

ОНЛАЙН-СЕРВИС ДЛЯ ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ УСТОЙЧИВОСТИ К БЕДАКВИЛИНУ ПО МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИМ ДАННЫМ

Синьков В.В.¹,
Кондратов И.Г.¹,
Огарков О.Б.¹,
Жданова С.Н.¹,
Носков А.П.²,
Хромова П.А.¹,
Орлова Е.А.¹,
Лабыгина А.В.¹,
Рычкова Л.В.¹,
Колесникова Л.И.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» (664039, г. Иркутск, ул. Терешковой, 39, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Огарков Олег Борисович,
e-mail: obogarkov@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Бедаквилин – новый и многообещающий противотуберкулёзный препарат, однако при длительном лечении к нему развивается устойчивость. Это связано преимущественно с мутациями в генах *atpE* и *ttmR* у *M. tuberculosis* (МБТ).

Цель работы. Апробация системы автоматизированной интерпретации результатов при прогнозировании устойчивости к бедаквилину на основе молекулярно-биологических данных.

Материалы и методы. ДНК выделяли из штаммов *M. tuberculosis*, циркулировавших в Иркутской области и Республике Саха (Якутия). Общее количество исследованных ДНК составило 27 штаммов из Якутии и 21 штамм из Иркутской области. Исследование геномов МБТ было проведено на ДНК штаммов, полученных авторами ранее на территориях Иркутской области ($n = 5$), Республики Саха (Якутия) ($n = 4$), Республики Бурятия ($n = 3$), Забайкальского края ($n = 4$) и Дальнего Востока ($n = 8$). Для выявления устойчивости к бедаквилину на основе нуклеотидной последовательностей генов и геномных данных мы использовали программу *BSATool*. При использовании секвенирования по Сэнгеру анализировались гены *atpE* и *ttmR*, при полногеномном секвенировании исследовались мутации в этих же последовательностях, а также дополнительно в *ttmL5*, *ttmS5*, *Rv0678*, *Rv1979c* и *perQ*.

Результаты. Обнаружено полное соответствие фенотипических и генотипических результатов оценки устойчивости к бедаквилину для трёх штаммов из Якутии. Кроме того, при анализе геномных данных обнаружен один геном со значимыми мутациями, способными вызвать устойчивость к бедаквилину. Делается вывод об относительно низком распространении мутаций, способных вызвать устойчивость к этому антибиотику, что совпадает с данными других исследователей в России. Сделано заключение о важности молекулярно-биологического анализа генов-мишеней с последующим выявлением устойчивости к бедаквилину *in silico*.

Ключевые слова: бедаквилин, секвенирование, резистентность, гены, *atpE*, *ttmR*, *ttmL5*, *ttmS5*, *Rv0678*, *Rv1979c*, *perQ*

Для цитирования: Синьков В.В., Кондратов И.Г., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Носков А.П., Христова П.А., Орлова Е.А., Лабыгина А.В., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Онлайн-сервис для интерпретации результатов при прогнозировании устойчивости к бедаквилину по молекулярно-биологическим данным. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 124-129. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.11

Статья поступила: 29.08.2023

Статья принята: 27.11.2023

Статья опубликована: 29.12.2023

ONLINE SERVICE FOR INTERPRETATION OF THE RESISTANCE PREDICTION RESULTS TO BEDAQUILINE BY THE MOLECULAR DATA

Sinkov V.V.¹,
Kondratov I.G.¹,
Ogarkov O.B.¹,
Zhdanova S.N.¹,
Noskov A.P.²,
Khromova P.A.¹,
Orlova E.A.¹,
Labygina A.V.¹,
Rychkova L.V.¹,
Kolesnikova L.I.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital (Tereshkovoy str. 59, Irkutsk 664039, Russian Federation)

Corresponding author:
Oleg B. Ogarkov,
e-mail: obogarkov@mail.ru

ABSTRACT

Background. Bedaquiline is a new and promising anti-tuberculosis drug, but long-term use requires resistance. This is due to mutations in the *atpE* and *mmpR* genes in *M. tuberculosis* (MBT).

The aim of the research was to test a system for automated interpretation of results for predicting resistance to bedaquiline by the molecular data.

Materials and methods. DNA was isolated from strains of *M. tuberculosis* in the Irkutsk region and Yakutia. The total quantity of DNA samples was 27 strains from Yakutia and 21 strains from the Irkutsk region. The study of MBT genomes was carried out on the DNA previously obtained by the authors in the territories of the Irkutsk region ($n = 5$), Yakutia ($n = 4$), Buryatia ($n = 3$), Zabaykalskiy kray ($n = 4$) and the Far East ($n = 8$). We used the BSATool program to detect bedaquiline resistance based on Sanger and genomic data. Sanger sequencing analyzed the *atpE* and *mmpR* genes, and whole genome sequencing examined mutations in the same sequences, as well as additionally in *mmpL5*, *mmpS5*, *Rv0678*, *Rv1979c*, and *pepQ*.

Results. Complete agreement between the phenotypic and genotypic analysis of resistance to bedaquiline was found for three strains from Yakutia. One genome with significant mutations to bedaquiline was identified. A conclusion was made about the importance of molecular analysis of target genes with subsequent detection of resistance to bedaquiline *in silico*.

Key words: bedaquiline, sequencing, resistance, genes, *atpE*, *mmpR*, *mmpL5*, *mmpS5*, *Rv0678*, *Rv1979c*, *pepQ*

Received: 29.08.2023
Accepted: 27.11.2023
Published: 29.12.2023

For citation: Sinkov V.V., Kondratov I.G., Ogarkov O.B., Zhdanova S.N., Noskov A.P., Khromova P.A., Orlova E.A., Labygina A.V., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I. Online service for interpretation of the resistance prediction results to bedaquiline by the molecular data. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 124-129. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.11

Туберкулёз – это инфекционное заболевание, которое вызывается патогенными микобактериями, относящимися к классу Actinobacteria, порядку Actinomycetales, семейству Mycobacteriaceae, образующими группу *Mycobacterium tuberculosis complex* [1]. В 2019 г., по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было зарегистрировано 10 млн новых случаев и 1,2 млн смертей [2]. Однако появление и распространение штаммов микобактерий туберкулёза с множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) лекарственной устойчивостью до полумиллиона в год [3] требует внедрения новых противотуберкулёзных препаратов в схемы лечения. Бедаквиллин – это новый и многообещающий противотуберкулёзный препарат, однако, как и в случае с другими препаратами, возможно развитие устойчивости к нему у *M. tuberculosis* (МБТ) при длительном лечении. В частности, мутации в гене *atpE* предотвращают взаимодействие препарата с его мишенью, АТФ-синтазой, а мутации в репрессоре эффлюксной помпы *mmpR* (*Rv0678*) приводят к ускоренной эвакуации препарата из микробной клетки [4–6]. Несмотря на вовлечённость значительного количества генов в устойчивость к бедаквиллину и клофазимину (в том числе перекрёстную), у большинства клинических изолятов определяемыми являются мутации в генах *atpE* и *mmpR* (*Rv0678*) [7]. Исходя из этих результатов, для тестирования разработанного пакета программ нами использовалось секвенирование по Сэнгеру именно этих генов.

Ранее мы разработали онлайн-сервис для автоматизированной интерпретации данных секвенирования и прогнозирования устойчивости к пиразинамиду [8]. Сервис доступен по адресу: <https://bsatool.ru>. В рамках текущего исследования мы представляем расширение возможностей пакета программ BSATool для автоматизированной интерпретации результатов при прогнозировании устойчивости к бедаквиллину на основе молекулярно-биологических данных, включая секвенирование по Сэнгеру и полногеномное секвенирование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы были получены из бактериологических лабораторий ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулёзная больница» (ИОКТБ) и ГБУЗ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» (НПЦ «Фтизиатрия»). Фенотипическую чувствительность изолятов МБТ к противотуберкулёзным препаратам (ППП) определяли методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена (ИОКТБ и НПЦ «Фтизиатрия») и на среде Миддлбура 7Н9 в автоматизированной системе Bactec MGIT 960 (Becton, Dickinson and Company, США), в том числе для определения чувствительности к бедаквиллину (НПЦ «Фтизиатрия»). Инактивацию штаммов проводили на месте. Выделение ДНК осуществлялось в соответствии с описанным ранее методом [9].

Общее количество исследованных образцов ДНК составило 27 штаммов из Якутии и 21 штамм из Иркутской области. Исследование геномов МБТ было прове-

дено на штаммах МБТ, полученных авторами ранее на территориях Иркутской области ($n = 5$), Республики Саха (Якутия) ($n = 4$), Республики Бурятия ($n = 3$), Забайкальского края ($n = 4$) и Дальнего Востока ($n = 8$). Таким образом, наши исследования включили в себя набор ДНК-образцов, представляющих различные регионы и территории. Структура праймеров для полимеразной цепной реакции (ПЦР), предназначенных для амплификации генов *atpE* и *mmpR*, была разработана авторами самостоятельно. Для гена *atpE* были использованы следующие праймеры: 1305F 5'-TCGAAGAGGAACACCACTAG и 1305R 5'-GGACAATCGCGCTCACTTC. Для гена *mmpR* (*Rv0678*) применялись праймеры Bdq678F 5'-CACGCTTGAGAGTTCCAATCA и Bdq678R 5'-ACCGCATCAACAAGGAGTG A. Эти олигонуклеотиды были спроектированы с целью амплификации фрагментов ПЦР размером 368 и 679 пар оснований соответственно.

Параметры ПЦР были установлены, согласно предварительно опубликованным протоколам [8]. Секвенирование по методу Сэнгера проводилось с использованием отечественного генетического анализатора Нанофор-05 (Синтол, Россия). Геномные библиотеки были подготовлены с использованием набора DNA Flex (Illumina, США). Полногеномное секвенирование образцов проводилось на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, США) также с применением реагентов v. 2.5 и проточной ячейкой (high output) на 300 циклах.

Первичная обработка данных включала в себя удаление коротких низкокачественных последовательностей и отсеивание технических фрагментов и проводилась в соответствии с ранее опубликованными методами [10]. Секвенирование по методу Сэнгера и полногеномное секвенирование выполнялись в ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

Для выявления устойчивости к бедаквиллину по результатам секвенирования по Сэнгеру мы использовали программу BSATool [8], которая анализировала мутации в *atpE* и *mmpR*. Для выявления устойчивости к бедаквиллину на основе геномных данных BSATool проанализированы мутации в этих же генах (*atpE* и *mmpR*), а также дополнительно – в *mmpL5*, *mmpS5*, *Rv0678*, *Rv1979c* и *perQ*. На основании вышеперечисленных анализов выявлялась потенциальная устойчивость к бедаквиллину в модели *in silico*. Оценка клинической значимости обнаруженных мутаций для формирования лекарственной устойчивости проводилась в соответствии с каталогом мутаций, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения в качестве референсной базы данных [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов секвенирования по Сэнгеру в ручном режиме и программным комплексом BSATool

Из 27 штаммов, полученных из Республики Саха (Якутия), 9 были классифицированы как штаммы с широкой

лекарственной устойчивостью или их предшественники (преШЛУ), 10 оказались чувствительными ко всем ПТП, а остальные проявили полирезистентность [11]. Устойчивость к бедаквилину была обнаружена только у трёх преШЛУ-штаммов.

При анализе секвенирования по Сэнгеру и использовании сервиса BSATool значимые мутации, способные вызывать устойчивость к бедаквилину, были обнаружены у тех же трёх штаммов. На основе результатов микробиологических исследований эти штаммы были зарегистрированы как ШЛУ.

Среди 21 штамма из Иркутска, 10 принадлежали к категории преШЛУ, и остальные 11 штаммов проявили полирезистентность. Из всех этих штаммов только у двух были обнаружены значимые мутации, способные вызывать устойчивость к бедаквилину, как при анализе секвенирования по Сэнгеру в ручном режиме, так и при использовании сервиса BSATool. Тем не менее, из-за отсутствия методики определения устойчивости к бедаквилину в бактериологической лаборатории ИОКТБ данным штаммам не был присвоен статус ШЛУ.

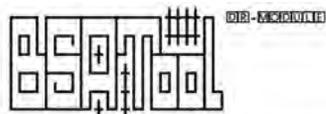
На рисунке 1 представлен пример анализа ДНК четырёх штаммов с использованием программного комплекса BSATool, один из которых содержит мутацию, способную вызывать устойчивость к бедаквилину.

Анализ результатов полногеномного секвенирования программным комплексом BSATool

Анализ полногеномных данных не может быть выполнен вручную из-за большого объёма информации. В ходе исследования был проанализирован геном 24 штаммов МБТ, включая те, которые были взяты из Иркутской области, Республики Саха (Якутия), Республики Бурятия, Забайкальского края и Дальнего Востока. Значимая мутация 2223444C/T в гене *Rv1979* была выявлена только у одного штамма, который относится к наиболее вирулентному субтипу B0/W148 генотипа Beijing [12]. Важно подчеркнуть, что остальные штаммы, проанализированные методом полногеномного секвенирования, не проявили устойчивости к бедаквилину в рамках прогнозирования *in silico*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка устойчивости к противотуберкулезным препаратам с использованием молекулярно-биологических методов требует индивидуального подхода, зависящего от распространения клинически значимых мутаций. Для рифампицина «горячие точки» сосредоточены на не-



BSATool – Bacterial SNP Annotation Tool
(c) V.Sinkov, Irkutsk, Russia, 2017-2023
Version: 0.3.170723

Query	Query name	Query start	Query end	Query length	Query direction	Mutations	Intersected regions
Q1	825F.fa	1461033	1461317	284	-->	0	IGR_1460997_1461044,Rv1305,IGR_1461291_1461320
Q2	825R.fa	1461007	1461277	270	<--	0	IGR_1460997_1461044,Rv1305
Q3	850F.fa	1461039	1461311	272	-->	0	IGR_1460997_1461044,Rv1305,IGR_1461291_1461320
Q4	850R.fa	1461011	1461303	292	<--	0	IGR_1460997_1461044,Rv1305,IGR_1461291_1461320
Q5	860F.fa	1461032	1461317	285	-->	1	IGR_1460997_1461044,Rv1305,IGR_1461291_1461320
Q6	860R.fa	1461017	1461266	249	<--	1	IGR_1460997_1461044,Rv1305
Q7	870F.fa	1461043	1461320	277	-->	0	IGR_1460997_1461044,Rv1305,IGR_1461291_1461320
Q8	870R.fa	1461006	1461260	254	<--	0	IGR_1460997_1461044,Rv1305

Query	Query name	Locus	Gene	Genome position(s)	Type	Mutation	Codon	Amino Acid	Change	Description	Drug	DR	DR Info
Q1	825F.fa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q2	825R.fa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q3	850F.fa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q4	850R.fa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q5	860F.fa	Rv1305	atpE	1461242	SNP	c.198C>G	Caa/Gaa	Q66E	missense	Probable ATP synthase C chain AtpE	BDQ	R	I66M
Q6	860R.fa	Rv1305	atpE	1461242	SNP	c.198C>G	Caa/Gaa	Q66E	missense	Probable ATP synthase C chain AtpE	BDQ	R	I66M
Q7	870F.fa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Q8	870R.fa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

РИС. 1.

Анализ результатов секвенирования гена *atpE* по методу Сэнгера для двух цепей четырёх различных штаммов: в штамме 860 выявлена существенная мутация, ассоциированная с устойчивостью к бедаквилину; в остальных штаммах мутации, приводящие к устойчивости, не обнаружены

FIG. 1.

Analysis of the Sanger sequencing results of the *atpE* gene for two strands in four different strains: strain 860 exhibits a significant mutation causing resistance to bedaquiline; no resistance-inducing mutations are observed in the other strains

большом участке ДНК длиной 81 п. н., и наиболее целесообразным методом является выявление их с помощью ПЦР в реальном времени. Этот метод уже успешно используется в практике медицинской диагностики в течение почти десяти лет.

Для других ПТП ситуация с клинически значимыми мутациями не так благоприятна, что требует применения секвенирования нуклеотидных последовательностей нескольких генов. Применение программных комплексов, способных выявлять значимые мутации в результатах полногеномного секвенирования или секвенирования по методу Сэнгера, значительно расширяет возможности использования этих молекулярно-биологических методов в клинической практике. Относительно небольшая частота обнаруженных мутаций, вызывающих устойчивость к бедаквилину, соответствует результатам исследований, проведённых коллегами в европейской части России [13]. Все обнаруженные мутации наблюдались у пациентов, проходивших длительное лечение бедаквилином в рамках режимов химиотерапии МЛУ/ШЛУ туберкулеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-биологический анализ нуклеотидных последовательностей генов-мишеней с последующим выявлением устойчивости к бедаквилину *in silico* автоматизированной системой анализа BSATool (находящейся в открытом доступе) может быть рекомендован в первую очередь для лабораторий, осуществляющих секвенирование по методу Сэнгера. Низкая частота мутаций, ассоциированных с устойчивостью к бедаквилину, может быть объяснена недавним применением препарата в лечении пациентов и, соответственно, небольшим числом штаммов МБТ, устойчивых к бедаквилину. Аprobация заявленных подходов прогнозирования устойчивости к бедаквилину на клинических образцах от больных с повторными курсами лечения МЛУ/ШЛУ туберкулеза подтверждает надежность полученных данных.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-15-00280).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева И.А., Андронов С.А., Баласанянц Г.С., Батыров Ф.А., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А., и др. *Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации*. М.: Российское общество фтизиатров; 2022. [Vasileva IA, Andronov SA, Balasaniants GS, Baryrov FA, Borisov SE, Burmistrova IA, et al. *Tuberculosis in adults: Clinical guidelines*. Moscow: Russian Society of Phthisiatricians; 2022. (In Russ.)].

2. Sanjeet B. WHO's global tuberculosis report 2022. *Lancet Microbe*. 2023; 4(1): e20. doi: 10.1016/s2666-5247(22)00359-7

3. World Health Organization. *EndTB campaign*. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy> [date of access: 28.08.2023].

4. Veziris N, Bernard C, Guglielmetti L, Le Du D, Mari-got-Outtandy D, Jaspard M, et al. Rapid emergence of *Mycobacterium tuberculosis* bedaquiline resistance: lessons to avoid repeating past errors. *Eur Respir J*. 2017; 49(3): 1601719. doi: 10.1183/13993003.01719-2016

5. Peretokina IV, Krylova LY, Antonova OV, Kholina MS, Kulagina EV, Nosova EY, et al. Reduced susceptibility and resistance to bedaquiline in clinical *M. tuberculosis* isolates. *J Infect*. 2020; 80(5): 527-535. doi: 10.1016/j.jinf.2020.01.007

6. Melly G, Purdy GE. MmpL proteins in physiology and pathogenesis of *M. tuberculosis*. *Microorganisms*. 2019; 7(3): 70. doi: 10.3390/microorganisms7030070

7. Kadura S, King N, Nakhoul M, Zhu H, Theron G, Köser CU, et al. Systematic review of mutations associated with resistance to the new and repurposed *Mycobacterium tuberculosis* drugs bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid and pretomanid. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75(8): 2031-2043. doi: 10.1093/jac/dkaa136

8. Синьков В.В., Кондратов И.Г., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Сокольников Н.А., Хромова П.А., и др. Онлайн-сервис для автоматизированной интерпретации данных секвенирования и прогнозирования устойчивости к пипразинамиду возбудителя туберкулеза *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2022; 174(11): 580-584. [Sinkov VV, Kondratov IG, Ogarkov OB, Zhdanova SN, Sokolnikova NA, Khromova PA, et al. Online service with automated interpretation of sequencing data and prediction of pyrazinamide resistance in tuberculosis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023; 174(5): 623-627. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2022-174-11-580-584

9. Жданова С.Н., Бадлеева М.В., Хромова П.А., Огарков О.Б., Орлова Е.А. Молекулярная эпидемиология туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Монголии и Восточной Сибири: два независимых процесса распространения доминирующих штаммов. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(2): 337-348. [Zhdanova SN, Badleeva MV, Khromova PA, Ogarkov OB, Orlova EA. Molecular epidemiology of multidrug resistant tuberculosis in Mongolia and Eastern Siberia: two independent dissemination processes for dominant strains. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(2): 337-348. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-MEO-1368

10. Sinkov V, Ogarkov O, Zhdanova S, Mokrousov I, Bukin Y, Heysell SK. New epidemic cluster of pre-extensively drug resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis* Ural family emerging in Eastern Europe. *BMC Genomics*. 2018; 19(1): 762. doi: 10.1186/s12864-018-5162-3

11. Walker TM, Miotto P, Köser CU, Fowler PW, Knaggs J, Iqbal Z, et al. The 2021 WHO catalogue of complex mutations associated with drug resistance: A genotypic analysis. *Lancet Microbe*. 2022; 3(4): e265-e273. doi: 10.1016/s2666-5247(21)00301-3

12. Синьков В.В., Савилов Е.Д., Огарков О.Б. Реконструкция эпидемической истории «пекинского» генотипа *Mycobacterium tuberculosis* в России и странах бывшего СССР по результатам сполитипирования. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2011; (3): 25-29. [Sinkov VV, Savilov ED,

Ogarkov OB. Reconstruction of the epidemic history of the Beijing genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in Russia and former soviet countries using spoligotyping. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2011; 26: 120-125. (In Russ.]. doi: 10.3103/S0891416811030050

13. Mokrousov I, Akhmedova G, Molchanov V, Fundovnaya E, Kozlova E, Ostankova Y, et al. Frequent acquisition of bedaquiline resistance by epidemic extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains in Russia during long-term treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3): 478-480. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.030

Сведения об авторах

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Кондратов Илья Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Огарков Олег Борисович – доктор медицинских наук, директор Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Жданова Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Носков Александр Петрович – врач-бактериолог, ОГБУЗ «Иркутская областная клиническая туберкулезная больница», e-mail: alex.noskoff@mail.ru

Хромова Полина Андреевна – младший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Орлова Елизавета Андреевна – аспирант, младший научный сотрудник Института эпидемиологии и микробиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Лабьгина Альбина Владимировна – доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Vyacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Ilya G. Kondratov – Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: kondratovig@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>

Oleg B. Ogarkov – Dr. Sc. (Med.), Head of the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: obogarkov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3168-1983>

Svetlana N. Zhdanova – Dr. Sc. (Med.), Leading Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: svetnii@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7160-9700>

Alexander P. Noskov – Bacteriologist, Irkutsk Regional Clinical Tuberculosis Hospital, e-mail: alex.noskoff@mail.ru

Polina A. Khromova – Junior Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: polina.and38@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6449-5060>

Elizaveta A. Orlova – Postgraduate, Junior Research Officer at the Institute of Epidemiology and Microbiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: elizaveta.a.orlova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2169-0242>

Albina V. Labygina – Dr. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Gynaecological Endocrinology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: albinalab2212@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8190-6143>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the RAS, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the RAS, Member of the RAS, Academic Advisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>