

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-41-45>

Распространение эндемичных субклонов Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов по результатам полногеномного секвенирования

П. А. Хромова*, В. В. Синьков, Е. Д. Савилов, С. Н. Жданова, О. Б. Огарков

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

Резюме

Актуальность. Впервые описана генетическая неоднородность эпидемического кластера B0/W148, являющегося наиболее «успешным» штаммом возбудителя туберкулеза в России и в мире. **Цель.** Создание эпидемиологической модели распространения штаммов туберкулеза B0/W148 на территории Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (СФО и ДФО) с выявлением генетической взаимосвязи между исследуемыми штаммами и изолятами из западных регионов России. **Результаты и обсуждения.** Проведено сравнительное исследование распределения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в геномах 20 штаммов из СФО и ДФО с аналогичными данными от 62 близкородственных штаммов из западных регионов России. На основе байесовского филогенетического древа построена эпидемиологическая модель возникновения и распространения высоко-трансмиссивных штаммов *M. tuberculosis* кластера B0/W148 в России. По результатам моделирования выявлены и охарактеризованы Сибирский и Якутский субкластеры B0/W148.

Ключевые слова: туберкулез, эндемичные субклоны B0/W148, NGS, филогенетический анализ, Дальневосточный федеральный округ (ДФО), Сибирский федеральный округ (СФО)

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Хромова П. А., Синьков В. В., Савилов Е. Д. и др. Распространение эндемичных субклонов Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* на территориях Сибирского и Дальневосточного федеральных округов по результатам полногеномного секвенирования. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(3):41–45. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-41-45>.

Dispersal of Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* Endemic Subclones in Territories of the Siberia and Far Eastern Federal District by Whole Genome Study

PA Khromova**, VV Sinkov, ED Savilov, SN Zhdanova, OB Ogarkov
Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems

Abstract

Relevance. The heterogeneity of the epidemic cluster B0/W148 in Russia is described for the first time. **Aim** of investigation was to create an epidemic model of tuberculosis strains B0/W148 spreading in Siberian Federal District (SFD) and Far Eastern Federal District (FEFD) and to identify the genetic relationship between the studied strains. **Results and discussion.** A comparative study of single nucleotide polymorphism (SNP) distribution in genomes of 20 strains from the SFD and FEFD and similar data in 62 strains from other regions of Russia was carried out. Based on Bayesian phylogenetic analysis was proposed epidemiological model of the emergence and spread of highly transmissible strains the B0/W148 cluster of *M. tuberculosis* in Russia. Siberian and Yakutian subclusters were identified and characterized by the simulation results.

Key words: tuberculosis, endemic subclones B0/W148, NGS, phylogenetic analysis, Far Eastern Federal District, Siberian Federal District

No conflict of interest to declare.

For citation: Khromova PA, Sinkov VV, Savilov ED, et al. Dispersal of Beijing B0/W148 *M. tuberculosis* Endemic Subclones in Territories of the Siberia and Far Eastern Federal District by Whole Genome Study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(3):41–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-3-41-45>.

* Для переписки: Хромова Полина Андреевна, мл. научн. сотр. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, +79041455222, polina.and38@gmail.com. ©Хромова П. А. и др.

** For correspondence: Khromova Polina A., Junior Research of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems. +79041455222, polina.and38@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>. ©Khromova PA et al.

Введение

Одной из важнейших проблем общественного здравоохранения является туберкулёз (ТБ), от которого в мире ежегодно умирает почти два миллиона человек [1]. Это инфекционное заболевание входит в число десяти главных причин смерти во многих развивающихся странах. По данным ВОЗ, на 30 государств приходится 87% от всех зарегистрированных случаев ТБ, с минимальным уровнем заболеваемости (по 3%) в Европейском и Американском регионах [1]. Следует отметить, что туберкулез относится к социально значимым заболеваниям и во многом зависит от экономического развития той или иной страны: в регионах с высоким уровнем дохода населения ежегодно регистрируется менее 10 новых случаев на 100 тыс. населения, в большинстве же государств с высоким бременем ТБ этот показатель составлял 150–400 случаев [1].

К сожалению, уровень заболеваемости ТБ в Российской Федерации находится на довольно высоком уровне, что особенно характерно для субъектов Сибирского (СФО) и Дальневосточного федеральных округов (ДФО). В этих регионах показатель общей заболеваемости по туберкулезу в 2018 г. сильно варьирует: от минимальных ее значений в Республике Хакасия (44,7 на 100 тыс. населения), до максимальных – в Республике Тыва (138,4 на 100 тыс. населения) и Чукотском автономном округе (187,4 на 100 тыс. населения). Заболеваемость выше 100 на 100 тыс. населения сохраняется в 4 из 21 субъекта СФО и ДФО: (Республика Тыва, Приморский край, Еврейская автономная область, Чукотский автономный округ) [2].

Российская Федерация, как и большинство стран постсоветского пространства, входит в число регионов с высоким бременем МЛУ/ШЛУ-ТБ (туберкулез с множественной/ и широкой лекарственной устойчивостью), который во многом определяет неблагоприятное развитие туберкулезной инфекции как на организменном, так и на популяционном уровнях [3]. При этом в СФО и ДФО заболеваемость туберкулезом с МЛУ-ТБ превышает среднероссийский уровень в 1,4–1,7 раза [4].

Понятно, что как заболеваемость, так и распространенность туберкулеза во многом зависит от ее этиологического компонента. В этой связи отметим, что популяция возбудителя этого заболевания в различных странах мира достаточно гетерогенна и представлена разнообразными генетическими семействами. На территории России эти семейства представлены преимущественно генотипом Beijing [5]. Наибольшее клинико-эпидемиологическое значение имеет штамм B0/W148, который повсеместно встречается на территории Российской Федерации и стран бывшего Советского Союза [6]. Этот эпидемический клон генотипа Beijing впервые был описан в 1999 г. и обозначен как B0 [7]. Обозначение W148 он получил в 2002 г. при исследовании крупной вспышки в Нью-Йорке [8].

Интерес к изучению именно этого этиологического агента связан с тем, что вариант B0/W148 *M. tuberculosis* считается наиболее «успешным» клоном генотипа Beijing, для которого характерны высокие уровни патогенности, вирулентности и способность быстро формировать устойчивость к большинству противотуберкулезных препаратов [6,9–11]. Однако его распределение в человеческой популяции неоднородно, например, в России этот вариант наиболее часто встречается в Сибири (19–22%) и гораздо реже в европейской части России и странах бывшего Советского Союза (7–13%) [9].

В настоящее время отсутствуют достоверные данные о происхождении клона B0/W148, однако существует гипотеза, предполагающая, что данный вариант *M. tuberculosis* возник в Сибири и его первичное распространение на европейскую часть России произошло в 1960–1980 гг. вследствие массовой миграции населения [9].

Цель работы – создание эпидемической модели распространения штаммов туберкулеза B0/W148 на территории СФО и ДФО с выявлением генетической взаимосвязи между исследуемыми штаммами и изолятами из западных регионов России.

Материалы и методы

Штаммы. Выделение геномной ДНК из культур проводилось с использованием набора ДНК-сорб-В (Интерлабсервис, Россия). Определение B0/W148 генотипа Beijing осуществлялось согласно ранее предложенному методу [12] и по динуклеотидной делеции в гене *kdpD* [13]. Для полногеномного секвенирования было отобрано 20 образцов: Республика Саха (Якутия) – 6, Республика Бурятия – 5, Забайкальский край – 5, Иркутская область – 4. Приготовление библиотек выполняли по протоколу Nextera XT в соответствии с рекомендациями производителя (Illumina, США). Секвенирование реализовывалось на приборе NextSeq 550.

Геномы. Группа сравнения была представлена 62 геномами, отнесенными нами к эпидемическому клону B0/W148 по наличию специфической нуклеотидной замены Rv0003 807G > T, описанной Шитиковым Е. А. с соавт. в 2017 г. [14]. Данные геномы находятся в свободном доступе и являются частью следующих проектов, зарегистрированных в NCBI: PRJEB2138, PRJNA352769, PRJNA447918.

Биоинформационный анализ. Полученные короткие прочтения выравнивались относительно референсной нуклеотидной последовательности при помощи программы BWA [15]. В качестве референсной последовательности ДНК был использован полный геном *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv-NC_000962. Поиск однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP calling) произведен с применением программы Vcftools. Создание конкатентной последовательности было осуществлено

с использованием программы bsatool, качество ридов выбрано с покрытием (coverage) больше 30. Межгенные регионы, мобильные элементы, PE- и PPE-гены и гены лекарственной устойчивости были исключены из последовательности для исключения влияния селективного отбора на филогенетические модели. Для определения оптимальной модели была использована программа ModelFinder, которая представлена в IQ-TREE [16]. Филогенетическое дерево было построено с использованием программы Beast2 [17] с применением общей реверсивной модели эволюции. Оценку лог-файлов Beast проводили с помощью Tracer v1.7.1 [18].

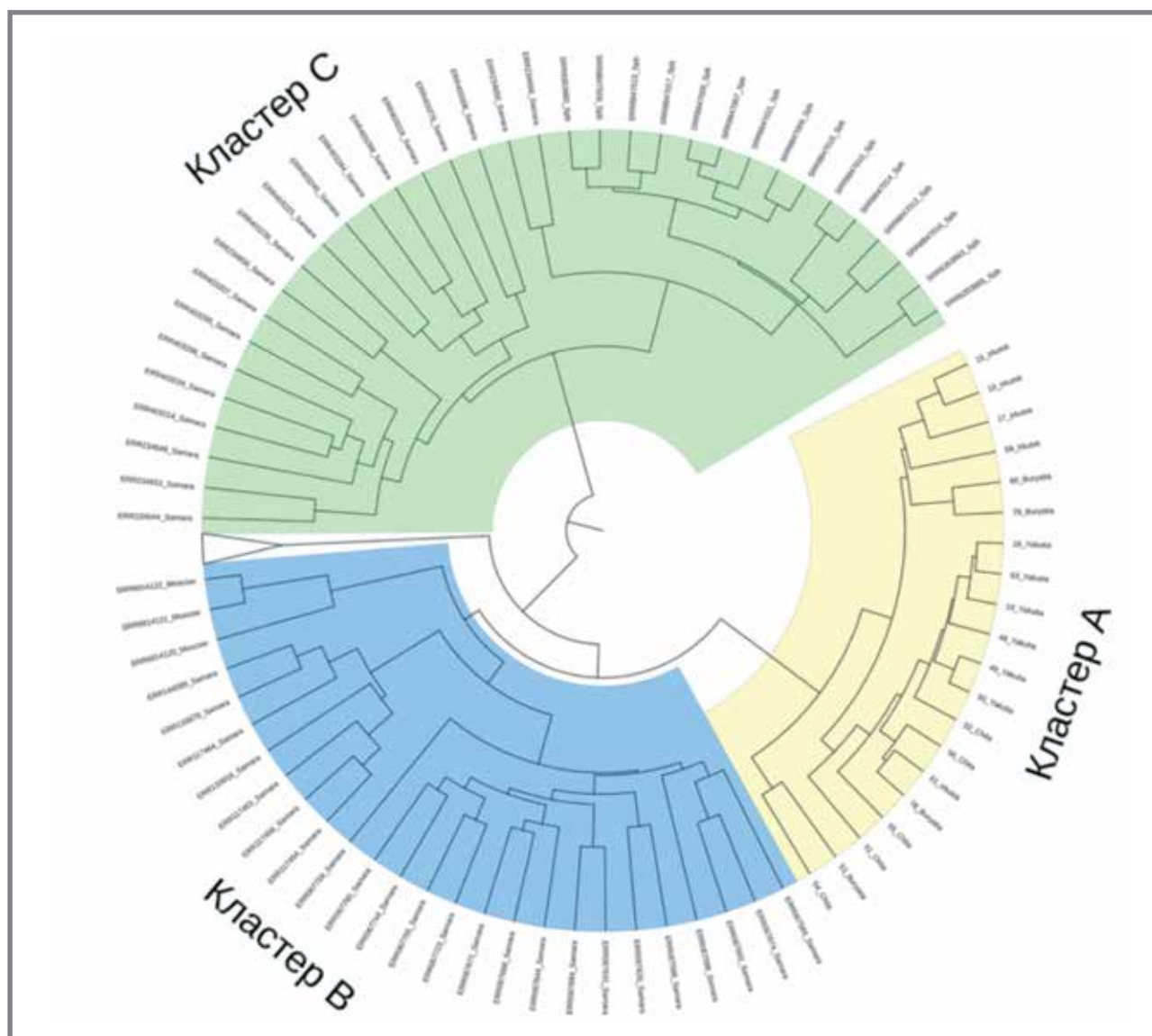
Все параметры, полученные методом Монте-Карло по схеме марковских цепей (MCMC), демонстрировали значение эффективного размера выборки (ESS) больше 200 [19]. Тестирование

нуклеотидных последовательностей на соответствие определенной модели накопления замен выполнялось с помощью программы IQ-TREE. Обнаружено, что наилучшей моделью является GTR с частотной коррекцией встречаемости аминокислотных остатков в последовательности и четырьмя гамма-категориями (GTR+F+4G) [19]. Данная модель была выбрана для расчетов с помощью BEAST для реконструкции филогенетических деревьев Байесовским методом с молекулярными часами.

Результаты и обсуждение

Филогенетический анализ исследуемых геномов *M. tuberculosis* B0/W148 позволил разделить их на три самостоятельные эволюционно дискретные группы, обозначенные как кластеры А, В и С (рис. 1).

Рисунок 1. Байесовское филогенетическое дерево 82 геномов *M. tuberculosis* генотипа Beijing B0/W148, построенное по 1628 переменным нуклеотидным позициям
Figure 1. Bayesian phylogenetic tree of 82 genomes of *M. tuberculosis* of the Beijing B0/W148 genotype, constructed from 1628 variable nucleotide positions



Представленный на рисунке кластер А состоит из штаммов, выделенных на территории Сибири и Дальнего Востока (Иркутская область, Республика Бурятия, Чита, Республика Саха (Якутия)), нуклеотидные последовательности которых были получены в ходе настоящего исследования. Кластер В преимущественно состоит из штаммов, выделенных на территории Самарской и Московской областей, а кластер С представлен штаммами из Самарской области и Санкт-Петербурга. Следует отметить, что характер формирования кластеров на филогенетическом древе соответствует регионам циркуляции возбудителя, что позволяет высказать предположение об изолированном характере эволюции эпидемического клона B0/W148 на отдельно взятых территориях.

В процессе биоинформационного анализа среди всех исследуемых геномов выявлено наличие уникальных молекулярных маркеров у группы штаммов, входящих в кластер А (сибирский): два однонуклеотидных полиморфизма (SNP), картированных в межгенных регионах (3846707A > C, 3846704A > G). Интересно, что внутри впервые обнаруженного сибирского кластера B0/W148 (кластер первого порядка) наблюдается формирование еще более мелких субкластеров (кластеры второго порядка), то есть штаммы, циркулирующие на территории Якутии, из кластера B0/W148 имеют свои уникальные SNP (Rv1700 1925823 242T > G).

На сегодняшний день в России и странах бывшего Советского Союза наблюдается сложная эпидемиологическая ситуация по туберкулезной инфекции, которая, не в последнюю очередь, связана с доминирующим положением генотипа Beijing *M. tuberculosis* на рассматриваемых территориях и способностью его отдельных субтипов значимо чаще формировать лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам.

Необходимо отметить, что B0/W148, как часть генотипа Beijing, играет ключевую роль в развитии

лекарственной устойчивости эпидемии туберкулеза в России. Кроме этого, данный эпидемический клон является уникальным объектом исследования, так как носит эндемичный характер для России и стран бывшего Советского Союза, что исключает завозные случаи и дает возможность оценить процессы распространения туберкулезной инфекции на обширных территориях.

Выявление уникальных кластеров эпидемического клона B0/W148 на территориях сопредельных регионов (Иркутская область, Республика Бурятия, Чита, Республика Саха (Якутия)) с характерными специфическими молекулярными маркерами может свидетельствовать о локальном характере распространения патогена на рассматриваемых территориях. Поскольку туберкулез является инфекцией с отложенным началом болезни, можно предположить, что характер его экспансии в человеческой популяции будет иметь медленный («ползучий») характер. Таким образом, выявление на территориях четырех административных субъектов общей площадью более 4,5 млн кв. км единого субтипа (кластер А) B0/W148 может быть признаком «древнего» характера его происхождения. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что штаммы из группы сравнения, находящиеся в относительной близости (Самарская область, Москва и Санкт-Петербург), имеют признаки кластеризации соответственно региону их циркуляции.

Выявленный нами территориально-ассоциированный характер распространения B0/W148 расширяет возможности его молекулярно-эпидемиологического картирования и позволяет более широко использовать в эпидемиологическом надзоре при расследовании неблагоприятно развития эпидемиологической ситуации при туберкулезе, когда требуется раздельное выявление завозных и местных случаев инфекции.

Работа поддержана грантом
РФФИ 20-015-00041 А.

Литература

1. World Health Organisation. Global tuberculosis report 2018. France: World Health Organization; 2018.
2. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2018 году. 2018. Доступно на: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf. Ссылка активна на 06.04.2020.
3. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е. и др. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95. № 11. С. 5–17.
4. Алексеева Т. В., Ревякина О. В., Филиппова О. П. и др. Туберкулез в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (2007–2016 гг.). // Туберкулез и болезни легких. 2017. Т. 95. № 8. С. 12–17.
5. Mokrousov I, Otten T, Vyazovaya A et al. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003. Vol. 22. N 6. P. 342–348.
6. Синьков В. В., Савилов Е. Д., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза в России: эпидемиологические и исторические доказательства в пользу сценария распространения «пекинского» генотипа *M. tuberculosis* в XX веке. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010. Т. 9. № 6. С. 23–28.
7. Нарвская О. В., Мокроусов И. В., Оттен Т. Ф. и др. Генетическое маркирование полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России. // Проблемы туберкулеза. 1999. Т. 79. № 3. С. 39–41.
8. Bifani P. J., Mathema B., Kurepina N. E. et al. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. // *Trends in microbiology*. 2002. Vol. 10. N 1. P. 45–52.
9. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. // *Clinical microbiology reviews*. 2013. Vol. 26. N 2. P. 342–360.
10. Ribeiro S. C., Gomes L. L., Amaral E. P. et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage. // *Journal of clinical microbiology*. 2014. Vol. 52. N 7. P. 2615–2624.
11. Савилов Е. Д., Синьков В. В., Огарков О. Б. Эпидемиология туберкулеза на Евро-Азиатском континенте: оценка глобального движения штаммов генотипа «Пекин». Монография, Иркутск, 2013.
12. Хромова П. А., Огарков О. Б., Жданова С. Н. и др. Выявление высокотрансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного течения туберкулеза. // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62. № 10. С. 622–627.

13. Огарков О. Б., Синьков В. В., Жданова С. Н., Рычкова Л. В. Олигонуклеотидные праймеры, флуоресцентные ДНК-зонды и способ выявления *Mycobacterium tuberculosis* клонального комплекса 2-W148 генотипа Beijing в клинических образцах. Патент ЕАПО на изобретение № 032489. 28.06.2019. Доступно на: [https://www.eapo.org/ru/publications/publicat/search.php?SEARCH\[id\]=032489](https://www.eapo.org/ru/publications/publicat/search.php?SEARCH[id]=032489). Ссылка активна на 27.03.2020.
14. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. // *Scientific reports*. 2017. Vol. 7. N 1. P. 1–10.
15. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. // *Bioinformatics*. 2009. Vol. 25. N 14. P. 1754–1760.
16. Nguyen L. T., Schmidt H. A., Von Haeseler A. et al. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies // *Molecular biology and evolution*. 2015. Vol. 32. N 1. P. 268–274.
17. Bouckaert R, Heled J, Kühnert D, et al. BEAST 2: a software platform for Bayesian evolutionary analysis. // *PLoS computational biology*. 2014. Vol. 10. N 4.
18. Rambaut A, Drummond AJ, Xie D, et al. Posterior summarization in Bayesian phylogenetics using Tracer 1.7. // *Systematic biology*. 2018. Vol. 67. N 5. P. 901.
19. Drummond AJ, Bouckaert RR. *Bayesian evolutionary analysis with BEAST*. Cambridge University Press; 2015.

References

1. World Health Organisation. *Global tuberculosis report 2018*. France: World Health Organization; 2018.
2. *Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu*; 2018. Available at: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epid-situatsiya.pdf. Accessed: 06 April 2020. (In Russ).
3. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, et al. Multidrug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; 95 (11): 5–17. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
4. Alekseeva TV, Revyakina OV, Filippova OP, et al. Tuberculosis in Siberian and Far Eastern federal districts (2007–2016). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(8):12–17. (In Russ.). doi:10.21292/2075-1230-2017-95-8-12-17.
5. Mokrousov I, Otten T, Vyazovaya A, Limeschenko E, et al. PCR-based methodology for detecting multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing family circulating in Russia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2003;22(6):342–348. doi:10.1007/s10096-003-0944-0.
6. Sinkov VV, Savilov ED, Ogarkov OB. Epidemiology of Tuberculosis in Russia: Epidemiological and Historical Evidences in Favor of the Scenario Distribution of Beijing Genotype *M. tuberculosis* in the XX Century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2010;9(6):23–28. (In Russ).
7. Narvskaya OV, Mokrousov IV, Otten TF, et al. Genetic labeling of multiresistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in North-West Russia. *Problems of tuberculosis*. 1999; 79(3):39–41. (In Russ).
8. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, et al. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends in microbiology*. 2002;10(1):45–52. doi:10.1016/s0966-842x(01)02277-6.
9. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(2):342–360.
10. Ribeiro SC, Gomes LL, Amaral EP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* strains of the modern sublineage of the Beijing family are more likely to display increased virulence than strains of the ancient sublineage. *Journal of clinical microbiology*. 2014; 52(7):2615–2624. doi: 10.1128/CMR.00087-12.
11. Savilov ED, Sinkov VV, Ogarkov OB. Epidemiologiya tuberkuleza na Evro-Aziatskom kontinente: ocenka globalnogo dvizheniya shtammov genotipa «Pekin». Monograph, Irkutsk, 2013. (In Russ).
12. Hromova PA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, et al. The detection of highly-transmissible genotypes of agent in clinical samples for prognosis of unfavorable course of tuberculosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62(10):622–627. (In Russ).
13. Ogarkov OB, Sinkov VV, Zhdanova SN, et al. Олигонуклеотидные праймеры, флуоресцентные ДНК-зонды и способ выявления *Mycobacterium tuberculosis* клонального комплекса 2-W148 генотипа Beijing в клинических образцах. Патент ЕАПО № 032489. 28.06.2019. Available at: [https://www.eapo.org/ru/publications/publicat/search.php?SEARCH\[id\]=032489](https://www.eapo.org/ru/publications/publicat/search.php?SEARCH[id]=032489). Accessed: 27 March 2020. (In Russ).
14. Shitikov E, Kolchenko S, Mokrousov I, et al. Evolutionary pathway analysis and unified classification of East Asian lineage of *Mycobacterium tuberculosis*. *Scientific reports*. 2017; 7(1):1–10. doi: 10.1038/s41598-017-10018-5.
15. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009; 25(14):1754–1760. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324
16. Nguyen LT, Schmidt HA, Von Haeseler A, et al. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies. *Molecular biology and evolution*. 2015;32(1):268–274. doi: 10.1093/molbev/msu300.
17. Bouckaert R, Heled J, Kühnert D, et al. BEAST 2: a software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS computational biology*. 2014;10(4). doi:10.1371/journal.pcbi.1003537.
18. Rambaut A, Drummond AJ, Xie D, et al. Posterior summarization in Bayesian phylogenetics using Tracer 1.7. *Systematic biology*. 2018; 67(5):901. doi:10.1093/sysbio/syy032
19. Drummond AJ, Bouckaert RR. *Bayesian evolutionary analysis with BEAST*. Cambridge University Press; 2015.

Об авторах

- **Полина Андреевна Хромова** – м. н. с. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. +79041455222, polina.and38@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>.
- **Вячеслав Владимирович Синьков** – к. м. н., с. н. с. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека». +79025698481, vsinkov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>.
- **Евгений Дмитриевич Савилов** – д. м. н., профессор, г. н. с. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. +79148759919, savilov47@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>.
- **Светлана Николаевна Жданов** – д. м. н., с. н. с. Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. +79148774415, svetnii@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>.
- **Олег Борисович Огарков** – д. м. н., заведующий отделом эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека. +79642255258, obogarkov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>.

Поступила: 08.04.2020. Принята к печати: 27.05.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Polina A. Khromova** – Junior Research of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems. +79041455222, polina.and38@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>.
- **Vyacheslav V. Sinkov** – Cand. Sci. (Med.), Senior Research of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems. +79025698481, vsinkov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>.
- **Evgeniy D. Savilov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Officer of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems. +79148759919, savilov47@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9217-6876>.
- **Svetlana N. Zhdanova** – Dr. Sci. (Med.), Senior Research Officer of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems. +79148774415, svetnii@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>.
- **Oleg B. Ogarkov** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology and Microbiology of Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems. +79642255258, obogarkov@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>.

Received: 08.04.2020. Accepted: 27.05.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.