Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом

Т. С. Скачкова*¹, Е. В. Князева¹, Е. Н. Головешкина¹, Т. В. Тронза¹,
Е. И. Кондратьева², А. Ю. Воронкова², В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

Резюме

Актуальность. Антибиотикорезистентность микроорганизмов может способствовать хронизации воспалительного процесса, приводить к увеличению стоимости лечения и затруднять эрадикацию возбудителя. Пациентам с муковисцидозом постоянно требуется врачебный контроль, регулярные обращения в медицинские учреждения, в связи с чем высок риск инфицирования внутрибольничными антибиотикорезистентными штаммами. Кроме того, необходимый приём антибактериальных препаратов создает предпосылки для формирования устойчивых микроорганизмов. **Цель.** Сравнение частоты выявления детерминант антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, и условно-здоровых с помощью молекулярно-биологических методов. **Материалы и методы.** Исследовали мазки со слизистой оболочки ротоглотки от 100 детей, больных муковисцидозом, и 100 условно-здоровых (контрольная группа). Генетические локусы антибиотикорезистентности: металло-β-лактамазы групп VIM, IMP и NDM; гены карбапенемаз групп KPC и OXA-48; гены бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M и ген *tesA* выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. **Результаты и обсуждение.** Установлена статистически значимо большая частота обнаружения генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки детей с муковисцидозом по сравнению с условно-здоровыми детьми ($p < 0,001$). Шансы обнаружения локусов антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки среди детей, больных муковисцидозом, в 38,5 раза выше, чем среди здоровых (95% ДИ 5,1–289,5). У 28% детей, больных муковисцидозом, была выявлена ДНК генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоме орофарингеальных мазков. **Заключение.** Высокий процент генетических детерминант антибиотикорезистентности может быть причиной неэффективности антибактериальной терапии. Необходим регулярный эпидемиологический мониторинг пациентов с муковисцидозом в связи с высокой встречаемостью у них антибиотикорезистентных микроорганизмов с генетическими локусами резистентности, которые имеют особое клиническое и эпидемиологическое значение.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, ПЦР, муковисцидоз, MRSA, CTX-M, металло-β-лактамазы

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Скачкова Т. С., Князева Е. В., Головешкина Е. Н. и др. Распространенность генетических детерминант антибиотикорезистентности, имеющих особое эпидемиологическое значение, в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки больных муковисцидозом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4): 44-48 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48>

The Prevalence of Genetic Determinants of Antibiotic Resistance, which are of Particular Epidemiological Consequences, in the Microbiota of the Oropharyngeal Swabs in Patients with Cystic Fibrosis

TS Skachkova**¹, EV Kniazeva¹, EN Goloveshkina¹, TV Tronza¹, EI Kondratyeva², AY Voronkova², VG Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkova», Moscow, Russia

* Для переписки: Скачкова Татьяна Сергеевна, старший научный сотрудник, ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 974-96-46 (доб.2247), +7 (916) 833-51-16, skachkova@cmd.su. ©Скачкова Т. С. и др.

** For correspondence: Skachkova Tatyana S., researcher, Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology", 3a, st. Novogireevskaya, Moscow, 111123, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2247), +7 (916) 833-51-16, skachkova@cmd.su. ©Skachkova TS, et al.

Abstract

Relevance. Antibiotic resistance of microorganisms can contribute to the chronicity of the inflammatory process, lead to an increase in the cost of treating patients and make it difficult to eradicate the pathogen. Patients with cystic fibrosis constantly require medical supervision, regular visits to medical institutions, and therefore there is a high risk of infection with nosocomial antibiotic-resistant strains. In addition, the necessary intake of antibacterial drugs provides an advantage for the reproduction of resistant microorganisms. **Aim.** Comparison of the frequency of detection of antibiotic resistance determinants in oropharyngeal swabs in children with cystic fibrosis and conditionally healthy children using molecular biological methods. **Materials and methods.** A PCR study of oropharyngeal discharge from 100 children with cystic fibrosis and 100 children from the control (healthy comparison subject) group was performed. Genetic antibiotic resistance locus: metallo- β -lactamases of the VIM, IMP and NDM groups; carbapenemase genes of the KPC and OXA-48 groups; extended-spectrum beta-lactamase genes of the CTX-M group and the *mecA* gene were detected by polymerase chain reaction (PCR) with hybridization-fluorescence detection. **Results and discussion.** As a result of the analysis, a statistically significant increase in the frequency of detection of genetic determinants of antibiotic resistance in the microbiota of the oropharyngeal discharge in children with cystic fibrosis was found compared with healthy children ($p < 0.001$). The chances of detecting antibiotic resistance loci in the discharge of the oropharynx among children with cystic fibrosis are 38.5 times higher than among healthy children (95% CI: 5.1-289.5). In 28% of children with cystic fibrosis, DNA of the genetic determinants of antibiotic resistance was detected in the microbiome of the discharge of the oropharynx. A high percentage of the presence of genetic determinants of antibiotic resistance may be the reason for the ineffectiveness of antibiotic therapy. **Conclusion.** Due to the high occurrence in the microbiome of the oropharyngeal discharge of patients with cystic fibrosis of genetic antibiotic resistance locus that are of particular clinical and/or epidemiological significance, and the high risk of the spread of antibiotic-resistant strains outside medical institutions, it is necessary to include this group of patients in regular epidemiological monitoring.

No conflict of interest to declare.

Keywords: antibiotic resistance, PCR, cystic fibrosis, MRSA, CTX-M, metallo- β -lactamase

For citation: Skachkova TS, Kniazeva EV, Goloveshkina EN, et al. The prevalence of genetic determinants of antibiotic resistance, which are of particular epidemiological consequences, in the microbiota of the oropharyngeal swabs in patients with cystic fibrosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):44-48 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-44-48>

Введение

Проблема антибиотикорезистентности является на сегодня одной из ключевых проблем в системе общественного здравоохранения во всем мире. Наличие условно-патогенных микроорганизмов с мобильными генетическими элементами, несущими гены антибиотикорезистентности, во внебольничной среде диктует необходимость регулярного мониторинга в связи с опасностью их широкого распространения. Антибиотикорезистентность микроорганизмов может способствовать хронизации воспалительного процесса, приводить к увеличению стоимости лечения и затруднять эрадикацию возбудителя.

Микроорганизмы, инфицирующие больного муковисцидозом, определяют лечение, качество жизни, перспективы для трансплантации и общую выживаемость. Наиболее значимыми и часто выявляемыми патогенами у пациентов с муковисцидозом являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. Также клиническую значимость имеют *Burkholderia cepacia* complex, *Achromobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, бактерии рода *Acinetobacter* и др. [1]. Важно своевременное начало лечения соответствующими антибиотиками для элиминации бактериальных патогенов.

Пациентам с муковисцидозом постоянно требуются наблюдение специалистов и регулярные обращения в медицинские организации, в связи с чем высок риск инфицирования внутрибольничными антибиотикорезистентными штаммами.

Кроме того, прием антибактериальных препаратов дает преимущество устойчивым микроорганизмам для размножения [2]. В руководстве EUCAST (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам) указано, что наличие некоторых механизмов резистентности у микроорганизма не всегда автоматически предполагает его клиническую устойчивость. Это может быть связано с отсутствием экспрессии механизма или низкой экспрессией, не приводящей к фенотипическому проявлению резистентности [3]. Однако показана высокая согласованность между фенотипической и прогнозируемой чувствительностью к противомикробным препаратам, определяемой по результатам секвенирования [4].

Особое эпидемиологическое значение имеют механизмы резистентности, кодируемые генами, которые расположены на мобильных генетических элементах. Было показано, что передача генов антибиотикорезистентности возможна не только внутри штаммов одного вида, но и между микроорганизмами разных видов [5]. Расположение генов антибиотикорезистентности на мобильных генетических элементах способствует их быстрому внутри- и межвидовому распространению.

Цель нашего исследования – сравнение частоты выявления детерминант антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, и условно-здоровых с помощью молекулярно-биологических методов.

Original Articles

Материалы и методы

Исследованы мазки со слизистой оболочки ротоглотки от 100 детей, больных муковисцидозом, и от 100 условно-здоровых (контрольная группа) в возрасте от 3 до 18 лет. Средний возраст детей, больных муковисцидозом, составил $12,0 \pm 4,2$ года (медиана – 12), условно-здоровых – $13,4 \pm 2,9$ лет, (медиана – 14).

Забор биоматериала проводился с ноября 2021 г. по август 2022 г. Мазки со слизистой оболочки ротоглотки забирали с помощью стерильного зонда-тампона с риской для излома (ООО «Медицинские изделия», Россия, РУ №РЗН 2018/7058). Рабочую часть зонда-тампона, содержащую исследуемый материал, обламывали и оставляли в пробирке с транспортной средой («Транспортная среда для хранения и транспортировки респираторных мазков», ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, РУ №ФСР 2009/05011). Выделение ДНК проводилось с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, РУ №ФСР 2008/03147). Генетические локусы антибиотикорезистентности выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с помощью наборов реагентов производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия. Гены металло- β -лактамаз групп VIM, IMP и NDM выявляли с помощью набора реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (РУ №РЗН 2013/729), гены карбапенемаз групп KPC и OXA-48 – набора реагентов «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (РУ №РЗН 2013/879), выявление генов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) группы CTX-M выполняли с использованием набора реагентов «АмплиСенс® ESBL CTX-M-FL», гена *tesA* – набора реагентов «АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL» (РУ №ФСР 2012/13998).

Данные исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление и систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Полученное значение p менее 0,05 свидетельствовало о наличии статистически значимых различий.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался метод отношения шансов, определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений отношения

шансов на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Результаты и обсуждение

Методом ПЦР в режиме реального времени проводился анализ на наличие генов металло- β -лактамаз групп VIM, IMP и NDM, генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48, генов БЛРС группы CTX-M и гена *tesA*. В результате было обнаружено 33 локуса антибиотикорезистентности у 28 детей, больных муковисцидозом (у 3 детей было обнаружено по 2 локуса, у 1 ребенка – 3 локуса антибиотикорезистентности), и 1 локус антибиотикорезистентности в мазке со слизистой оболочки ротоглотки у 1 ребенка из контрольной группы (табл. 1).

В группе условно-здоровых детей в мазках со слизистой оболочки ротоглотки не было обнаружено генов: металло- β -лактамаз групп VIM, IMP и NDM, карбапенемаз групп KPC и OXA-48, а также БЛРС группы CTX-M. Только у одного ребенка из контрольной группы (1%) был обнаружен ген *tesA*, причем в низкой концентрации – 700 копий/мл. Для сравнения: средняя концентрация ДНК гена *tesA*, выявленного в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, составила 172 113 копий ДНК на мл образца (медиана – 25 600 копий/мл).

У детей, больных муковисцидозом, в мазках со слизистой оболочки ротоглотки не было обнаружено генов металло- β -лактамаз групп IMP и карбапенемаз групп KPC. ДНК генов металло- β -лактамаз группы VIM была обнаружена у 5% детей, больных муковисцидозом, ДНК генов металло- β -лактамаз группы NDM – у 2% детей, ДНК генов карбапенемаз группы OXA-48-подобных – у 3% детей, ДНК генов бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M – у 15% детей, а ДНК гена *tesA* – у 8% детей. У детей, больных муковисцидозом, статистически значимо чаще выявляли ДНК генов бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M ($p < 0,001$) и ДНК генов *tesA* ($p = 0,035$) по сравнению с детьми из контрольной группы. Шансы встречаемости бета-лактамаз расширенного спектра группы CTX-M в мазках со слизистой оболочки ротоглотки среди детей, больных муковисцидозом, в 36,4 раза выше, чем среди здоровых детей (95% ДИ 2,1–618,1). Шансы встречаемости метициллинрезистентных штаммов в мазках со слизистой оболочки ротоглотки среди детей, больных муковисцидозом, в 8,6 раза выше, чем среди здоровых детей (95% ДИ 1,1–70,2). Дети, больные муковисцидозом, относятся к группе высокого риска инфицирования метициллинрезистентными штаммами стафилококка и микроорганизмами с бета-лактамазами расширенного спектра действия группы CTX-M.

Таблица 1. Сравнение результатов выявления генетических локусов антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки

Table 1. Comparison of the results of detection resistance genes in oropharyngeal swabs

Генетические локусы антибиотикорезистентности Resistance genes	Число детей, у которых обнаружены локусы антибиотикорезистентности, % Number of children with antibiotic resistance genes, %		p
	Группа детей, больных муковисцидозом A group of children with cystic fibrosis	Контрольная группа Control group	
ДНК генов металло-β-лактамаз группы VIM DNA of VIM metallo-β-lactamase genes	5	0	0,059
ДНК генов металло-β-лактамаз группы NDM DNA of NDM metallo-β-lactamase genes	2	0	0,497
ДНК генов карбапенемаз группы OXA-48-подобных DNA of OXA-48-like carbapenemase genes	3	0	0,246
ДНК генов бета-лактамаз группы CTX-M DNA of CTX-M Beta-Lactamase genes	15	0	<0,001*
ДНК генов mec A Mec A gene DNA	8	1	0,035*
Всего Total	28	1	< 0,001*

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: *statistically significant differences ($p < 0,05$).

Бета-лактамазы группы CTX–M являются бета-лактамазами расширенного спектра действия. Термин «β-лактамазы расширенного спектра» объединяет большое число бактериальных ферментов, которые отличаются способностью расщеплять оксиимино-β-лактамы (цефалоспорины III–IV поколений и азтреонам) наряду с пенициллинами и ранними цефалоспоридами и проявляют чувствительность к ингибиторам (клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму) [6]. Продукция β-лактамазы расширенного спектра наблюдается в основном у энтеробактерий. Резистентность к карбапенемам у представителей родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* может быть связана с различными механизмами, однако наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет продукция приобретенных металло-β-лактамаз. Опасность ферментов данного класса обусловлена их высокой каталитической активностью и широким спектром субстратной специфичности, включающим практически все бета-лактамы антибиотиков [7].

В результате проведенного анализа было установлено статистически значимое увеличение частоты обнаружения генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоте мазков со слизистой оболочки ротоглотки детей с муковисцидозом по сравнению с условно-здоровыми детьми ($p < 0,001$). Шансы выявления локусов антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки детей, больных муковисцидозом, в 38,5 раза выше, чем у здоровых детей (95% ДИ: 5,1-289,5). У 28% детей была выявлена

ДНК генетических детерминант антибиотикорезистентности в микробиоме орофарингеальных мазков. Высокий процент наличия генетических детерминант антибиотикорезистентности у детей с муковисцидозом может быть причиной неэффективности антибактериальной терапии.

Заключение

Таким образом, у детей, больных муковисцидозом, статистически значимо чаще выявляются детерминанты антибиотикорезистентности в мазках со слизистой оболочки ротоглотки по сравнению со здоровыми детьми. В связи с опасностью широкого распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов необходимо внедрение новых методов для быстрого и эффективного выявления наиболее значимых маркеров антибиотикорезистентности. Молекулярно-биологические и традиционные бактериологические методы должны дополнять друг друга.

Дети, больные муковисцидозом, относятся к группе высокого риска носительства антибиотикорезистентных штаммов. В связи с высокой встречаемостью в микробиоме орофарингеальных мазков больных муковисцидозом генетических локусов, обуславливающих механизмы резистентности, которые имеют особое клиническое и эпидемиологическое значение, и высоким риском распространения антибиотикорезистентных штаммов вне медицинских организаций необходимо включение этой категории пациентов в регулярный эпидемиологический мониторинг.

Литература

1. Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус. М.: Компания БОРГЕС, 2016. – С. 47–127.
2. Кистозный фиброз (муковисцидоз): Клинические рекомендации. Москва, 2021. – 225 с.
3. Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.0, 2017.
4. Zankari E., et al. Genotyping using whole-genome sequencing is a realistic alternative to surveillance based on phenotypic antimicrobial susceptibility testing // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2013. – Т. 68. – №. 4. – p. 771–777. <https://doi.org/10.1093/jac/dks496>
5. McCollister B., et al. Whole-genome sequencing identifies in vivo acquisition of a bla CTX-M-27-carrying IncFII transmissible plasmid as the cause of ceftriaxone treatment failure for an invasive *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2016. – Т. 60. – №. 12. – p. 7224–7235. <https://doi.org/10.1128/AAC.01649-16>
6. Лагун Л. В. Бета-лактамазы расширенного спектра и их значение в формировании устойчивости возбудителей инфекций мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2012. – №. 3 (33). – С. 82–88.
7. Шевченко О. В., Эйдельштейн М. В., Степанова М. Н. Металло-β-лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2007. – Т. 1. – С. 2.

References

1. Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu., Kapranov N. I. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy. *National Consensus*. Moscow. Company BORGES, 2016. - p. 47–127.
2. Cystic Fibrosis (Mucoviscidosis). *Clinical Guideline*. Moscow, 2021:225 (In Russ.).
3. EUCAST Guidelines for the identification of resistance and resistance mechanisms of particular clinical and / or epidemiological significance. Version 2.0, 2017.
4. Zankari E., et al. Genotyping using whole-genome sequencing is a realistic alternative to surveillance based on phenotypic antimicrobial susceptibility testing // *Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2013. – Т. 68. – №. 4. – p. 771–777. <https://doi.org/10.1093/jac/dks496>
5. McCollister B., et al. Whole-genome sequencing identifies in vivo acquisition of a bla CTX-M-27-carrying IncFII transmissible plasmid as the cause of ceftriaxone treatment failure for an invasive *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(12):7224–7235. <https://doi.org/10.1128/AAC.01649-16>
6. Lagun LV. Extended spectrum beta-lactamase and their importance in the formation of resistance of urinary tract pathogens to antibacterial drugs. *Problems of Health and Ecology*. 2012;3(33):82–88 (In Russ.).
7. Shevchenko O.V., Edelstein M.V., Stepanova M.N. Metallo-beta-lactamases: importance and detection methods in gram-negative non-fermenting bacteria. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2007;1:2 (In Russ.).

Об авторах

- **Татьяна Сергеевна Скачкова** – старший научный сотрудник отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2247), skachkova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-1924-6521.
- **Елизавета Валерьевна Князева** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2287), kn-elizaweta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9125-692X.
- **Елена Николаевна Головешкина** – к. б. н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (495) 974-96-46 (доб. 2366), goloveshkina@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0536-2874.
- **Татьяна Васильевна Тронза** – руководитель направления лабораторных исследований лаборатории клинической микробиологии и микробной экологии человека ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. tronza@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0606-0747.
- **Елена Ивановна Кондратьева** – д. м. н., профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. +7 (495) 111-03-03, elenafpk@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6395-0407.
- **Анна Юрьевна Воронкова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия. +7 (495) 111-03-03, voronkova111@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8183-7990.
- **Василий Геннадьевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Поступила: 18.01.2023. Принята к печати: 20.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatyana S. Skachkova** – Researcher, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2247), skachkova@cmd.su. ORCID: 0000-0003-1924-6521.
- **Elizaveta V. Kniazeva** – Laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2287), kn-elizaweta@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-9125-692X.
- **Elena N. Goloveshkina** – Cand. Sci. (Biol.), Head of laboratory for Molecular Diagnostic and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia. +7 (495) 974-96-46 (2366), goloveshkina@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0536-2874.
- **Tatyana V. Tronza** – Head of Laboratory Research of the Laboratory of Clinical Microbiology, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. tronza@cmd.su. ORCID: 0000-0002-0606-0747.
- **Elena I. Kondratyeva** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkova», Moscow, Russia. elenafpk@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6395-0407.
- **Anna Yu. Voronkova** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkova», Moscow, Russia. voronkova111@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8183-7990.
- **Vasily G. Akimkin** – Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-4228-9044.

Received: 18.01.2023. Accepted: 20.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.