

Опыт применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики кори в Российской Федерации

Т. Л. Замотаева¹Е. А. Черкашин²М. А. Ниналалов³Ж. Б. Понежева⁴✉В. Г. Акимкин⁵

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, zamotaevatat@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0003-9799-3749>

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, e.cherkashin@pcr.ms, <http://orcid.org/0000-0002-3627-6047>

³ Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом имени С. М. Магомедова, Махачкала, Россия, ninalalov1984@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2583-3039>

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁵ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, v.akimkin@cmd.su, <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Резюме

Введение. Эпидемическая ситуация по кори как в России, так и в мире делает чрезвычайно актуальным вопрос внедрения в диагностику высокочувствительных молекулярных методов, таких как полимеразная цепная реакция, в дополнение к существующим серологическим. В данной работе описан опыт применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики кори в Российской Федерации на примере Республики Дагестан.

Цель работы. Раннее определение вируса кори высокочувствительным методом полимеразной цепной реакции в различных типах биоматериала.

Материалы и методы. Исследование проведено методом полимеразной цепной реакции на образцах биоматериала от 208 пациентов с диагнозом «корь» и 30 условно здоровых добровольцев контрольной группы. Диагноз «корь» был установлен на основании совокупности клинических проявлений и подтвержден результатами лабораторного тестирования с выявлением антител класса IgM методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов, госпитализированных до появления сыпи и в течение 4 дней с момента ее появления, результаты полимеразной цепной реакции на РНК вируса кори были положительными. Вирусная нагрузка в образцах мочи и мазках из носо- и ротоглотки составила 10^3 - 10^9 ГЭ/мл, из них в 67,5% случаев – 10^6 - 10^9 ГЭ/мл; в то время как в сыворотке крови регистрировалось гораздо меньшее количество вирусной РНК – 10^3 - 10^5 ГЭ/мл.

Заключение. Показана возможность раннего определения кори методом полимеразной цепной реакции, что позволит улучшить процесс дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходную клиническую картину, при внедрении ПЦР-тестов на корь в практическое здравоохранение. Данный подход предполагает тестирование не только заболевших, но и контактных лиц.

Ключевые слова: корь, диагностика, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ

Для цитирования: Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А., Ниналалов М. А., Понежева Ж. Б., Акимкин В. Г. Опыт применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики кори в Российской Федерации. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 65-69. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.011>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Experience in using the polymerase chain reaction method for diagnosis of measles in the Russian Federation

Tatyana L. Zamotaeva¹
Evgeny A. Cherkashin²
Magomed A. Ninalalov³
Zhanna B. Ponezheva⁴✉
Vasily G. Akimkin⁵

¹ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, zamotaevatat@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0003-9799-3749>

² Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, e.cherkashin@pcr.ms, <http://orcid.org/0000-0002-3627-6047>

³ Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Control of AIDS named after S. M. Magomedov, Makhachkala, Russia, ninalalov1984@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2583-3039>

⁴ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

⁵ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia, v.akimkin@cmd.su, <http://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Abstract

Background. The epidemic situation regarding measles both in Russia and in the world makes it extremely urgent to introduce highly sensitive molecular methods, such as polymerase chain reaction, into diagnostics, in addition to existing serological ones. This paper describes the experience of using the polymerase chain reaction method for diagnosing measles in the Russian Federation using the example of the Republic of Dagestan.

Objective. Early detection of measles virus using a highly sensitive polymerase chain reaction method in various types of biomaterial.

Materials and methods. The study was carried out using the polymerase chain reaction method on biomaterial samples from 208 patients diagnosed with measles and 30 apparently healthy volunteers in the control group. The diagnosis of measles was established based on a combination of clinical manifestations and confirmed by the results of laboratory testing with the detection of IgM class antibodies using enzyme linked immunosorbent assay.

Results. Patients admitted to the hospital before 4 days from the onset of the rash were found to be positive by polymerase chain reaction testing for measles virus RNA. The viral load in urine samples and swabs from the nasopharynx and oropharynx was 10^3 - 10^9 GE/ml, of which in 67.5% of cases it was 10^6 - 10^9 GE/ml; while a much smaller amount of viral RNA was detected in the blood serum – 10^3 - 10^5 GE/ml.

Conclusion. The possibility of early detection of measles using the polymerase chain reaction method has been shown, which will improve the process of differential diagnosis of diseases that have a similar clinical picture when introducing polymerase chain reaction tests for measles into practical healthcare. This approach involves testing not only sick people, but also contact persons.

Keywords: measles, diagnosis, polymerase chain reaction, enzyme linked immunosorbent assay

For citation: Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A., Ninalalov M. A., Ponezheva Zh. B., Akimkin V. G. Experience in using the polymerase chain reaction method for diagnosis of measles in the Russian Federation. *Lechaschi Vrach.* 2024; 11 (27): 65-69. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.011>

Conflict of interests. Not declared.

Корь является высококонтагиозной антропонозной вирусной инфекцией, передающейся воздушно-капельным путем. В научной среде считается, что ограничить распространение вируса кори можно только при помощи вакцинации с охватом не менее 95% населения. Это подтверждается тем, что проводимые во многих странах мероприятия по профилактике и контролю заболеваемости в рамках программы по элиминации кори привели к значительному снижению смертности от кори к 2017 г. Однако в 2017-2019 гг. доля серонегативных лиц, вероятно, достигла критического уровня, и рост заболеваемости в мире возобновился [1]. Это главным образом обусловлено тем, что карантинные ограничения, связанные с пандемией COVID-19, позволили предотвратить дальнейшее распространение вируса. Однако в этот период была приостановлена плановая вакцинация детей, в том числе и от кори, что привело к увеличению доли восприимчивых

лиц после завершения карантинных мероприятий. Кроме того, значимой угрозой эпидемическому благополучию населения по кори в последние годы стали миграционные потоки. По данным ООН общее число перемещенных лиц и беженцев в Европе к 2023 г. составило порядка 22 млн человек [2]. Вместе с тем, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. в мире было зарегистрировано 171 153 случая кори, а в 2023-м число заболевших удвоилось. За первые четыре месяца 2024 г. число заболевших корью в мире достигло 100 000 человек, более половины случаев приходится на Европейский регион. По абсолютному числу заболевших лидируют Казахстан и Азербайджан. В РФ ситуация с заболеваемостью корью также остается неблагоприятной [3].

Наибольшую опасность в распространении вируса кори представляют инфицированные люди в катаральном периоде (от начала заболевания до появления сыпи, обычно

3–7 дней) и до 4–5-го дня от момента появления сыпи. Известно, что инкубационный период кори составляет 7–21 день (чаще 10–14 дней) [4].

В довакцинную эпоху заболеваемость корью была очень высокой, а диагноз ставился на основании клинических симптомов, включающих лихорадку, насморк, кашель, конъюнктивит и характерную поэтапно появляющуюся пятнисто-папулезную сыпь. Патогномичным симптомом кори являются пятна Бельского – Филатова – Коплика, расположенные на слизистой щек на уровне вторых моляров и имеющие вид серо-белых крупинок, окруженных гиперемией.

В настоящее время регистрируется увеличение атипичных, в том числе стертых, форм кори у взрослых, что затрудняет диагностику по клинической картине. Поэтому при подозрении на корь приходится проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями, вызываемыми вирусами краснухи, лихорадки денге, энтеро- и аденовирусами, парвовирусом В19, вирусом герпеса 6-го типа, а также с некоторыми бактериальными инфекциями (риккетсиозы, скарлатина) и аллергическими реакциями.

Для подтверждения диагноза ВОЗ рекомендует использовать серологический метод иммуноферментного анализа (ИФА), а для определения генотипа возбудителя кори – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5]. Алгоритм тестирования следующий: в сыворотке крови больного определяют специфические антитела (АТ) – иммуноглобулины класса М (IgM) или исследуют парные сыворотки на повышенный титр иммуноглобулинов класса G (IgG). Нарастание титра IgG в 4 раза и более является основанием для постановки диагноза «корь», однако данные результаты можно использовать главным образом для эпидемиологического надзора, поскольку к моменту получения результата пациент уже выздоравливает [6, 7].

Метод ПЦР является золотым стандартом лабораторной диагностики большинства инфекционных заболеваний, поэтому разработка и промышленный выпуск наборов ПЦР для ранней диагностики вируса кори, наряду с увеличением охвата вакцинированных, являются ключевыми мерами по ограничению распространения заболевания.

Вирус кори (*Measles morbillivirus*) является представителем семейства *Paramyxoviridae*. Вирион состоит из нуклеокапсида, построенного по спиральному типу симметрии, и внешней липидной оболочки. Геном представлен одноцепочечной несегментированной РНК негативной полярности длиной 15 894 нуклеотида. Гены расположены линейно и кодируют шесть структурных и два неструктурных белка. Номенклатура включает 24 генотипа вируса, объединенных в 8 филогенетических клад (групп), однако в настоящее время циркулируют преимущественно генотипы В3 и D8.

Следует отметить, что клиническое течение заболевания и схемы лечения не зависят от генотипа вируса, результаты генотипирования используются для мониторинга циркуляции патогена и оценки путей его миграции между странами [8].

Целью настоящей работы было раннее определение вируса кори высокочувствительным методом ПЦР в различных типах биоматериала.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на образцах биоматериала от 208 пациентов, находившихся на лечении в ГБУ РД

«Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С. М. Магомедова» Махачкалы с мая 2023-го по февраль 2024 г. В условиях стационара всем больным проводилось стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Диагноз «корь» был установлен на основании совокупности клинических проявлений и подтвержден результатами лабораторного тестирования с выявлением антител класса IgM методом ИФА.

Методом ПЦР было протестировано 624 образца мазков из носо- и ротоглотки, 62 образца мочи и 164 образца сыворотки крови. Клинический материал для ПЦР-исследования брали у пациентов при поступлении в стационар (мазок из носо- и ротоглотки, сыворотка), после начала лечения (мазок из носо- и ротоглотки, моча) и перед выпиской (мазок из носо- и ротоглотки, сыворотка). Больные со среднетяжелым течением находились на лечении в стационаре 4–7 суток, с тяжелым – 8–13 суток. Также было протестировано 90 образцов мазков из носо- и ротоглотки, полученных от 30 условно-здоровых добровольцев контрольной группы.

Для экстракции нуклеиновых кислот (РНК вируса кори) и проведения обратной транскрипции РНК с последующей амплификацией кДНК (ОТ-ПЦР в реальном времени) использовали реагенты, разработанные в ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Экстракцию нуклеиновых кислот проводили из 200 мкл биоматериала с помощью комплекта реагентов «МАГНО-сорб» (РУ № ФСР 2010/07265). Целевая последовательность гена нуклеопротеина вируса кори была амплифицирована с использованием олигонуклеотидов, описанных в работе Hummel с соавт. [9].

Внутренний контрольный образец и положительные контрольные образцы представляли собой искусственно сконструированные генетические вставки, клонированные в РНК-содержащий бактериофаг MS2. Наличие в разработанной ПЦР-методике контрольных образцов позволяет оценить эффективность экстракции РНК из клинического материала.

ПЦР проводили на амплификаторе CFX96 (Bio Rad, США). Программа амплификации включала стадию обратной транскрипции при 50 °С в течение 15 минут с последующей активацией ДНК-полимеразы при 95 °С в течение 15 минут и 45 циклов ПЦР: 95 °С – 10 секунд, 60 °С – 20 секунд.

Результаты ПЦР представлены с указанием долей (%) и расчетом 95% доверительного интервала по Клопперу – Пирсону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка вирусной нагрузки, проведенная методом ПЦР в рамках данной работы, показала, что в первые три дня с момента появления сыпи во всех образцах мочи и мазков из носо- и ротоглотки содержалась РНК вируса кори в концентрации 10^3 – 10^9 ГЭ/мл, из них в 67,5% случаев 10^6 – 10^9 ГЭ/мл; в то время, как в сыворотке крови регистрировалось гораздо меньше вирусной РНК – 10^3 – 10^5 ГЭ/мл. Эти данные хорошо согласуются с результатами французских исследований [10].

У большей части больных на момент поступления в стационар сыпь уже была. Вместе с тем нам удалось обнару-

жить РНК вируса кори в четырех образцах мазков из носоглотки, полученных от пациентов, госпитализированных до появления сыпи. Таким образом, нами была показана потенциальная возможность ранней диагностики кори методом ПЦР не только в первые три дня с момента появления сыпи, но и до ее появления, что позволит улучшить процесс дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих похожую клиническую картину. На 4–20-й день после появления сыпи РНК вируса кори была обнаружена в 230 из 404 образцов мазков, взятых из носоглотки, и в 56 из 82 образцов сыворотки крови. Диагностическая чувствительность метода ПЦР составила 56,93% (55,8–56,9%) и 68,29% (63,4–68,3%) соответственно с доверительной вероятностью 95%. Следует также отметить, что биоматериал для ПЦР-тестирования на вирус кори необходимо собирать как можно раньше – с момента появления первых неспецифических симптомов заболевания и до 3–4-го дня сыпи.

В настоящей работе мы показали, что у пациентов со среднетяжелым течением кори более чем в половине случаев вирусная РНК может определяться и в мазках из носоглотки, и в моче, и в сыворотке крови до 20-го дня с момента появления сыпи, т. е. на 24–26-й день заболевания (рис.). Однако считается, что несмотря на длительную персистенцию вируса кори в организме человека, после исчезновения сыпи вирус в культуре клеток не выделяется [11] и больной считается не заразным.

Установление корреляции между вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания в рамках данного исследования не представлялось возможным ввиду позднего обращения в стационар больных с тяжелым течением кори – на 5–17-й день заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе рассмотрены особенности лабораторной диагностики кори, показаны достоинства и ограничения широко применяемого в настоящее время метода ИФА,

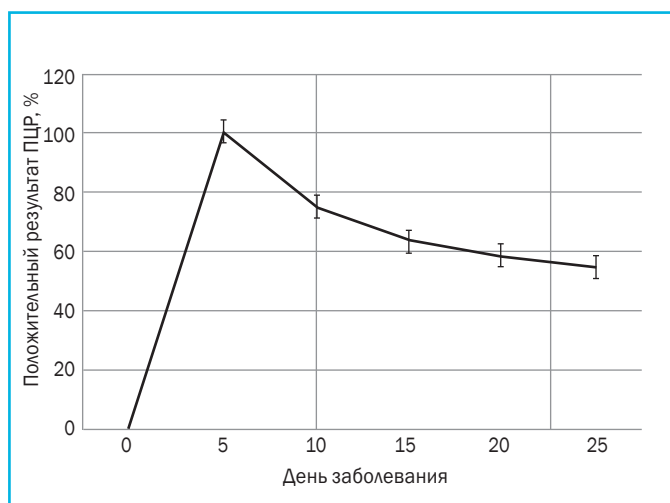


Рис. Динамика определения РНК вируса кори в течение болезни [предоставлено авторами] / Dynamics of measles virus RNA determination during the course of the disease [provided by the authors]

а также перспективы использования метода ПЦР для ранней (до появления специфических симптомов) диагностики заболевания.

Следует отметить, что, несмотря на высокую чувствительность метода ПЦР, его применение в практическом здравоохранении будет более эффективным не вместо, а в дополнение к существующим серологическим методам. Это также позволит улучшить процесс дифференциальной диагностики заболеваний, имеющих сходную клиническую картину.

При разработке высокочувствительных наборов реагентов для ПЦР, в том числе наборов для выявления вируса кори, необходимо учитывать не только консервативность участка генома, который будет амплифицироваться, но и уделить особое внимание архитектуре тест-системы в целом. Современный набор реагентов для ПЦР-исследования должен быть адаптирован под автоматические системы выделения и очистки нуклеиновых кислот из биологического материала и включать технологию защиты от контаминации, а лиофилизированный формат позволит получить дополнительные преимущества в хранении и транспортировке набора как в отдаленные регионы нашей страны, так и в страны Африки и Азии, неблагоприятные по кори.

Метод ПЦР в перспективе может найти широкое применение не только в стационарах, но и в амбулаторном звене при тестировании как самих больных, так и контактировавших с больными корью. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи – Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А.
Концепция и дизайн исследования – Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А.
Написание текста – Замотаева Т. Л.
Сбор и обработка материала – Замотаева Т. Л., Ниналалов М. А., Понезева Ж. Б.
Анализ материала – Замотаева Т. Л., Черкашин Е. А., Ниналалов М. А.
Редактирование – Черкашин Е. А., Понезева Ж. Б., Акимкин В. Г.
Утверждение окончательного варианта статьи – Акимкин В. Г.

Contribution of authors:

Concept of the article – Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A.
Study concept and design – Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A.
Text development – Zamotaeva T. L.
Collection and processing of material – Zamotaeva T. L., Ninalalov M. A., Ponezheva J. B.
Material analysis – Zamotaeva T. L., Cherkashin E. A., Ninalalov M. A.
Editing – Cherkashin E. A., Ponezheva J. B., Akimkin V. G.
Approval of the final version of the article – Akimkin V. G.

Литература/References

1. Minta A., Ferrari M., Antoni S. Progress Toward Measles Elimination – Worldwide, 2000–2022. *MMWR*. 2023; 72 (46): 1262–1268.
2. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Available at: www.un.org/ru/global-issues/refugees. Accessed June 2024.
3. Measles and rubella monthly update – WHO European Region – April 2024. Available at: www.who.int/europe/publications/m/item/measles-and-rubella-monthly-update---who-european-region---april-2024. Accessed June 2024.
4. Rota P., Moss W., Takeda M. Measles. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16049–16049. DOI: 10.1038/nrdp.2016.49.

5. The World Health Organization. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. 2nd ed. No. WHO/IVB/07.01; 2007.
6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2952-11 «Профилактика кори, краснухи, эпидемического паротита» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28 июля 2011 г. N 108).
Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.2952-11 "Prevention of measles, rubella, mumps" (approved by Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated July 28, 2011 N 108). (In Russ.)
7. *Мамаева Т. А., Железнова Н. В., Наумова М. А.* и соавт. Алгоритм лабораторного подтверждения и дифференциальной диагностики коревой инфекции в период элиминации кори в Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет.* 2015; 5 (1): 55-62.
DOI: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62.
Matavaeva T. A., Zheleznova N. V., Naumova M. A., et al. Algorithm for laboratory confirmation and differential diagnosis of measles infection during the period of measles elimination in the Russian Federation. *Infetsiya i immunitet.* 2015; 5 (1): 55-62. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-1-55-62. (In Russ.)
8. Генетический мониторинг циркуляции вирусов кори и краснухи: методические рекомендации (МР 3.1.2.0135-18). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019.
Genetic monitoring of the circulation of measles and rubella viruses: methodological recommendations (MR 3.1.2.0135-18). М.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019. (In Russ.)
9. *Hummel K., Lowe L., Bellini W., Rota P.* Development of quantitative gene-specific real-time RT-PCR assays for the detection of measles virus in clinical specimens. *J Virol Methods.* 2006; 132 (1-2): 166-173.
DOI: 10.1016/j.jviromet.2005.10.006.
10. *Michel Y., Saloum K., Tournier K.* Rapid molecular diagnosis of measles virus infection in an epidemic setting. *J Med Virol.* 2013; 85 (4): 723-30.
DOI: 10.1002/jmv.23515.
11. *Lin W. H. W., Kouyos R. D., Adams R. J.* Prolonged persistence of measles virus RNA is characteristic of primary infection dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109 (37): 14989-14994. DOI: 10.1073/pnas.1211138109.

Сведения об авторах:

Замотаева Татьяна Львовна, научный сотрудник Центра разработки, развития продукции и инноваций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; zamotaevatat@gmail.com

Черкашин Евгений Александрович, к.х.н., руководитель Центра разработки, развития продукции и инноваций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; e.cherkashin@pcr.ms

Ниналалов Магомед Абдулжалилович, инфекционист, заведующий отделением № 2, Государственное бюджетное учреждение Республики Дагестан «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом имени С. М. Магомедова»; 367008, Россия, Махачкала, ул. Гоголя, 43; ninalalov1984@mail.ru

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; edoktorim@mail.ru

Акимкин Василий Геннадьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; v.akimkin@cmd.su

Information about the authors:

Tatyana L. Zamotaeva, researcher at the Center for Product Development and Innovation, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; zamotaevatat@gmail.com

Evgeny A. Cherkashin, Cand. of Sci. (Chem.), Head of the Center for Product Development and Innovation, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; e.cherkashin@pcr.ms

Magomed A. Ninalalov, infectious disease physician, Head of Department No. 2, State Budgetary Institution of the Republic of Dagestan Republican Center for Infectious Diseases, Prevention and Control of AIDS named after S. M. Magomedov; 43 Gogolya str., Makhachkala, 367008, Russia; ninalalov1984@mail.ru

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Vasily G. Akimkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; v.akimkin@cmd.su

Поступила/Received 07.06.2024

Поступила после рецензирования/Revised 12.07.2024

Принята в печать/Accepted 16.07.2024