



Сравнительный анализ полногеномных последовательностей посевной серии вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) и дочерних изолятов, полученных от детей с БЦЖ-оститами

О. В. НАРВСКАЯ^{1,2}, А. А. ВЯЗОВАЯ¹, В. Ю. ЖУРАВЛЕВ², Д. А. СТАРКОВА¹, А. Ю. МУШКИН², И. В. МОКРОУСОВ¹

¹ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительный анализ полногеномных последовательностей посевной серии (ПС) 361 «ш» *M. bovis* BCG-1 (Russia) и ее дочерних изолятов, полученных от детей с проявлениями БЦЖ-остита.

Материалы и методы: генотипирование; биоинформационный анализ полногеномных последовательностей ПС 361 «ш» вакцины BCG-1 (Russia) и ее дочерних изолятов.

Результаты. ПС 361 «ш» BCG-1 (Russia) была гетерогенна по 7 кодирующим последовательностям с различным соотношением однонуклеотидных замен, унаследованных 2 из 6 дочерних изолятов БЦЖ. При этом полиморфизмы не нарушали геномную стабильность и жизнеспособность вакцины БЦЖ при длительном существовании *in vivo*. У изолятов БЦЖ 2925 и 5448 отмечена аккумуляция (гипотетически, под давлением отбора в организме вакцинированных) несинонимических замен в 4 из 7 полиморфных генов, включая ассоциированные с вирулентностью микобактерий гены *ppsC*, *eccD5* и *eccA5*. Оценка значения геномных вариаций у изолятов БЦЖ в контексте ассоциации с развитием поствакцинальных оститов требует более подробной информации об иммунном статусе пациентов. Полногеномный анализ производственных штаммов, посевных серий, партий готовой вакцины и дочерних клинических изолятов представляет современный подход к пониманию молекулярных основ эффективности и осложнений вакцинации БЦЖ.

Ключевые слова: БЦЖ, БЦЖ-остит, полногеномное секвенирование

Для цитирования: Нарвская О. В., Вязовая А. А., Журавлев В. Ю., Старкова Д. А., Мушкин А. Ю., Мокроусов И. В. Сравнительный анализ полногеномных последовательностей посевной серии вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) и дочерних изолятов, полученных от детей с БЦЖ-оститами // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 4. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-6-12>

Comparative analysis of genome-wide sequences of the seed lot of the vaccine strain of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) and daughter isolates obtained from children with BCG osteitis

O. V. NARVSKAYA^{1,2}, A. A. VYAZOVAYA¹, V. YU. ZHURAVLEV², D. A. STARKOVA¹, A. YU. MUSHKIN², I. V. MOKROUSOV¹

¹Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective of the study: a comparative analysis of genome-wide sequences of seed lot (SL) 361 "sh" *M. bovis* BCG-1 (Russia) and its daughter isolates obtained from children with manifestations of BCG osteitis.

Subjects and methods: genotyping; bioinformational analysis of genome-wide sequences of PS 361 "sh" vaccine BCG-1 (Russia) and its daughter isolates.

Results. PS 361 "sh" BCG-1 (Russia) was heterogeneous in 7 coding sequences with different ratios of single nucleotide substitutions inherited by 2 of 6 daughter BCG isolates. At the same time, polymorphisms did not violate the genomic stability and viability of the BCG vaccine during long-term existence *in vivo*. In isolates of BCG 2925 and 5448, accumulation (hypothetically, under the pressure of selection in the vaccinated organism) of nonsynonymous substitutions in 4 out of 7 polymorphic genes was noted, including the genes *ppsC*, *eccD5*, and *eccA5* associated with mycobacterial virulence. Evaluation of the significance of genomic variations in BCG isolates relating to the association with the development of post-vaccination osteitis requires more detailed information about the immune status of patients. Genome-wide analysis of production strains, seed lots, finished vaccine lots and daughter clinical isolates makes the contemporary approach to understanding the molecular basis of the efficacy and complications of BCG vaccination.

Key words: BCG, BCG-osteitis, whole-genome sequencing

For citations: Narvskaya O.V., Vyazovaya A.A., Zhuravlev V.Yu., Starkova D.A., Mushkin A.Yu., Mokrousov I.V. Comparative analysis of genome-wide sequences of the seed lot of the vaccine strain of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) and daughter isolates obtained from children with BCG osteitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 4, P. 6-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-4-5-12>

Для корреспонденции:
Нарвская Ольга Викторовна
E-mail: onarvskaya@gmail.com

Correspondence:
Olga V. Narvskaya
Email: onarvskaya@gmail.com

Живая вакцина Bacille Calmette-Guérin (BCG, рус. – БЦЖ) остается единственной лицензированной

ной вакциной, которая успешно применяется для профилактики туберкулеза (ТБ) у детей [29, 36].

Вакцина BCG была получена путем многочисленных пассажей *in vitro*, ослабивших вирулентность штамма *Mycobacterium bovis* «дикого» типа [12]. Всемирное распространение родительского штамма BCG в 1924 г. и поддержание его путем пассажей в течение следующих десятилетий привели к образованию дочерних штаммов (субштаммов) с различными морфологическими, культуральными, антигенными характеристиками и остаточной вирулентностью вследствие адаптации к существованию *in vitro* [12]. Современная генеалогия вакцинных штаммов BCG основана на геномных вариациях, которые возникли в разное время вследствие протяженных делеций, tandemных дупликаций, последовательных вставок и последующей серии вставок/делеций и однонуклеотидных замен (SNP, single nucleotide polymorphism). Эти вариации лежат в основе аттенуации и различий в уровнях экспрессии генов иммунодоминантных белков, что обуславливает вариабельность защитных свойств и частоты нежелательных осложнений вакцинации генетически дивергентных штаммов BCG [11, 12, 15].

Оригинальный штамм BCG, поступивший в СССР в 1925 г., получил наименование *M. bovis* BCG-1 (или BCG-I) и был лиофилизирован в 1940-х годах. В середине прошлого столетия, согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), при производстве вакцины BCG стали использовать систему посевных серий (ПС) с ограниченным числом пересевов (не более 12) до получения готового препарата. В 2002-2007 г. в России для производства вакцины BCG использовали ПС 361 «ш», с 2006 г. по настоящее время – ПС 368 «щ» штамма *M. bovis* BCG-1 (Russia) № 700001 [3, 5].

Длительный протективный эффект вакцины BCG связан с остаточной вирулентностью вакцинного штамма, способного внутриклеточно размножаться в организме ребенка, что обуславливает вероятность развития поствакцинальных осложнений [1, 7, 25] наряду с такими причинами, как избыточное количество жизнеспособных единиц в прививочной дозе, нарушения техники введения, возраст ребенка, сопутствующие заболевания и измененная реактивность [2, 4, 10, 31]. В тяжелых случаях у ребенка (в основном с нарушенным клеточным иммунитетом) в возрасте от 6 месяцев до 5 лет и крайне редко у подростков может возникать БЦЖ-инфекция [2, 9, 18, 31]. Частота (1-10%) неблагоприятных событий после иммунизации BCG, вероятно, занижена, поскольку выделение и определение видовой принадлежности этиологического агента все еще относительно редки [8, 18, 31, 34], несмотря на появление молекулярных методов и коммерческих наборов для идентификации BCG [23, 30]. В России оценочная частота осложнений вакцинации BCG (на 100 тыс. иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М) снизилась с 35,3 в 2005 г. до 11,2 в 2013 г.; за период 2005-2012 гг. усредненная частота

БЦЖ-оститов, которые чаще встречались у детей в возрасте восемнадцати с половиной месяцев, составила 3,5 [10].

Для стандартизации изготовления вакцины и предотвращения побочных реакций, связанных с вакцинацией, приняты международные требования ВОЗ к производству и контролю качества, включая генетическую характеристику стабильности 6 участков генома (определяют методом полимеразной цепной реакции) эталонных штаммов BCG (Danish 1331, Tokyo 172-1, Moreau RJ, Russian BCG-1), используемых для изготовления и глобального распространения вакцин, а также ПС и коммерческих партий [16].

В последнее десятилетие для характеристики штаммов BCG, ПС и серий вакцин стали использовать данные их полногеномного секвенирования (whole-genome sequencing, WGS) [6, 13, 19, 22, 24, 26, 27, 32, 33], однако анализ генома клинических изолятов BCG, полученных от вакцинированных с проявлениями поствакцинальных осложнений, представлен лишь в единичных публикациях [20, 21].

Цель исследования: сравнительный анализ полногеномных последовательностей *M. bovis* BCG-1 (Russia) ПС 361 «ш» и дочерних изолятов, полученных от детей с проявлениями БЦЖ-остита.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование одобрено независимым комитетом по этике ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ (протокол № 17/12-2017, 18.12.2017 г.). Изучены медицинские карты и данные прививочного анамнеза детей, проходивших хирургическое лечение в клинике детской хирургии и ортопедии института в 2006-2016 гг. по поводу БЦЖ-остита. Определение случая «БЦЖ-остит» включало: 1) данные гистологического исследования (наличие грануляционной ткани с казеозным некрозом в образцах биопсии; 2) наличие культур микобактерий, выделенных из образцов ткани на среде Левенштейна – Йенсена, если они были идентифицированы как *M. bovis* BCG с использованием GenoType MTBC (Hain Lifescience, Германия) и других молекулярно-генетических методов – сполиготипирования [17] и MIRU-VNTR-типирования по 12 локусам MIRU [28]. Принадлежность изолята к сполиготипу и MIRU-типу устанавливали согласно международной базе данных SITVIT_WEB (http://www.pasteur-guadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/). Чувствительность к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу и пиразинамиду культур *M. bovis* BCG оценивали общепринятыми методами. Культуры *M. bovis* BCG и их геномную ДНК [32] хранили при -18°C. Полногеномное секвенирование (WGS) парно-концевых (paired-end) библиотек проводили на платформе MiSeq (Illumina, San Diego,

СА, USA). Среднее число прочтений, покрывающих одну позицию в последовательности, превышало 20х. Биоинформационный анализ чтений (raw reads) с прибора, картированных на геном *M. bovis* BCG-1 (Russia) (GenBank NCBI CP013741) рабочего посевного банка 368 «щ» (используется для приготовления вакцины БЦЖ с 2008 г. по настоящее время НПО «Микроген») [6, 26], проводили с помощью программного обеспечения и инструментов FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>), Trimmomatic, GATK версии 4.1.1.0; эффекты вариантов и их предполагаемое влияние были предсказаны с использованием программного обеспечения SnpEff (версия 4.3Т) на основе аннотаций GFF3 *M. bovis* BCG-1 (Russia) (GenBank: CP013741), как подробно описано в литературе [21]. Для сравнительного геномного анализа использовали инструмент BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), платформы PATRIC 3.6.2 (<https://www.patricbrc.org/view/Taxonomy/1763>), UniProt (<https://www.uniprot.org/>) и портал MycoBrowser (<https://mycobrowser.epfl.ch>). Ген *pncA* клинических изолятов BCG исследовали на наличие мутаций устойчивости к пиразинамиду [35]. Необработанные данные секвенирования (raw reads) BCG-1 (Russia) ПС 361 «ш» и клинических изолятов BCG доступны в архиве считывания последовательностей NCBI (SRA): BioProject “Whole-genome sequence variation of *Mycobacterium bovis* BCG-I (Russia) vaccine substrain” (Accession: PRJNA523499).

Результаты исследования

Проведен анализ случаев БЦЖ-остита у детей, однократно вакцинированных после рождения различными сериями вакцины, полученными на основе BCG-1 (Russia) ПС 361 «ш». В 5 из 6 случаев локальные костные поражения появлялись в возрасте до 5 лет, а самое позднее проявление БЦЖ-остита наблюдали у пациентки в возрасте 14 лет (табл. 1).

Все клинические изоляты BCG были чувствительны к стрептомицину, изониазиду, рифампицину и этамбутолу, имели сполиготип SIT482 *M. bovis* и свойственный российскому штамму вакцины числовой профиль MIRU 222324253322 (MIT5, согласно SITVIT_WEB), содержащий два tandemных повтора в локусе MIRU4. Устойчивость изолятов BCG к пиразинамиду была обусловлена типичной мутацией His57Asp в гене *pncA* (Rv2043c), ассоциированной с высоким уровнем природной устойчивости *M. bovis*, включая штаммы BCG [35].

Инструменты биоинформатики позволили оценить генетические связи ПС 361 «ш», используемой для производства коммерческих серий вакцины в России с 2002 по 2007 г. [5], и дочерних изолятов БЦЖ. Сопоставление необработанных ридов (чтений) ПС 361 «ш» и 6 дочерних изолятов с эталонным геномом *M. bovis* BCG-1 (Russia) рабочего посевного банка ПС 368 «щ» (GenBank: CP013741) выявило 2 синонимических и 6 несинонимических однонуклеотидных замен в 8 кодирующих последовательностях (генах) (табл. 2). Как видно из табл. 2, исходная популяция ПС 361 «ш» оказалась гетерогенной с различными пропорциями вариантов в ридах, охватывающих 7 кодирующих последовательностей.

Синонимическая замена, не влияющая на функцию гена орнитин-аминотрансферазы (*rocD1*), была обнаружена в геноме ПС 361 «ш» (около 1/3 ридов), но отсутствовала у дочерних изолятов. Вместе с тем ПС 361 «ш» имела ряд несинонимических замен (оказывающих умеренный эффект на функции генов), которые были унаследованы дочерними изолятами 2925 и 5448. Подобные замены в генах *eccD5*, *eccA5*, *ppt1* и *ppsC* приводили к замене аминокислот в кодируемых белках: ESX-5 (интегрированный мембранный белок EccD и AAA-АТР-аза) бактериальной системы секреции VII типа, долихол-фосфат-маннозилтрансфераза и протеаза соответственно (табл. 2). Эти белки участвуют в жизненно важных процессах, затрагивающих метаболизм, дыхание и построение клеточной стенки (моди-

Таблица 1. Характеристика пациентов с БЦЖ-оститами, однократно иммунизированных после рождения вакциной БЦЖ

Table 1. Characteristics of BCG osteitis patients vaccinated with BCG once after birth

Пациент / пол	Дата рождения, мес./год	Серия вакцины БЦЖ*	Локализация костных поражений	Возраст пациента в момент хирургического вмешательства	Номер дочернего изолята БЦЖ
1/м	07/2006	621	1-я плюсневая кость правой стопы	9 месяцев	1986
2/ж	03/2002	281	8-е ребро слева	14 лет	2925
3/ж	12/2004	437	правая пяточная кость	2 года 6 месяцев	4159
4/м	04/2006	615	2-я пястная кость левой кисти	1 год 5 месяцев	5075
5/м	12/2004	725	проксимальный эпифиз правой большеберцовой кости	4 года 9 месяцев	5340
6/м	06/2005	567	дистальный метафиз левой плечевой кости	1 год 3 месяца	5448

Примечание: * – производство филиала «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» на основе ПС 361 «ш» вакцинного штамма *M. bovis* BCG-1 (Russia) № 700001 [4, 20]

Таблица 2. Варианты однонуклеотидных замен*, выявленные в генах ПС 361 «ш» BCG-1 (Russia) и дочерних изолятов БЦЖ в сравнении с референс-последовательностью BCG-1 (Russia) (GenBank: CP013741)

Table 2. Variants of single-nucleotide substitutions* identified in the PS 361 “sch” BCG-1 genes (Russia) and BCG daughter isolates in comparison with the reference sequence BCG-1 (Russia) (GenBank: CP013741)

Референс-ген (BOVR)	Наименование гена	Замена в кодоне	ПС 361	1986	2925	4159	5075	5340	5448	Замена аминокислоты	Продукт гена
03020	-	121C > T	C	C	C	C	C	T 0,37*	C	Ala41Thr	PE-PGRS family protein PE_PGRS7
08645	ppsC	2004A > G	G 0,42	A	G 1,0	A	A	A	A	Val668Val	polyketide synthase**
08855	сусА	1115A > G	G 0,18	A	A	A	A	A	G 1,0	Leu372Pro	amino acid transporter
09330	eccD5	982G > A	A 0,40	G	A 0,96	G	G	G	A 1,0	Ala328Thr	type VII secretion integral membrane protein EccD**
09345	eccA5	128T > C	C 0,33	T	C 1,0	T	T	T	C 1,0	Ile43Thr	type VII secretion AAA-ATPase EccA**
10615	ppm1	587C > T	T 0,18	C	T 1,0	C	C	C	T 1,0	Gly196Asp	dolichol-phosphate mannosyltransferase
12050	rocD1	78C > A	A 0,29	C	C	C	C	C	C	Leu26Leu	ornithine aminotransferase
13820	-	755C > T	T 0,54	C	T 1,0	C	C	C	T 0,89	Ala252Val	protease

Примечание: * – варианты последовательностей представлены как отношение числа ридов, несущих замену в кодоне, к числу всех ридов, ** – фактор вирулентности

фикация и биосинтез липопротеинов) [15]. Важно отметить, что продукт гена *ppsC* и белки системы секреции VII типа, необходимые для транспорта субстратов через оболочку микобактериальных клеток, рассматривают в качестве факторов вирулентности микобактерий *in vivo* [14, 15]. При этом у дочерних изолятов замены в упомянутых генах определялись в более высоких пропорциях ридов (до 100%), что свидетельствует о возможной селекции и аккумуляции определенных генетических вариантов как в процессе наработки серий вакцины, так и в организме вакцинированного.

Полученные данные подтверждают тесную генетическую связь между ПС 361 «ш» и дочерними изолятами 2925 и 5448, которые были получены в разные годы от больных БЦЖ-оститом (табл. 1) и отличались друг от друга лишь полиморфизмами в генах *сусА* и *ppsC*, кодирующих белок-переносчик аминокислот и поликетидсинтазу соответственно (табл. 2). Изолят БЦЖ 2925 14-летней пациентки (2) содержал синонимическую и четыре несинонимических замены, присущих родительской ПС 361 «ш» (табл. 2). Примечательно, что столь длительный период выживания вакцины БЦЖ в организме человека без существенных изменений ее генома (штамм-специфических мутаций) представляется уникальным. В заключении о причинах осложнения иммунизации БЦЖ у данной пациентки указаны индивидуальные особенности иммунной системы ребенка.

Специфическая несинонимическая замена в гене белка PE_PGRS7 семейства PE-PGRS, с неясной

ролью в антигенной изменчивости и взаимодействии бактерий с иммунной системой хозяина, была обнаружена лишь у изолята 5340 (38% ридов). Интересно, что в геномах изолятов 1986, 4159 и 5075 однонуклеотидные полиморфизмы, в том числе присущие ПС 361 «ш», ни в одной из полиморфных кодирующих последовательностей не обнаружены (табл. 2).

Заключение

ПС 361 «ш» BCG-1 (Russia) была гетерогенна по 7 кодирующим последовательностям с различным соотношением однонуклеотидных замен, унаследованных 2 из 6 дочерних изолятов БЦЖ. При этом полиморфизмы не нарушали стабильность генома и жизнеспособность вакцины БЦЖ при длительном существовании *in vivo*. У изолятов БЦЖ 2925 и 5448 отмечена аккумуляция (гипотетически, под давлением отбора в организме вакцинированных) несинонимических замен в 4 из 7 полиморфных генов, включая ассоциированные с вирулентностью микобактерий гены *ppsC*, *eccD5* и *eccA5*. Оценка значения геномных вариаций у изолятов БЦЖ в контексте ассоциации с развитием поствакцинальных оститов требует более подробной информации об иммунном статусе пациентов. Полногеномный анализ производственных штаммов, посевных серий, партий готовой вакцины и дочерних клинических изолятов представляет собой современный подход к пониманию молекулярных основ эффективности и осложнений вакцинации BCG.

Благодарность: авторы благодарят Д. Т. Леви за ценные замечания и плодотворное обсуждение результатов исследования.

Acknowledgments: The authors express their deepest gratitude to D.T. Levy for valuable comments and productive discussion of the study results.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции // БИОпрепараты. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 145-151.
- Аксенова В. А., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 9-12.
- Александрова Н. В., Леви Д. Т., Рухамина М.Л., Подлипаева И.В. Аттестация посевного материала для производства вакцины БЦЖ // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 8. – С. 8-10.
- Козлов В. А., Савченко А. А., Кудрявцев И. В., Козлов И. Г., Кудлай Д. А., Продеус А. П., Борисов А. Г. Клиническая иммунология. – Красноярск: Поликор, 2020. – 386 с. DOI: 10.17513/np.438.
- Леви Д. Т., Обухов Ю. И., Александрова Н. В., Волкова Р. А., Эльберт Е. В., Альварес-Фигероа М. В., Прокопенко А. В., Луданный Р. И. Оценка подлинности и стабильности вакцины БЦЖ методом мультиплексной ПЦР // БИОпрепараты. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 49-54.
- Отрашевская Е. В., Винокурова В. Н., Шитиков Е. А., Сотникова Е. А., Перевышина Т. А., Колченко С. А., Бутусова Т. Б., Кострюкова Е. С., Ильина Е. Н., Игнатьев Г. М. Изучение генетической стабильности субштамма *M. bovis* BCG-1 (Russia) в процессе производства вакцины БЦЖ // Журн. микробиол. – 2018. – № 2. – С. 58-67.
- Пасечник О. А., Плеханова М. А., Цыганкова Е. А., Шахова Т. А. Эффективность и безопасность противотуберкулезной вакцинации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – Т. 79, № 6. – С. 83-89.
- Потапова Ю. С., Оттен Т. Ф., Малярова Е. Ю., Вишневский Б. И. Бактериологическая диагностика и идентификация возбудителей BCG-оститов у детей // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 7. – С. 24-29.
- Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Кудлай Д. А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 27-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>.
- Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Стерликов С. А. Эпидемиология и мониторинг осложнений после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М в Российской Федерации // Медицинский альманах. – 2019. – Т. 60, № 3-4. – С. 56-60. <http://doi.org/10.21145/2499-9954-2019-3-56-60>.
- Abdallah A., Hill-Cawthorne G., Otto T., Coll F., Guerra-Assunção J., Gao G., Naeem R., Ansari H., Malas T., Adroub S., Verboom T., Ummels R., Zhang H., Panigrahi A., McEnerney R., Brosch R., Clark T., Behr M., Bitter W., Pain A. Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations // Sci. Rep. – 2015. – № 5. – P. 15443. <https://doi.org/10.1038/srep15443>.
- Behr M. BCG – different strains, different vaccines? // Lancet Infect. Dis. – 2002. – № 2. – P. 86-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00182-2).
- Borgers K., Ou J., Zheng P., Tiels P., Van Hecke A., Plets E., Michielsens G., Festjens N., Callewaert N., Lin Y. Reference genome and comparative genome analysis for the WHO reference strain for *Mycobacterium bovis* BCG Danish, the present tuberculosis vaccine // BMC Genomics. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 561. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5909-5>.
- Bottai D., Di Luca M., Majlessi L., Frigui W., Simeone R., Sayes F., Bitter W., Brennan M., Leclerc C., Batoni G., Campa M., Brosch R., Esin S. Disruption of the ESX-5 system of *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of PPE protein secretion, reduction of cell wall integrity and strong attenuation // Mol. Microbiol. – 2012. – Vol. 83, № 6. – P. 1195-1209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.08001.x>.
- Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W., Valenti S., Duthoy S., Lacroix S., Garcia-Pelayo C., Inwald J., Golby P., Nuñez Garcia J., Hewinson R., Behr M., Quail M., Churcher C., Barrell B., Parkhill J., Cole S. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104, № 13. – P. 5596-5601. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700869104>.
- Dagg B., Hockley J., Rigsby P., Ho M. The establishment of sub-strain specific WHO Reference Reagents for BCG vaccine // Vaccine. – 2014. – Vol. 32, № 48. – P. 6390-6395. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.065>.
- 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.
- Aksenova V. A., Levi D. T., Aleksandrova N. V., Kudlay D. A. Current tuberculosis incidence in children, agents for the infection prevention and diagnostics. *BIOPreparaty*, 2017, vol. 17, no. 3, pp. 145-151. (In Russ.)
- Aksenova V. A., Mushkin A. Yu., Kovalenko K. N. BCG-ostitis in children: epidemiological rates of some regions of Russia. *Probl. Tub.*, 2007, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)
- Aleksandrova N. V., Levi D. T., Rukhamina M. L., Podlipaeva I. V. Certification of seed materials for the production of BCG vaccine. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 8, pp. 8-10. (In Russ.)
- Kozlov V. A., Savchenko A. A., Kudryavtsev I. V., Kozlov I. G., Kudlay D. A., Prodeus A. P., Borisov A. G. *Klinicheskaya immunologiya*. [Clinical immunology]. Krasnoyarsk, Polikor Publ., 2020, 386 p. doi: 10.17513/np.438.
- Levi D. T., Obukhov Yu. I., Aleksandrova N. V., Volkova R. A., Elbert E. V., Alvares-Figeroa M. V., Prokopenko A. V., Ludanny R. I. Evaluation of the authenticity and stability of the BCG vaccine by multiplex PCR. *BIOPreparaty*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 49-54. (In Russ.)
- Otrashevskaya E. V., Vinokurova V. N., Shitikov E. A., Sotnikova E. A., Perevyshina T. A., Kolchenko S. A., Butusova T. B., Kostryukova E. S., Ilyina E. N., Ignatiev G. M. Study of the genetic stability of the *M. bovis* BCG-1 (Russia) sub-strain during the production of BCG vaccine. *Journ. Mikrobiol.*, 2018, no. 2, pp. 58-67. (In Russ.)
- Pasechnik O. A., Plekhanova M. A., Tsygankova E. A., Shakhova T. A. Efficacy and safety of anti-tuberculosis vaccination. *Epidemiologiya i Vaktsionoprolifaktika*, 2014, vol. 79, no. 6, pp. 83-89. (In Russ.)
- Potapova Yu. S., Otten T. F., Malyarova E. Yu., Vishnevskiy B. I. Bacteriological diagnosis and identification of BCG osteitis pathogens in children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 7, pp. 24-29. (In Russ.)
- Sevostyanova T. A., Aksenova V. A., Kudlay D. A. Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 27-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>.
- Sevostyanova T. A., Aksyonova V. A., Sterlikov S. A. Epidemiology and monitoring of complications after BCG / BCG-M immunization in the Russian Federation. *Meditinskii Almanakh*, 2019, vol. 60, no. 3-4, pp. 56-60. (In Russ.) <http://doi.org/10.21145/2499-9954-2019-3-56-60>.
- Abdallah A., Hill-Cawthorne G., Otto T., Coll F., Guerra-Assunção J., Gao G., Naeem R., Ansari H., Malas T., Adroub S., Verboom T., Ummels R., Zhang H., Panigrahi A., McEnerney R., Brosch R., Clark T., Behr M., Bitter W., Pain A. Genomic expression catalogue of a global collection of BCG vaccine strains show evidence for highly diverged metabolic and cell-wall adaptations. *Sci. Rep.*, 2015, no. 5, pp. 15443. <https://doi.org/10.1038/srep15443>.
- Behr M. BCG – different strains, different vaccines? *Lancet Infect Dis.*, 2002, no. 2, pp. 86-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00182-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00182-2).
- Borgers K., Ou J., Zheng P., Tiels P., Van Hecke A., Plets E., Michielsens G., Festjens N., Callewaert N., Lin Y. Reference genome and comparative genome analysis for the WHO reference strain for *Mycobacterium bovis* BCG Danish, the present tuberculosis vaccine. *BMC Genomics*, 2019, vol. 20, no. 1, pp. 561. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5909-5>.
- Bottai D., Di Luca M., Majlessi L., Frigui W., Simeone R., Sayes F., Bitter W., Brennan M., Leclerc C., Batoni G., Campa M., Brosch R., Esin S. Disruption of the ESX-5 system of *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of PPE protein secretion, reduction of cell wall integrity and strong attenuation. *Mol. Microbiol.*, 2012, vol. 83, no. 6, pp. 1195-1209. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2012.08001.x>.
- Brosch R., Gordon S., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W., Valenti S., Duthoy S., Lacroix S., Garcia-Pelayo C., Inwald J., Golby P., Nuñez Garcia J., Hewinson R., Behr M., Quail M., Churcher C., Barrell B., Parkhill J., Cole S. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 13, pp. 5596-5601. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700869104>.
- Dagg B., Hockley J., Rigsby P., Ho M. The establishment of sub-strain specific WHO Reference Reagents for BCG vaccine. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 48, pp. 6390-6395. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.065>.
- 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. – № 35. – P. 907-914.
18. Lin W., Chiu N., Lee P., Huang A., Huang F., Chi H., Huangad D., Chan P. Management of *Bacillus Calmette-Guérin* osteomyelitis/osteitis in immunocompetent children – A systematic review // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 36. – P. 4391-4397. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.039>.
19. Ludannyy R., Alvarez Figueroa M., Levi D., Markelov M., Dedkov V., Aleksandrova N., Shipulin G. Whole-genome sequence of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) // *Genome Announc.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. e01320-15. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01320-15>.
20. Modipane L., Reva O., Magazi B., Antiabong J., Osei Sekyere J., Mbelle N. Phylogenomic and epidemiological insights into two clinical *Mycobacterium bovis* BCG strains circulating in South Africa // *Int. J. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 87. – P. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.010>.
21. Narvskaya O., Starkova D., Levi D., Alexandrova N., Molchanov V., Chernyaeva E., Vyazovaya A., Mushkin A., Zhuravlev V., Solovieva N., Vishnevskiy B., Mokrousov I. First insight into the whole-genome sequence variations in *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) vaccine seed lots and their progeny clinical isolates from children with BCG-induced adverse events // *BMC Genomics*. – 2020. – № 21. – P. 567. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06973-5>.
22. Pan Y., Yang X., Duan J., Lu N., Leung A., Tran V., Hu Y., Wu N., Liu D., Wang Z., Yu X., Chen C., Zhang Y., Wan K., Liu J., Zhu B. Whole-genome sequences of four *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains // *J. Bacteriol.* – 2011. – Vol. 193. – P. 3152-3153. <https://doi.org/10.1128/JB.00405-11>.
23. Richter E., Weizenegger M., Rüsche-Gerdes S., Niemann S. Evaluation of genotype MTBC assay for differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 2672-2675. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2672-2675.2003>.
24. Seki M., Honda I., Fujita I., Yano I., Yamamoto S., Koyama A. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tokyo 172: A comparative study of BCG vaccine sub strains // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, № 11. – P. 1710-1716. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.034>.
25. Seki M., Udagawa T., Sugawara I., Iwama K., Honda I., Fujita I., Hashimoto A., Yano I., Yamamoto S. The effect of passages during Japanese BCG vaccine production on genetic stability and protective efficacy // *Vaccine*. – 2012. – № 30. – P. 1460-1464. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.101>.
26. Sotnikova E., Shitikov E., Malakhova M., Kostryukova E., Ilina E., Otrasheskaya A., Ignatyev M., Vinokurova N., Gorbachyov V. Complete genome sequence of *Mycobacterium bovis* strain BCG-1 (Russia) // *Genome Announc.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – P. e00182-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00182-16>.
27. Stefanova T. Quality control and safety assessment of BCG vaccines in the post-genomic era // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* – 2014. – № 28. – P. 387-391. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.927200>.
28. Supply P., Lesjea, S., Savine E., Kremer K., van Soolingen D., Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 39, № 10. – P. 3563-3571. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3563-3571.2001>.
29. Trunz B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness // *Lancet*. – 2006. – № 367. – P. 1173-1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68507-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3).
30. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: Recommendations for a standardized methodology // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31, № 2. – P. 406-409.
31. Venkataraman A., Yusuff M., Liebeschuetz S., Riddell A., Prendergast A. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 41. – P. 5470-5474. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.103>.
32. Voronina O., Kunda M., Aksenova E., Semenov A., Ryzhova N., Lunin V., Gintsburg A. Mosaic structure of *Mycobacterium bovis* BCG genomes as a representation of phage sequences' mobility // *BMC Genomics*. – 2016. – № 17. – P. 1009. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3355-1>.
33. Wada T., Maruyama F., Iwamoto T., Maeda S., Yamamoto T., Nakagawa I., Yamamoto S., Ohara N. Deep sequencing analysis of the heterogeneity of seed and commercial lots of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tuberculosis vaccine sub strain Tokyo-172 // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 17827. <https://doi.org/10.1038/srep17827>.
34. Wansaula Z., Wortham J., Mindra G., Haddad M., Salinas J., Ashkin D., Morris S., Grant G., Ghosh S., Langeret A. Bacillus Calmette-Guérin cases reported to the national tuberculosis surveillance system, United States, Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology. *J. Clin. Microbiol.*, 1997, no. 35, pp. 907-914.
18. Lin W., Chiu N., Lee P., Huang A., Huang F., Chi H., Huangad D., Chan P. Management of *Bacillus Calmette-Guérin* osteomyelitis/osteitis in immunocompetent children – A systematic review. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 36, pp. 4391-4397. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.039>.
19. Ludannyy R., Alvarez Figueroa M., Levi D., Markelov M., Dedkov V., Aleksandrova N., Shipulin G. Whole-genome sequence of *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia). *Genome Announc.*, 2015, vol. 3, no. 6, pp. e01320-15. <https://doi.org/10.1128/genomeA.01320-15>.
20. Modipane L., Reva O., Magazi B., Antiabong J., Osei Sekyere J., Mbelle N. Phylogenomic and epidemiological insights into two clinical *Mycobacterium bovis* BCG strains circulating in South Africa. *Int. J. Infect. Dis.*, 2019, vol. 87, pp. 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.08.010>.
21. Narvskaya O., Starkova D., Levi D., Alexandrova N., Molchanov V., Chernyaeva E., Vyazovaya A., Mushkin A., Zhuravlev V., Solovieva N., Vishnevskiy B., Mokrousov I. First insight into the whole-genome sequence variations in *Mycobacterium bovis* BCG-1 (Russia) vaccine seed lots and their progeny clinical isolates from children with BCG-induced adverse events. *BMC Genomics*, 2020, no. 21, pp. 567. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06973-5>.
22. Pan Y., Yang X., Duan J., Lu N., Leung A., Tran V., Hu Y., Wu N., Liu D., Wang Z., Yu X., Chen C., Zhang Y., Wan K., Liu J., Zhu B. Whole-genome sequences of four *Mycobacterium bovis* BCG vaccine strains. *J. Bacteriol.*, 2011, vol. 193, pp. 3152-3153. <https://doi.org/10.1128/JB.00405-11>.
23. Richter E., Weizenegger M., Rüsche-Gerdes S., Niemann S. Evaluation of genotype MTBC assay for differentiation of clinical *Mycobacterium tuberculosis* complex isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 6, pp. 2672-2675. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2672-2675.2003>.
24. Seki M., Honda I., Fujita I., Yano I., Yamamoto S., Koyama A. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Tokyo 172: A comparative study of BCG vaccine sub strains. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 11, pp. 1710-1716. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.034>.
25. Seki M., Udagawa T., Sugawara I., Iwama K., Honda I., Fujita I., Hashimoto A., Yano I., Yamamoto S. The effect of passages during Japanese BCG vaccine production on genetic stability and protective efficacy. *Vaccine*, 2012, no. 30, pp. 1460-1464. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.101>.
26. Sotnikova E., Shitikov E., Malakhova M., Kostryukova E., Ilina E., Otrasheskaya A., Ignatyev M., Vinokurova N., Gorbachyov V. Complete genome sequence of *Mycobacterium bovis* strain BCG-1 (Russia). *Genome Announc.*, 2016, vol. 4, no. 2, pp. e00182-16. <https://doi.org/10.1128/genomeA.00182-16>.
27. Stefanova T. Quality control and safety assessment of BCG vaccines in the post-genomic era. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.*, 2014, no. 28, pp. 387-391. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.927200>.
28. Supply P., Lesjea, S., Savine E., Kremer K., van Soolingen D., Locht C. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3563-3571. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3563-3571.2001>.
29. Trunz B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 2006, no. 367, pp. 1173-1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68507-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68507-3).
30. Van Embden J., Cave M., Crawford J., Dale J., Eisenach K., Gicquel B., Hermans P., Martin C., McAdam R., Shinnick T. Strain identification of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: Recommendations for a standardized methodology. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, no. 2, pp. 406-409.
31. Venkataraman A., Yusuff M., Liebeschuetz S., Riddell A., Prendergast A. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 41, pp. 5470-5474. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.103>.
32. Voronina O., Kunda M., Aksenova E., Semenov A., Ryzhova N., Lunin V., Gintsburg A. Mosaic structure of *Mycobacterium bovis* BCG genomes as a representation of phage sequences' mobility. *BMC Genomics*, 2016, no. 17, pp. 1009. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3355-1>.
33. Wada T., Maruyama F., Iwamoto T., Maeda S., Yamamoto T., Nakagawa I., Yamamoto S., Ohara N. Deep sequencing analysis of the heterogeneity of seed and commercial lots of the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tuberculosis vaccine sub strain Tokyo-172. *Sci. Rep.*, 2015, no. 5, pp. 17827. <https://doi.org/10.1038/srep17827>.
34. Wansaula Z., Wortham J., Mindra G., Haddad M., Salinas J., Ashkin D., Morris S., Grant G., Ghosh S., Langeret A. Bacillus Calmette-Guérin cases reported to the national tuberculosis surveillance system, United States,

2004-2015 // Emerg. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 451-456. <https://doi.org/10.3201/EID2503.180686>.

35. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. World Health Organization. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>.
36. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. – 2018. – Vol. 93, № 08. – P. 7396. <https://www.who.int/wer/2018/wer9308/en/>.

2004-2015. *Emerg. Infect. Dis.*, 2019, vol. 25, no. 3, pp. 451-456. <https://doi.org/10.3201/EID2503.180686>.

35. World Health Organization. The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex: technical guide. World Health Organization. 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274443>.
36. World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. 2018, vol. 93, no. 08, pp. 7396. <https://www.who.int/wer/2018/wer9308/en/>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. Пастера»,
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.
Тел.: + 7 (812) 233-21-49.

Нарвская Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии
и эволюционной генетики.
E-mail: onarvskaya@gmail.com

Вязовая Анна Александровна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии
и эволюционной генетики.
E-mail: annavyazovaya@gmail.com

Старкова Дарья Андреевна

кандидат биологических наук, старший научный
сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии
и эволюционной генетики.
E-mail: dariastarkova13@gmail.com

Мокроусов Игорь Владиславович

доктор биологических наук, заведующий лабораторией
молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики.
E-mail: imokrousov@mail.ru

ФГБУ «Санкт-Петербургский
НИИ фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
194064, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 32.

Журавлев Вячеслав Юрьевич

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник,
координатор направления «Лабораторная диагностика».
Тел.: + 7 (812) 775-75-50.
E-mail: jouravlev-slava@mail.ru

Мушкин Александр Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, главный научный
сотрудник, координатор направления «Внегочный
туберкулёз», руководитель клиники детской хирургии и
ортопедии.
Тел.: + 7 (812) 775-75-55.
E-mail: aymushkin@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology
and Microbiology,
14, Mira St., St. Petersburg, 197101.
Phone: + 7 (812) 233-21-49.

Olga V. Narvskaya

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: onarvskaya@gmail.com

Anna A. Vyazovaya

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: annavyazovaya@gmail.com

Darya A. Starkova

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: dariastarkova13@gmail.com

Igor V. Mokrousov

Doctor of Biological Sciences, Head of Molecular Epidemiology
and Evolutionary Genetics Laboratory.
Email: imokrousov@mail.ru

St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology,
32, Polytechnicheskaya St.,
St. Petersburg, 194064.

Vyacheslav Yu. Zhuravlev

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,
Coordinator of Laboratory Diagnostics Unit.
Phone: + 7 (812) 775-75-50.
Email: jouravlev-slava@mail.ru

Aleksandr Yu. Mushkin

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Senior Researcher,
Coordinator of Extrapulmonary Tuberculosis Unit,
Head of Children Surgery and Orthopedics Clinic.
Phone: + 7 (812) 775-75-55.
Email: aymushkin@mail.ru