prophage typing system and analysis of prophage carriage in *Streptococcus pneumoniae*. *Appl Environ Microbiol*. 2009;75(6):1642–9. doi: 10.1128/AEM.02155-08
26. Morales M, García P, de la Campa AG, et al. Evidence of localized prophage-host recombination in the *lytA* gene, encoding the major pneumococcal autolysin. *J Bacteriol*. 2010;192(10):2624–32. doi: 10.1128/JB.01501-09
27. Ktari S, Ben Ayed NEH, Maaiej S, et al. Clinical optochin resistant *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pseudopneumoniae* strains in Tunisia. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(5):672–677. doi: 10.3855/jidc.13106
28. Mironov KO, Platonov AE, Dunaeva EA, et al. Real-time PCR procedure for determination of *Streptococcus pneumoniae* serotypes. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014;91(1):41–48. (In Russ.).
29. El Aila NA, Emler S, Kallajainen T, et al. The development of a 16S rRNA gene based PCR for the identification of *Streptococcus pneumoniae* and comparison with four other species specific PCR assays. *BMC Infect Dis*. 2010;10(1):104. doi: 10.1186/1471-2334-10-104
30. Whatmore AM, Efstratiou A, Pickerill AP, et al. Genetic Relationships between Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus oralis*, and *Streptococcus mitis*: Characterization of “Atypical” Pneumococci and Organisms Allied to *S. mitis* Harboring *S. pneumoniae* Virulence Factor-Encoding Genes. *Infect Immun*. 2000;68(3):1374–1382. doi: 10.1128/IAI.68.3.1374-1382.2000

31. Komyagina TM, Tryapochkina AS, Alyabieva NM, et al. Population structure and genetic characteristics of *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with chronic respiratory diseases. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(4):480–486. doi: 10.36488/cmacc.2024.4.480-486. (In Russ.)
32. Pichichero M.E. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: Changing the paradigm. *Expert Rev Vaccines*. 2017;6(12):1181–1190. doi: 10.1080/14760584.2017.1393335
33. Isaksson J, Rasmussen M, Nilson B, et al. Comparison of species identification of endocarditis associated viridans streptococci using *rnpB* genotyping and 2 MALDI-TOF systems. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;81(4):240–245. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.12.007
34. Park HK, Lee HJ, Jeong EG, et al. The *rgg* gene is a specific marker for *Streptococcus oralis*. *J Dent Res*. 2010;89(11):1299–303. doi: 10.1177/0022034510378426
35. Kim W, Park HK, Hwang WJ, Shin HS. Simultaneous detection of *Streptococcus pneumoniae*, *S. mitis*, and *S. oralis* by a novel multiplex PCR assay targeting the *gyrB* gene. *J Clin Microbiol*. 2013;51(3):835–840. doi: 10.1128/JCM.02920-12
36. Teles C, Smith A, Ramage G, Lang S. Identification of clinically relevant viridans group streptococci by phenotypic and genotypic analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(2):243–50. doi: 10.1007/s10096-010-1076-y
37. Velsko IM, Perez MS, Richards VP. Resolving phylogenetic relationships for *Streptococcus mitis* and *Streptococcus oralis* through core- and pan-genome analyses. *Genome Biol Evol*. 2019;11(4):1077–1087. doi: 10.1093/gbe/evz049
38. Galloway-Peña J, Sahasrabhojane P, Tarrand J, et al. *GyrB* Polymorphisms accurately assign invasive viridans group streptococcal species. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2905–2912. doi: 10.1128/JCM.01068-14
39. Mironov KO, Gaponova II, Korchagin VI, et al. Antigenic and genetic characterization of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients with invasive and non-invasive pneumococcal infections by using high-throughput sequencing. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(5):512–518. doi: 10.36233/0372-9311-144
40. Mironov KO, Gaponova II, Korchagin VI, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive and non-invasive infections using whole-genome sequencing. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;26(4):396–400. doi: 10.36488/cmacc.2024.4.396-400
41. Joyce LR, Youngblom MA, Cormaty H, et al. Comparative Genomics of *Streptococcus oralis* Identifies Large Scale Homologous Recombination and a Genetic Variant Associated with Infection. *mSphere*. 2022;7(6):e0050922. doi: 10.1128/msphere.00509-22
42. Wood DE, Lu J, Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol*. 2019;20(1):257. doi: 10.1186/s13059-019-1891-0
43. Facklam R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes Richard. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(4):613–630. doi: 10.1128/CMR.15.4.613-630.2002
44. Chi F, Nolte O, Bergmann C, et al. Crossing the barrier: evolution and spread of a major class of mosaic *pbp2x* in *Streptococcus pneumoniae*, *S. mitis* and *S. oralis*. *Int J Med Microbiol*. 2007;297(7-8):503–512. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.02.009
45. Morais V, Teixeira E, Suarez N. Next-Generation Whole-Cell Pneumococcal Vaccine. *Vaccines*. 2019;7(4):151. doi: 10.3390/vaccines7040151
46. Li S, Liang H, Zhao S-H, et al. Recent progress in pneumococcal protein vaccines. *Front Immunol*. 2023;14:1278346. doi: 10.3389/fimmu.2023.1278346
47. Hava D, Camilli A. Large-scale identification of serotype 4 *Streptococcus pneumoniae* virulence factors. *Mol Microbiol*. 2002;45(5):1389–1406.
48. Barocchi MA, Ries J, Zogaj X, et al. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(8):2857–2862. doi: 10.1073/pnas.0511017103
49. Bagnoli F, Moschioni M, Donati C, et al. A second pilus type in *Streptococcus pneumoniae* is prevalent in emerging serotypes and mediates adhesion to host cells. *J Bacteriol*. 2008;190(15):5480–5492. doi: 10.1128/JB.00384-08
50. Zähler D, Gandhi AR, Yi H, Stephens DS. Mitis Group Streptococci Express Variable Pilus Islet 2 Pili. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e25124.
51. King SJ, Whatmore AM, Dowson CG. NanaA, a neuraminidase from *Streptococcus pneumoniae*, shows high levels of sequence diversity, at least in part through recombination with *Streptococcus oralis*. *J Bacteriol*. 2005;187(15):5376–5386. doi: 10.1128/JB.187.15.5376-5386.2005
52. Jefferies J, Nieminen L, Kirkham LA, et al. Identification of a secreted cholesterol-dependent cytolysin (mitilysin) from *Streptococcus mitis*. *J Bacteriol*. 2007;189(2):627–632. doi: 10.1128/JB.01092-06
53. Zhou J, Sun T, Kang W, et al. Pathogenic and antimicrobial resistance genes in *Streptococcus oralis* strains revealed by comparative genome analysis. *Genomics*. 2020;112(5):3783–3793. doi: 10.1016/j.ygeno.2020.04.014
54. Expert Council «Vaccination against pneumococcal infection as a mean of reducing morbidity and mortality in the adult population from risk groups in the Russian Federation». *Epidemiology and infectious diseases*. Current items 2025; 15(2):101–104. (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2025.15.2.101-104
55. Afanasyeva OM, Gruber IM, Brzhozovskaja EA, Astashkina EA. Faktory patogennosti blizkorodstvennykh streptokokkov gruppy Mitis raznoj virulentnosti. *Sbornik Trudov XI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii «Molekuljarnaja diagnostika 2023»*. M., 2023. P. 305–306. (In Russ.)
56. Afanasyeva OM, Gruber IM, Vorobyev DS, et al. Comparative analysis of pathogenicity factors of closely related Mitis group streptococci and surface protein-containing antigens isolated from them. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2025;24(2):24–32. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2025-24-2-24-32

## Об авторах

- **Ирина Мироновна Грубер** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. +7 (495) 916-20-47, igruber\_instmech@mail.ru. ORCID 0000-0002-1922-4640.
- **Ольга Максимовна Афанасьева** – к. м. н., научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. +7 (495) 916-20-47, kukina1994@mail.ru. ORCID 0000-0003-0875-4141.
- **Денис Сергеевич Воробьев** – к. м. н., заведующий лабораторией экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А.А. Воробьева ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. +7 (495) 916-20-47, vorobievdenis@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1926-8803.
- **Ольга Валерьевна Жигунова** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной микробиологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. +7 (495) 916-20-47, kileva@mail.ru. ORCID 0000-0002-3958-6219.

Поступила: Принята к печати:

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Irina M. Gruber** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Experimental Microbiology of the Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. +7 (495) 916-20-47, igruber\_instmech@mail.ru. ORCID 0000-0002-1922-4640.
- **Olga M. Afanasyeva** – Cand. Sci. (Med.), researcher of the Laboratory of experimental microbiology of the Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. +7 (495) 916-20-47, kukina1994@mail.ru. ORCID 0000-0003-0875-4141.
- **Denis S. Vorobyev** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Experimental Microbiology of the Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after Academician A.A. Vorobyov of the Sechenov University. +7 (495) 916-20-47, vorobievdenis@yandex.ru. ORCID 0000-0002-1926-8803.
- **Olga V. Zhigunova** – junior researcher at the Laboratory of Experimental Microbiology of the Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera. +7 (495) 916-20-47, kileva@mail.ru. ORCID 0000-0002-3958-6219.

Received: Accepted:

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.