

ГЕНОТИПЫ ШТАММОВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Н.Р. Васильева^{1,2}, А.А. Вязовая³, В.Ю. Журавлев¹, Н.С. Соловьева¹,
И.В. Мокроусов³, О.В. Нарвская^{1,3}

¹ФГБУ НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведен клинико-эпидемиологический анализ 85 случаев туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Установлена принадлежность штаммов *M. tuberculosis* к семи сполиготипам следующих генетических семейств: Beijing (81,2%), что существенно превышает долю данного генотипа (около 50%) в общей популяции возбудителя в России, LAM (14,1%) и Ural (4,7%). Среди обследованных больных, инфицированных штаммами *M. tuberculosis* Beijing, преобладали мужчины со склонностью к вредным привычкам (алкоголизм и табакокурение); основными местами заражения были не только квартирные, но и пенитенциарные очаги. Данную группу характеризовали разнообразие клинических форм поражения легких с преобладанием фиброзно-кавернозного туберкулеза и значительная доля пациентов с отрывами от лечения. Вне зависимости от генотипа штамма *M. tuberculosis* туберкулез легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя отличает тяжелое течение с исходом в хроническую рецидивирующую форму, плохо поддающуюся противотуберкулезной химиотерапии, требующую повторных госпитализаций и хирургических методов лечения.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, широкая лекарственная устойчивость, сполиготипирование, генотип Beijing, клинико-эпидемиологическая характеристика.

GENOTYPES OF EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* STRAINS: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Vasilieva N.R.^{a,b}, Vyazovaya A.A.^c, Zhuravlev V.Yu.^b, Solovieva N.S.^b, Mokrousov I.V.^c, Narvskaya O.V.^{a,c}

^aResearch Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation

^bNorth-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

^cSt. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Here, we present clinical and epidemiological analysis of 85 Russian cases of pulmonary tuberculosis caused by an extensively drug-resistant *M. tuberculosis* strains. As defined by spoligotyping, *M. tuberculosis* strains belonged to the

Адрес для переписки:

Васильева Нелия Рафаэловна
191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4,
ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ.
Тел.: +8 (812) 579-24-90 (служебн.). Факс: 8 (812) 579-25-73.
E-mail: sagievanr@gmail.com

Contacts:

Nelia R.Vasilieva
191036, Russian Federation, St. Petersburg, Ligovsky av., 2-4,
Research Institute of Phthisiopulmonology.
Phone: +7 (812) 579-24-90 (office). Fax: +7 (812) 579-25-73.
E-mail: sagievanr@gmail.com

Библиографическое описание:

Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В.,
Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой
лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические
особенности туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2.
С. 179–183. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183

Citation:

Vasilieva N.R., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S., Mokrousov I.V.,
Narvskaya O.V. Genotypes of extensively drug-resistant *Mycobacterium*
tuberculosis strains: clinical and epidemiological features of pulmonary
tuberculosis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i imunitet,
2016, vol. 6 no. 2, pp. 179–183. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-179-183

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грантовое соглашение № 14-14-00292).

© Васильева Н.Р. и соавт., 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-179-183>

following genetic families: Beijing — 81.2%, which significantly exceeds the prevalence rate of this genotype (50%) in *M. tuberculosis* population across Russia; LAM — 14.1% and Ural — 4.7%. Among patients infected with Beijing strains prevailed alcohol and tobacco abused males; the main source of infection were family and penitentiary contacts. This group of patients has been characterized by a variety of clinical forms of lung disease with the prevalence of fibro-cavernous tuberculosis and a significant proportion of patients with interrupted treatment. Regardless of the *M. tuberculosis* strain genotype, the extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis is characterized by severe course leading to the chronic disease with the relapses and poor response to anti-tuberculosis treatment, requiring repeated hospitalizations and surgical treatments.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, extensively drug-resistant, spoligotyping, Beijing genotype, clinical and epidemiological analysis.

Введение

На протяжении последних семи лет в Российской Федерации (РФ) наблюдается тенденция к снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ). Так, в 2014 г. по сравнению с 2008 г. показатели общей заболеваемости и смертности уменьшились на 30,1% (с 85,1 до 59,5%) и 44,1% (с 17,9 до 10%) соответственно [5]. Однако по оценке ВОЗ Россия остается в числе 22 стран мира с высоким бременем туберкулеза [11]. Одной из основных причин эпидемического неблагополучия по туберкулезу является распространение штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, обладающих множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) вызывают штаммы *M. tuberculosis*, устойчивые к изоназиду и рифампицину (МЛУ), а также к фторхинолону и одному из противотуберкулезных инъекционных препаратов второй линии (амикацину, канамицину или капреомицину) [12].

ШЛУ-ТБ формируется на фоне прерванного или безуспешного лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ-ТБ) [3, 4]. Среди больных ШЛУ-ТБ отмечается высокая летальность: 44 (48,4%) больных умерли в течение трехлетнего срока наблюдения с момента регистрации данной формы туберкулеза [3].

В 2013 г. в мире у 9,0% больных МЛУ-ТБ диагностировали ШЛУ-ТБ (в 2010 г. — 5,4%) [11, 12]. При этом 100 стран уведомили, по крайней мере, об одном случае ШЛУ-ТБ, доля которого

среди МЛУ-ТБ в странах бывшего СССР (Латвия, Литва, Грузия, Казахстан, Таджикистан) составляла от 20,0 до 24,8% [11].

В РФ при наличии диагностических возможностей официальные данные о распространенности ШЛУ-ТБ отсутствуют. Вместе с тем в последнее десятилетие показано, что доля ШЛУ-ТБ достигала 4,9% во Владимирской и 7,3% — в Архангельской областях среди общего числа больных МЛУ-ТБ [3, 9]. Доля пациентов с ШЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных МЛУ-ТБ составила до 5,6% в Орловской и Самарской областях (среди ранее леченных больных — 26,3 и 12,4% соответственно) [1, 9].

Одной из причин распространения МЛУ/ШЛУ-ТБ является широкая циркуляция на территории РФ МЛУ штаммов *M. tuberculosis* генетического семейства Beijing [2, 4, 8].

Целью исследования был клинико-эпидемиологический анализ случаев туберкулеза легких, вызванного ШЛУ штаммами *M. tuberculosis* различных генотипов.

Материалы и методы

Изучено 85 изолятов *M. tuberculosis*, полученных от больных ШЛУ-ТБ (58 мужчин и 27 женщин, от 18 до 78 лет), проходивших лечение в клинике Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии в 2011–2013 гг. По территориальной принадлежности больные представляли Центральный, Южный, Северо-Кавказский и Северо-Западный федеральные округа России, при этом 46% пациентов были жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

ТАБЛИЦА 1. СПОЛИГОПРОФИЛИ ШЛУ ШТАММОВ *M. TUBERCULOSIS*

Культивирование *M. tuberculosis* и определение лекарственной чувствительности изолятов к основным противотуберкулезным препаратам (ПТП) проводили стандартным непрямым методом абсолютных концентраций. ДНК из чистых культур *M. tuberculosis* выделяли согласно [10]; генотипирование осуществляли с помощью метода сполиготипирования [7]. Международный код сполиготипа и принадлежность штаммов к генетическим семействам (генотипам, линиям) определяли согласно компьютерным базам дан-

ных SITVITWEB (<http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVITDemo>) и MIRU-VNTRplus (<http://www.miru-vntrplus.org>). Статистические показатели (отношение шансов, доверительный интервал (ДИ), *p*) рассчитаны с помощью Winpeppi 11.47.

Результаты и обсуждение

У 85 ШЛУ штаммов *M. tuberculosis* выявлено семь профилей сполиготипирования (сполиготипов) (табл. 1).

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ШЛУ-ТБ

| Признак | Генотип <i>M. tuberculosis</i> | | Отношение шансов (95% ДИ) | <i>p</i> |
|--|--------------------------------|---------------------|------------------------------|----------|
| | Beijing (n = 69) | LAM и Ural (n = 16) | | |
| Мужчины | 49 (71%) | 9 (56,2%) | 1,8 (0,58–5,47) | 0,5 |
| Женщины | 20 (29%) | 7 (43,7%) | 0,5 (0,17–1,60) | 0,5 |
| Средний возраст | 35,4±9,2 | 35,5±8,6 | | |
| Возрастные группы (лет): | | | | |
| < 25 | 13 (19,4%) | 3 (18,7%) | 1,0 (0,2–4,0) | 0,9 |
| 25–34 лет | 26 (37,7%) | 4 (25,0%) | 1,8 (0,5–6,2) | 0,5 |
| 35–44 | 15 (22,3%) | 5 (31,2%) | 0,6 (0,18–2,0) | 0,5 |
| 45–54 | 9 (13,0%) | 3 (18,7%) | 0,7 (0,15–2,7) | 0,7 |
| 55–64 | 5 (7,2%) | 1 (6,3%) | 1,2 (0,12–10,7) | 0,9 |
| > 65 | 1 (1,4%) | – | – | – |
| Вредные привычки: | | | | |
| курение | 41 (59,4%) | 8 (50,0%) | 1,5 (0,4–4,5) | 0,5 |
| курение+алкоголь | 9 (13,0%) | 2 (12,5%) | 1,1 (0,2–5,4) | 0,9 |
| курение+наркотики | 3 (4,3%) | – | – | – |
| Источник и место инфицирования: | | | | |
| квартирный очаг | 15 (21,7%) | 5 (31,2%) | 0,7 (0,2–2,1) | 0,5 |
| место работы | 2 (2,8%) | – | – | – |
| места лишения свободы | 18 (26,1%) | – | – | – |
| неизвестно | 34 (49,2%) | 11 (68,7%) | – | – |
| Рецидивирующее течение туберкулеза | 42 (60,8%) | 13 (81,2%) | 0,4 (0,1–1,4) | 0,2 |
| Продолжительность заболевания (лет) | 6,5±4,2 | 8,6±4,8 | | |
| Число госпитализаций: | | | | |
| 1 | 14 (20,3%) | 4 (25,0%) | 0,8 (0,21–2,7) | 0,75 |
| > 2 | 52 (75,4%) | 12 (75,0%) | 1,2 (0,3–4,4) | 0,75 |
| Форма поражения: | | | | |
| фиброзно-кавернозный | 53 (76,8%) | 16 (100%) | | |
| очаговый | 2 (2,8%) | – | | |
| инфилтративный | 8 (11,5%) | – | | |
| туберкулема | 3 (4,3%) | – | | |
| генерализованный | 2 (2,8%) | – | | |
| рак+туберкулез | 1 (1,4%) | – | | |
| Двустороннее поражение легких | 46 (66,7%) | 10 (62,5%) | 1,2 (0,38–3,7) | 0,7 |
| Отрывы от лечения и нарушение режима | 27 (39%) | 4 (25%) | 1,9 (0,6–6,6) | 0,5 |
| Аллергия на ПТП | 22 (31,8%) | 6 (37,5%) | 0,7 (0,25–2,4) | 0,7 |
| Эпидемиологическая оценка эффективности лечения: | | | | |
| абациллизированы | 45 (65,2%) | 9 (56,2%) | 1,5 (0,4–4,4) | 0,5 |
| не абациллизированы* | 22 (31,8%) | 4 (25%) | 1,4 (0,4–4,8) | 0,7 |
| неизвестный статус** | 2 (2,9%) | 3 (18,7%) | – | – |

Примечания. * в том числе после хирургического лечения — 13; ** досрочная выписка, смерть.

К генетическому семейству Beijing принадлежало большинство (81,2%) изученных ШЛУ штаммов (для сравнения: в Самарской области — 92,0% [6]), что существенно превышает долю данного генотипа (около 50%) в общей популяции возбудителя туберкулеза в РФ [8].

ШЛУ штаммы других генетических линий были представлены генотипами LAM — 14,1% и Ural — 4,7% (табл. 1). Показано, что у больных хроническим МЛУ-ТБ генотип LAM является вторым по распространенности после Beijing среди выделяемых штаммов *M. tuberculosis* [2, 8].

В таблице 2 приведена клинико-эпидемиологическая характеристика случаев ШЛУ-ТБ, вызванных штаммами *M. tuberculosis* различных генотипов.

Как видно из таблицы 2, по большинству признаков существенных различий между группами пациентов, инфицированных штаммами Beijing и штаммами других генотипов (LAM и Ural), не выявлено.

Среди больных ШЛУ-ТБ, инфицированных штаммами *M. tuberculosis* Beijing (1-я группа), преобладали мужчины (71,0%) со склонностью к вредным привычкам — 76,8%; основными местами заражения были не только квартирные (23,2%), но и пенитенциарные (26,1%) очаги. Это свидетельствует о неблагополучном социальному статусе пациентов данной группы.

Средняя продолжительность заболевания в 1-й группе была в 1,3 раза меньше, чем во 2-й (при сравнимом числе повторных госпитализаций в противотуберкулезные учреждения) (табл. 2).

Следует отметить, что у трех пациентов из 1-й группы ШЛУ возбудителя была установлена уже при первичном выявлении туберкулеза легких, причем в одном случае имело место заражение в семейном очаге.

Двустороннее поражение легких по данным компьютерной томографии встречалось часто (более 60,0%) вне зависимости от генотипа возбудителя, однако разнообразие клинических форм поражения и значительная (39,0%) доля пациентов с отрывом от лечения характеризовали 1-ю группу.

Эпидемиологическая эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения (с учетом хирургического вмешательства) является сравнимой в обеих группах.

Представленные данные свидетельствуют о том, что ШЛУ-ТБ, вне зависимости от генотипа возбудителя, отличает тяжелое течение с исходом в хроническую рецидивирующую форму, плохо поддающуюся противотуберкулезной химиотерапии и требующую применения хирургических методов лечения. Необходимо совершенствование эпидемиологического обследования очагов МЛУ/ШЛУ-ТБ и взаимодействия между всеми звенями противотуберкулезной службы.

Список литературы/References

1. Балабанова Я.М., Федорин И.М., Маломанова Н.А., Дробниевский Ф., Николаевский В.В., Сун Х., Машкова Ю.А., Симак Т.Г., Концевая И.С., Игнатьева О.А., Миронова С.А. Использование автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 в диагностике лекарственной устойчивости к резервным препаратам в г. Самаре // Туберкулез и болезни легких. 2009. Т. 86, № 10. С. 63–70. [Balabanova Ya.M., Fedorin I.M., Malomanova N.A., Drobnievski F., Nikolayevsky V.V., Sun H., Mashkova Yu.A., Simak T.G., Kontsevaya I.S., Ignatyeva O.A., Mironova S.A. Use of automated BACTEC MGIT 960 system in the diagnosis of resistance to reserve drugs agents in Samara. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2009, vol. 86, no. 10, pp. 63–70. (In Russ.)]
2. Вязовая А.А., Мокроусов И.В., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Маничева О.А., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных на Северо-Западе России // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. № 1. С. 30–33. [Vyazovaya A.A., Mokrousov I.V., Zhuravlev V.Yu., Solovieva N.S., Otten T.F., Manicheva O.A., Vishnevsky B.I., Narvskaya O.V. Molecular characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Northwest Russia. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2016, no. 1, pp. 30–33. (In Russ.)]
3. Гайда А.И., Никишова Е.И., Марьяндышев А.О. Регистрация и лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в гражданском секторе Архангельской области // Туберкулез и болезни легких. 2013. Т. 90, № 12. С. 55–58. [Gaida A.I., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. The registration and treatment of patients with broad drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in the civil sector of the Arkhangelsk region. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2013, vol. 90, no. 12, pp. 55–58. (In Russ.)]
4. Маркелов Ю.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии // Туберкулез и болезни легких. 2011. Т. 88, № 8. С. 11–17. [Markelov Yu.M. The clinical and epidemiological features of multidrug-resistant tuberculosis and reasons for its spread in Karelia. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, vol. 88, no. 8, pp. 11–17. (In Russ.)]
5. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России в 2014 году // Федеральный Центр мониторинга противодействия распространению туберкулеза [Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii v 2014 godu] [The epidemic situation of tuberculosis in Russia in 2014]. Federal'nyi Tsentr monitoringa protivodeistviya rasprostraneniyu tuberkuleza [Federal Center for counteraction to monitor the spread of tuberculosis]. URL: http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tub_epidsituaciya.pdf(дата обращения: 15.01.2015)
6. Balabanova Y., Nikolayevskyy V., Ignatyeva O., Kontsevaya I., Rutherford C.M., Shakhmistova A., Malomanova N., Chinkova Y., Mironova S., Fedorin I., Drobnievski F.A. Survival of civilian and prisoner drug-sensitive, multi- and extensive drug-resistant tuberculosis cohorts prospectively followed in Russia. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 6, e:20531. doi: 10.1371/journal.pone.0020531

7. Kamerbeek J., Schouls L., Kolk A., Van Agterveld M., Van Soolingen D., Kuijper S., Bunschoten A., Molhuizen H., Shaw R., Goyal M., Van Embden J. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, vol. 35, no. 4, pp. 907–914.
8. Mokrousov I., Vyazovaya A., Otten T., Zhuravlev V., Pavlova E., Tarashkevich L., Krishevich V., Vishnevsky B., Narvskaia O. *Mycobacterium tuberculosis* population in northwestern Russia: an update from Russian-EU/Latvian border region. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 7, e:41318. doi: 10.1371/journal.pone.0041318
9. Punga V.V., Jakubowiak W.M., Danilova I.D., Somova T.R., Volchenkov G.V., Kazionnyy B.Y., Nemtsova E.S., Kiryanova E.V., Kourbatova E.V. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 2009, vol. 13, no. 10, pp. 1309–1312.
10. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T., Small P. Strain identification on *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.* 1993, vol. 31, no. 2, pp. 406–409.
11. WHO. Global tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. WHO, Geneva, Switzerland, 2014. URL: apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf
12. WHO. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. WHO, Geneva, Switzerland, 2010. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191_eng.pdf

Авторы:

Васильева Н.Р., врач-эпидемиолог Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии; аспирант кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного Государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
Вязовая А.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Журавлев В.Ю., к.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;
Соловьева Н.С., к.м.н., зав. бактериологической лабораторией Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;
Мокроусов И.В., д.б.н., зав. лабораторией молекулярной микробиологии эпидемиологии и микробиологии Санкт-Петербургского НИИ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Нарвская О.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Vasilieva N.R., Epidemiologist, Research Institute of Phthisiopulmonology; PhD Candidate, Epidemiology, Parasitology and Disinfectology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;
Vyazovaya A.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Zhuravlev V.Yu., Head of the Department of the Laboratory Diagnostics, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;
Solovieva N.S., PhD (Medicine), Head of the Bacteriological Laboratory, Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation;
Mokrousov I.V., PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Microbiology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Narvskaia O.V., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.