Характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W, циркулирующих на территории Москвы, с помощью массового параллельного секвенирования

К.О. Миронов (mironov@pcr.ru), В.А. Животова, С.В. Матосова, К.В. Кулешов, О.Ю. Шипулина, И.А. Гоптарь, А.В. Валдохина, Е.В. Пимкина, М.А. Королева, И.С. Королева, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин

ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Получены и проанализированы данные мета- и полногеномного секвенирования четырех образцов ДНК, выделенных из трех образцов спинномозговой жидкости и одного штамма *Neisseria meningitidis* серогруппы W, полученных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) и охарактеризованных ранее. Все микроорганизмы обладали следующими антигенными и генетическими характеристиками – W: P1.5,2: F1-1: ST-11 (cc11). Применение современных подходов массового параллельного секвенирования и последующего полногеномного анализа позволило определить дополнительные антигенные и генетические характеристики изученных возбудителей и выявить присутствие как минимум двух клонов внутри клонального комплекса ST-11/ET-37, вызвавших ГФМИ на территории Москвы в 2016 году. Использование в практике молекулярно-биологического мониторинга возбудителей ГФМИ массового параллельного секвенирования резко увеличивает объем получаемых данных и дискриминирующую способность генотипирования.

Ключевые слова: *Neisseria meningitidis*, серогруппа W, менингококковая инфекция, генерализованные формы менингококковой инфекции, мультилокусное секвенирование-типирование, клональный комплекс, массовое параллельное секвенирование, расширенное МЛСТ

Whole Genome Characterization of *Neisseria meningitidis* Serogroup W Isolates, Circulating in Moscow

K.O. Mironov (mironov@pcr.ru), V.A. Zhivotova, S.V. Matosova, K.V. Kuleshov, O.Yu. Shipulina, I.A. Goptar, A.V. Valdohina, E.V. Pimkina, M.A. Koroleva, I.S. Koroleva, A.E. Platonov, G.A. Shipulin

Federal State Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

Abstract

Introduction. The invasive meningococcal disease (meningitis and/or septicemia) is actual problem of public health in Russia. *Neisseria meningitidis* isolates are classified into serogroups, PorA/FetA VRs, sequence types and clonal complexes. The growth of the invasive forms of meningococcal infection caused by isolates with «W: P1.5,2: F1-1: ST-11 (cc11)» profile requires attention for extended genotyping because the discriminating ability of classical MLST and antigens typing does not allow to answer the question about genetic and antigenic features of the pathogens and their epidemic potential.

Materials and Methods. Four *N. meningitidis* serogroup W isolates associated with invasive meningococcal disease in Moscow (Russia) were characterized by next-generation sequencing. Three isolates were sequenced directly from cerebrospinal fluid samples and one – as a bacterial culture. All isolates were characterized earlier and the data were published in the PubMLST data base (id38565, id38573, id50225 and id50241). Genomic DNA was sequenced on Illumina MiSeq instrument.

Results and Discussion. Obtained sequences allowed us to characterize four meningococci isolates for more than 1400 loci from the core genome MLST scheme. We have analyzed the core genome MLST scheme information about surface-antigen coding sequences. Housekeeping genes sequences were used to determine eMLST profile, ribosomal protein genes and some antibiotic resistance associated genes. We have characterized some ribosomal protein genes and antibiotic resistance associated genes. Based on eMLST profiles we noticed that there are at list two clones of *N. meningitidis* serogroup W inside complex ST-11/ET-37 clonal complex circulating in Moscow during 2016. An eMLST profile of isolates id50225 and id50241 differs in 3 loci out of 20. Application of the approach based on next-generation sequencing in routine epidemiological surveillance dramatically increases the amount of data and genotyping discriminating ability.

Key words: *Neisseria meningitidis*, serogroup W, meningococcal infection, multilocus sequence typing, clonal complex, next-generation sequencing, core genome, extended MLST

Введение

Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) входят в России в число инфекций

с высоким уровнем смертности во всех возрастных группах. ГФМИ вызываются преимущественно *N. meningitidis* шести серогрупп. На территории

Таблица 1.

Характеристика исследованных *N. meningitidis*

ID*	Год	Источник ДНК	Пол, возраст [лет]	Диагноз	Исход ГФМИ
38565	2014	СМЖ	М., 22	Менингит, менингококкцемия	Выздоровление
38573	2015	СМЖ	Ж., 30	Менингит	Выздоровление
50225	2016	СМЖ	М., 30	Менингит, менингококкцемия	Летальный
50241	2016	Штамм	Ж., 18	Менингит, менингококкцемия	Летальный

Примечание: *Идентификационный номер в базе данных PubMLST.

России наиболее распространены серогруппы А, В, С и W. Информация о серогруппах *N. meningitidis* и данные о заболеваемости ГФМИ позволяют планировать иммунопрофилактические мероприятия с использованием соответствующих вакцин. Для дополнительной характеристики *N. meningitidis*, принадлежащих одной серогруппе, используется классификация, предполагающая определение антигенного профиля по трем вариабельным фрагментам белков наружной мембраны, а также сиквенс-типа по семи генетическим локусам и клонального комплекса с помощью мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) [1]. Все этапы классификации *N. meningitidis* могут быть проведены с использованием молекулярно-биологического мониторинга – комплекса основанных на ПЦР методических подходов, не предполагающих высев культуры возбудителя, что значительно расширяет возможности сбора эпидемиологически значимой информации [1 – 5].

Исторически для территории России наибольший эпидемиологический интерес представляют *N. meningitidis* серогруппы А [2, 6], однако в наблюдаемый текущий межэпидемический период в последние годы увеличивается вклад в эпидемический процесс ГФМИ представителей серогруппы W [3, 4, 7], принадлежащих клональному комплексу ST-11/ET-37 [2, 3, 8]. Это требует проведения дополнительных исследований, поскольку, начиная с 1990-х годов, представители этого клонального комплекса были ассоциированы с периодами эпидемического неблагополучия во многих странах. Скорее всего, рекомендованная схема антигенной и генетической характеристики штаммов [1] не обладает достаточной дискриминирующей способностью для выявления неоднородности клонального комплекса ST-11/ET-37, о чем свидетельствуют ряд зарубежных исследований и данные полногеномного секвенирования представителей этого клонального комплекса (whole-genome MLST, wgMLST), опубликованные в базе данных PubMLST (<http://pubmlst.org/neisseria/>) [9, 10]. В связи с этим возникает необходимость расширенного определения антигенных и генетических характеристик *N. meningitidis* с целью анализа эпидемиологических связей и поиска маркеров, ассоциированных с повышенными вирулентными свойствами отдельных

представителей клонального комплекса ST-11/ET-37, выделяемых от больных ГФМИ.

Материалы и методы

Для генотипирования использовано 4 пробы ДНК *N. meningitidis* серогруппы W, вызвавших ГФМИ на территории Москвы, которые были выделены из трех образцов спинномозговой жидкости (СМЖ) и одного штамма ранее [3, 8]. Для исследования были отобраны образцы СМЖ, содержащие максимальную концентрацию ДНК *N. meningitidis*, которая составляла $1 - 3 \times 10^7$ копий в мл. Возбудители были охарактеризованы в рамках проведения молекулярно-биологического мониторинга ГФМИ на территории Москвы в соответствии с рекомендованной номенклатурой обозначения штаммов *N. meningitidis* [1], полученная информация опубликована в базе данных PubMLST: идентификационные номера – 38565, 38573, 50225 и 50241 [3, 8].

Охарактеризованные возбудители ГФМИ обладали следующими антигенными и генетическими характеристиками: W: P1.5,2: F1-1: ST-11 (cc11). Информация об источниках ДНК *N. meningitidis* приведена в таблице 1.

Образцы ДНК были исследованы с помощью массового параллельного секвенирования на платформе «MiSeq» с использованием набора «MiSeq Reagent Kit v2, 500-cycles» («Illumina», США), позволяющего получать парно-концевые прочтения 2×250 нуклеотидов. Геномные библиотеки для каждого из образцов готовили методом ферментативной фрагментации ДНК с использованием набора «Nextera XT DNA Library Preparation Kit» («Illumina», США).

Поскольку образцы ДНК, выделенные из СМЖ, представляли собой смесь ДНК человека и ДНК патогена, после получения прочтений проводилась первоначальная оценка объема данных, относящихся к *N. meningitidis* путем оценки результатов картирования исходных прочтений на референс-геном с использованием программного обеспечения QualiMap [11, 12]. Мы считали удовлетворительным, если в результате секвенирования полученные прочтения перекрывали более 80% референсного генома с более чем десятикратной глубиной.

Сборку нуклеотидных последовательностей (контигов) из перекрывающихся прочтений проводили

Таблица 2.

Алели некоторых генетических локусов, выявленные на основании полногеномного секвенирования

Группа	Генетический локус*	ID**			
		38565	38573	50225	50241
Расширенное МЛСТ	abcZ	2	2	2	2
	adk	3	3	3	3
	aroE	4	4	4	4
	aspA	11	11	11	11
	carB	6	6	6	6
	dhpS	10	10	10	5
	fumC	3	3	3	3
	gdh	8	8	8	8
	glnA	2	2	2	2
	gpm	5	5	5	5
	mtgA	4	4	4	4
	pdhC	4	4	4	4
	pgm	6	6	6	6
	pilA	НД	4	4	188
	pip	3	3	3	3
	ppk***	НД	НД	2	2
	pykA	НД	НД	2	2
	rpiA	3	3	3	3
	serC	143	143	143	143
	talA	6	6	6	124
Антигенный профиль	PorA	5, 2	5, 2	5, 2	5, 2
	PorB	2-2	2-2	2-2	2-144
	FetA	1-1	1-1	1-1	1-1
	NadA	НД	НД	НД	НД
	NhbA	96	96	96	29
	FHbp	9	9	9	22
Генетические локусы, ассоциированные с резистентностью к антибиотикам	gyrA	4	4	4	4
	penA	1	1	1	1
	rpoB	9	9	9	9
	pro_NEIS1635	5	5	5	5
	NEIS1320 (gyrA)	НД	1	1	159
	NEIS1525 (parC)	НД	44	44	44
	NEIS1600 (parE)	1	1	1	172
	NEIS1609 (folP)	НД	НД	1	4
	NEIS1635 (mtrR)	1	1	1	НД
	NEIS1753 (penA)	59	59	59	59
	NEIS0414 (ponA)	1	1	1	1

Группа	Генетический локус*	ID**			
		38565	38573	50225	50241
Рибосомальные гены	16S	5	72	5	72
	23S	НД	1	1	1

Примечания: * Цветом выделены генетические локусы, рекомендуемые для обозначения штаммов *N. meningitidis* согласно [1].

** Идентификационный номер в базе данных PubMLST.

*** Нуклеотидная последовательность подтверждена с помощью методики [16].

с помощью программного обеспечения SPAdes v3.5.0 [13]. Идентификацию контигов, относящихся к человеческим и бактериальным геномам, проводили с помощью программ BlastN и BlastX при этом в качестве базы для сравнения использовали коллекции нуклеотидных (NT) и белковых (NR) последовательностей из базы данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Контиги, не относящиеся к роду *Neisseria*, были исключены из последующего анализа. Подробная информация о контигах и статистические параметры полученных данных, а также сырые данные прочтений опубликованы в базе данных PubMLST.

Присвоение номеров аллелей для анализируемых локусов проводилось на основании сопоставления собранных контигов с информацией из базы данных PubMLST с использованием программных возможностей этого интернет-ресурса [14]. Для отдельных локусов применяли выравнивание прочтений (без предварительной сборки контигов) на референсные последовательности из базы данных PubMLST с использованием подхода, описанного в [15].

На момент окончания исследования база данных содержала информацию о 8893 полногеномных профилях *N. meningitidis*, определенным по 1605 генетическим локусам, идентифицированным и обозначенным согласно [9].

Результаты и обсуждение

Данные массового параллельного секвенирования не выявили разногласий с полученными ранее данными о сиквенс-типе и антигенном профиле охарактеризованных изолятов [2, 3, 8]. Полученные нуклеотидные последовательности позволили определить дополнительные антигенные и генетические характеристики, в том числе аллельный профиль на основании расширенного МЛСТ (extended MLST, eMLST), аллели генов, ассоциированных с резистентностью к антибиотикам, и аллели рибосомальных генов. Полученные результаты для некоторых генетических локусов представлены в таблице 2. Часть аллелей обозначена по переменным последовательностям белковых антигенов или по нуклеотидным последовательностям. Номера некоторых аллелей определить не удалось либо из-за отсутствия соответствующих нуклеотидных последовательностей в собранных контигах (например, для генетического локуса *rrk*), либо

из-за несовпадений в определенных сиквенсах с охарактеризованными аллелями из базы данных PubMLST. В частности, для генетического локуса *NadA* была определена аминокислотная последовательность, имеющая несовпадения с аллелем *NadA-6* по одной (для изолята 50241) и по пяти (для остальных изолятов) аминокислотным заменам. Выявление новых аллелей, а также делеций в генетических локусах, используемых для характеристики микроорганизмов, неоднократно наблюдалось в отечественных и зарубежных исследованиях (см. базу данных PubMLST). Их верификация, при необходимости, может быть проведена с использованием дополнительных референсных методов, например [16].

Аллельный профиль на основании расширенного МЛСТ позволяет говорить о циркуляции на территории Москвы как минимум двух клонов *N. meningitidis* серогруппы W, входящих в клональный комплекс ST-11/ET-37: полные аллельные профили изолятов 50225 и 50241 имеют отличия в трех генетических локусах из 20. Анализ расширенного антигенного профиля, аллелей генетических локусов ассоциированных с антибиотиками и рибосомальных генов также демонстрирует различия этих двух микроорганизмов (см. табл. 2). Невысокий показатель заболеваемости, не превышающий в последние годы 2 на 100 тыс. населения в год, позволяет говорить о невысоком эпидемическом потенциале выявленных представителей клонального комплекса ST-11/ET-37, что косвенно подтверждается циркуляцией представителей этого клонального комплекса в предыдущие годы (см. [2, 3] и базу данных PubMLST).

Согласно информации, представленной в базе данных PubMLST найденные аллели *gyrA-4*, *penA-1* и *groB-9* не ассоциированы с резистентностью к широко применяемым антибиотикам и характерны для *N. meningitidis* серогруппы W.

Дальнейшие направления молекулярно-биологического мониторинга *N. meningitidis*, вызывающих ГФМИ, должны, с одной стороны, заключаться в продолжении проспективного наблюдения за циркулирующими штаммами с использованием ранее опубликованных подходов [1, 3, 8], направленных на идентификацию, в первую очередь, известных представителей гипервирулентных клональных комплексов [2, 6], и, с другой стороны, в продолжении исследований, основанных на ана-

лизе данных полногеномного секвенирования *N. meningitidis*.

Планируется провести исследование дополнительных штаммов *N. meningitidis* серогруппы W, ассоциированных с ГФМИ, а также расширить анализируемую выборку за счет генотипирования нежизнеспособных возбудителей, содержащихся в СМЖ.

Использование массового параллельного секвенирования резко увеличивает объем получаемых данных и дискриминирующую способность генотипирования. Полученный в данном исследовании массив информации не ограничивается группами и количеством генетических локусов, представленных в таблице 2. Таблица содержит данные о наиболее распространенных мишенях, используемых для определения генетических и антигенных свойств *N. meningitidis*, которые отражают небольшую часть всей полученной нами информации. В базе данных PubMLST для каждого из исследованных изолятов доступна информация по другим генетическим локусам: для изолята 38565 – 1491 локус, изолята 38573 – 1946 локусов, изолята 50225 – 1557 локусов и для изолята 50241 – 1933 локуса.

Биоинформатический анализ и выбор оптимального сочетания антигенных и генетических характеристик возбудителей, ассоциированных с ГФМИ, является важнейшей задачей молекулярно-биологического мониторинга бактерий вида *N. meningitidis*, направленного на идентификацию наиболее эпидемически опасных клонов, которые предположительно могут обладать селективными преимуществами и эволюционировать внутри кло-

нальных комплексов, обозначаемых с помощью МЛСТ [1, 6]. Применение массового параллельного секвенирования для одновременной детекции аллелей сотен генетических локусов, определяющих в том числе антигенные свойства микроорганизма, обеспечивает получение информации о структуре эпидемического процесса на его субклеточном и молекулярно-генетическом уровне [17], и может быть использовано в практике эпидемиологического надзора с целью идентификации и анализа эволюционных изменений клонов (клональных комплексов), ассоциированных с ГФМИ [2, 6, 9].

Выводы

1. Впервые в отечественной эпидемиологической практике применено массовое параллельное секвенирование для характеристики изолятов *N. meningitidis*, вызвавших ГФМИ. Использование данного подхода позволило определить широкий спектр антигенных и генетических характеристик циркулирующих возбудителей.
2. Полученные результаты генотипирования позволяют говорить о циркуляции на территории Москвы в 2016 году как минимум двух клонов *N. meningitidis* серогруппы W, входящих в клональный комплекс ST-11/ET-37, определяемый на основании МЛСТ.
3. Дальнейшие направления мониторинга возбудителей ГФМИ должны заключаться в идентификации представителей известных клональных комплексов (с помощью «классического» МЛСТ) и определении новых высокопатогенных вариантов (с помощью полногеномного МЛСТ).

Литература

1. Jolley K.A., Brehony C., Maiden M.C.J. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS microbiology reviews*. 2007; 31 (1): 89 – 96.
2. Миронов К.О. Клональные комплексы *Neisseria meningitidis*, циркулирующие на территории России, и их роль в эпидемическом процессе менингококковой инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; (6): 52 – 61.
3. Матосова С.В., Миронов К.О., Платонов А.Е., Шипулина О.Ю., Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я. и др. Молекулярно-биологический мониторинг *Neisseria meningitidis* на территории Москвы в период с 2011 по 2015 г. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; (2): 4 – 9.
4. Матосова С.В., Миронов К.О., Смирнова В.С., Шипулина О.Ю., Нагибина М.В., Чернышов Д.В. и др. Характеристика серогруппового распределения *Neisseria meningitidis*, вызвавших генерализованные формы менингококковой инфекции на территории Москвы в 2016 году. *Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017»*. Москва; 2017. 240 – 241.
5. Миронов К.О., Платонов А.Е., Дрибноходова О.П., Кусева В.И., Шипулин Г.А. Методика для определения серогрупп A, B, C и W *Neisseria meningitidis* методом ПЦР в режиме реального времени. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; (6): 35 – 42.
6. Костюкова Н.Н., Бехало В.А., Чернышева Т.Ф. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014; (2): 73 – 79.
7. Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Матюнина Н.В., Середняков К.В. Особенности течения генерализованной менингококковой инфекции, вызванной менингококком серогруппы W135. *Детские инфекции*. 2016; 15 (4): 57 – 60.
8. Миронов К.О., Животова В.А., Матосова С.В., Шипулина О.Ю., Маркелов М.Л., Гоптарь И.А. и др. Генотипирование *Neisseria meningitidis*, вызвавших генерализованные формы менингококковой инфекции на территории Москвы в 2016 году. *Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017»*. Москва; 2017. 223 – 225.
9. Bratcher H.B., Corton C., Jolley K.A., Parkhill J., Maiden M. C.J. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC genomics*. 2014; 15: 1138.
10. Mustapha M.M., Marsh J.W., Harrison L.H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970 – 2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine*. 2016; 34 (13): 1515 – 1523.
11. Okonechnikov K., Conesa A., Garc a-Alcalde F. Qualimap 2: advanced multi-sample quality control for high-throughput sequencing data. *Bioinformatics*. 2015; 31: 566.
12. Garc a-Alcalde F., Okonechnikov K., Carbonell J., Cruz L. M., Gtz S., Tarazona S. et al. Qualimap: evaluating next-generation sequencing alignment data. *Bioinformatics*. 2012; 28 (20): 2678 – 2679.
13. Fiebelkorn K.R., Crawford S.A., Jorgensen J.H. Mutations in folP Associated with Elevated Sulfonamide MICs for *Neisseria meningitidis* Clinical Isolates from Five Continents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49 (2): 536 – 540.
14. Jolley K.A., Maiden M.C.J. BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level. *BMC bioinformatics*. 2010; 11: 595.
15. Inouye M., Dashnow H., Raven L.-A., Schultz M.B., Pope B.J., Tomita T. et al. SRST2: Rapid genomic surveillance for public health and hospital microbiology labs. *Genome Medicine*. 2014; 6 (11): 90.
16. Maiden M.C., Bygraves J.A., Feil E., Morelli G., Russell J. E., Urwin R. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95 (6): 3140 – 3145.
17. Черкасский Б. Л. Глобальная эпидемиология. Москва: Практическая медицина; 2008. 447.

References

1. Jolley K.A., Brehony C., Maiden M.C.J. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS microbiology reviews*. 2007; 31 (1): 89 – 96.
2. Mironov K. O. Clonal complex of *Neisseria meningitidis*, circulating in the regions of Russia and their role in epidemic process of meningococcal infection. *Epidemiologia i Infekcionnie Bolezni. Aktualnie Problemi*. [Epidemiology and Infection Diseases. Current Items]. 2016; (6): 52 – 61 (in Russian).
3. Matosova S. V., Mironov K. O., Platonov A. E., Shipulina O. Yu., Nagibina M. V., Vengerov Yu. Ya., et al. Molecular biological monitoring of *Neisseria meningitidis* in Moscow in the period 2011 to 2015. *Epidemiologia i Infekcionnie Bolezni. Aktualnie Problemi*. [Epidemiology and Infection Diseases. Current Items]. 2016; (2): 4–9 (in Russian).
4. Matosova S. V., Mironov K. O., Smirnova V. S., Shipulina O. Yu., Nagibina M. V., Chernyshov D. V. et al. The distribution of *Neisseria meningitidis* serogroups causing the generalized forms of meningococcal infection in Moscow during 2016. Proceedings of 9th All-Russia Research and Practical Conference with international participation «Molecular diagnostics 2017». Moscow; 2017. 240 – 241 (in Russian).
5. Mironov K. O., Platonov A. E., Dribnokhodova O. P., Kuseva V. I., Shipulin G. A. A method for determination of *Neisseria meningitidis* serogroup A, B, C and W by real-time PCR. *Zhurnal Mikrobiologii*. [Journal of Microbiology]. 2014; (6): 35 – 42 (in Russian).
6. Kostyukova N. N., Bekhalo V. A., Chernyshova T. F. Meningococcal infection in Russia: The past and the immediate prospects. *Epidemiologia i Infekcionnie Bolezni. Aktualnie Problemi*. [Epidemiology and Infection Diseases. Current Items]. 2014; (2): 73–79 (in Russian).
7. Ivanova M. V., Skripchenko N. V., Vilnits A. A., Gorelik E. Y., Matyunina N. V., Serednyakov K. V. The Course of generalized meningococcal infection caused by meningococcus serogroup W135. *Detskie infekcii*. [Children Infections]. 2016; 15 (4): 57 – 60 (in Russian).
8. Mironov K. O., Zhivotova V. A., Matosova S. V., Shipulina O. Yu., Markelov M. L., Goptar I. A. et al. Genotyping of *Neisseria meningitidis* causing the generalized forms of meningococcal infection in Moscow during 2016. Proceedings of 9th All-Russia Research and Practical Conference with international participation «Molecular diagnostics 2017». Moscow; 2017. 223 – 225 (in Russian).
9. Bratcher H. B., Corton C., Jolley K. A., Parkhill J., Maiden M. C. J. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes. *BMC genomics*. 2014; 15: 1138.
10. Mustapha M. M., Marsh J. W., Harrison L. H. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970 – 2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine*. 2016; 34 (13): 1515 – 1523.
11. Okonechnikov K., Conesa A., Garc a-Alcalde F. Qualimap 2: advanced multi-sample quality control for high-throughput sequencing data. *Bioinformatics*. 2015; btt566.
12. Garc a-Alcalde F., Okonechnikov K., Carbonell J., Cruz L. M., Gtz S., Tarazona S. et al. Qualimap: evaluating next-generation sequencing alignment data. *Bioinformatics*. 2012; 28 (20): 2678 – 2679.
13. Fiebelkorn K. R., Crawford S. A., Jorgensen J. H. Mutations in folP Associated with Elevated Sulfonamide MICs for *Neisseria meningitidis* Clinical Isolates from Five Continents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49 (2): 536 – 540.
14. Jolley K. A., Maiden M. C. J. BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level. *BMC bioinformatics*. 2010; 11: 595.
15. Inouye M., Dashnow H., Raven L.-A., Schultz M. B., Pope B. J., Tomita T. et al. SRST2: Rapid genomic surveillance for public health and hospital microbiology labs. *Genome Medicine*. 2014; 6 (11): 90.
16. Maiden M. C., Bygraves J. A., Feil E., Morelli G., Russell J. E., Urwin R. et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998; 95 (6): 3140 – 3145.
17. Cherkasskiy B. L. *Globalnaya epidemiologiya*. Global epidemiology. Moscow: Prakticheskaya Medicina; 2008. 447 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад (Извлечения. Начало на стр. 43)

В 7 субъектах РФ заболевания ОГС в 2016 г. не регистрировались (Камчатский, Чукотский автономные округа, Республики Алтай, Бурятия, Ингушетия, Калмыкия, Карачаево-Черкесская) против 4 субъектов в 2015 г.

В 15 субъектах заболеваемость ОГС превышала среднероссийский показатель в 1,5 – 2,8 раза: Ханты-Мансийский автономный округ (3,4 на 100 тыс. населения), Ямало-Ненецкий автономный округ (3,2 на 100 тыс. населения), Калужская (2,9 на 100 тыс. населения), Костромская (2,9 на 100 тыс. населения),

Владимирская (2,7 на 100 тыс. населения), Курганская (2,7 на 100 тыс. населения), Свердловская области, Республика Коми (2,6 на 100 тыс. населения), Воронежская область (2,5 на 100 тыс. населения) и другие.

Социальная и экономическая значимость проблемы вирусных гепатитов в РФ преимущественно продолжает определяться высокой заболеваемостью хроническими формами. Всего в 2016 г. зарегистрировано 68,1 тыс. случаев ХВГ (в 2015 г. – 71,8 тыс. сл.), снижение составило 5,2%.

В структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает ХГС с показателем доли 77,7% (в 2015 г. – 77,4%). Показатель заболеваемости ХГС в 2014 – 2016 г. превышал заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ) в 3,5 раза.

С 2010 г. в РФ отмечается медленное снижение регистрации заболеваемости ХГС и ХГВ. В 2016 году по ХГС снижение заболеваемости составило 10,2% (2016 г. – 36,1, 2010 г. – 40,2 на 100 тыс. населения), регистрация заболеваемости ХГВ снизилась на 24,1% (с 13,3 до 10,1 на 100 тыс. населения).

Показатели заболеваемости ХВГ резко отличаются по субъектам РФ (от 4,5 до 147,6 на 100 тыс. населения), что в значительной степени зависит от качества диагностики и полноты регистрации данной группы заболеваний.

Остается актуальной проблема носительства вируса гепатита В среди населения, несмотря на снижение показателя в период с 2000 по 2016 г. в 8,2 раза (2016 г. – 11,69 на 100 тыс. населения против 95,7 – в 2000 г.). В 2016 г. зарегистрировано 17 117 впервые выявленных случаев носительства ВГВ. В предупреждение распространения парентеральных вирусных гепатитов важную роль играет информирование населения об основных особенностях этих заболеваний, путях профилактики и диагностики с использованием средств массовой информации и современных информационно-коммуникационных технологий, обязательным включением вопросов профилактики в учебные программы организаций, осуществляющих образовательную деятельность.