

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 579.882.11.088.7:579.253.4(476)

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-1-68-78>

Поступила в редакцию 05.07.2023

Received 05.07.2023

Л. В. Рубаник, Н. Н. Полещук

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Республика Беларусь*

АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ДИКОГО (wtCT), БЕСПЛАЗМИДНОГО (p-CT) И ШВЕДСКОГО (SE-nvCT) ВАРИАНТОВ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* В БЕЛАРУСИ

Аннотация. К настоящему времени известно, что популяция *Chlamydia trachomatis* генетически гетерогенна. Наряду с первоначально описанным диким типом (wtCT) в мире обнаружены мутантные варианты (mtCT): бесплазмидный (p-CT), шведский (SE-nvCT), мексиканский (MX-nvCT) и финский (FI-nvCT), обладающие неодинаковой вирулентностью и тропностью к различным органам и тканям. Данные варианты могут ускользать от ПЦР-диагностики ввиду отсутствия целевых мишеней или изменений в них, что делает неэффективным использование ряда диагностических тест-систем для молекулярно-биологической детекции патогена.

Проанализированы изоляты *C. trachomatis*, собранные на территории Республики Беларусь в период с 2013 по 2022 г. от лиц репродуктивного возраста с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. Установлено, что доминирующим геновариантом возбудителя (примерно в 93 % случаев) является дикий тип wtCT. Мутантные штаммы, составляющие около 7 % популяции патогена, представлены p-CT и SE-nvCT геновариантами. Случаев выявления MX-nvCT и FI-nvCT геновариантов в анализируемой выборке изолятов *C. trachomatis* не отмечено.

Необходимы дальнейшая оптимизация тактики молекулярно-биологической идентификации различных геновариантов *C. trachomatis* для эффективного обнаружения возбудителя и изучение патогенеза хламидийной урогенитальной инфекции.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз, диагностика, полимеразная цепная реакция, мутантные варианты, ускользание

Для цитирования: Рубаник, Л. В. Анализ проблемы молекулярной идентификации дикого (wtCT), бесплазмидного (p-CT) и шведского (SE-nvCT) вариантов *Chlamydia trachomatis* в Беларуси / Л. В. Рубаник, Н. Н. Полещук // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2024. – Т. 69, № 1. – С. 68–78. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-1-68-78>

Lyudmila V. Rubanik, Nikolay N. Poleshchuk

Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

ANALYSIS OF THE PROBLEM OF MOLECULAR IDENTIFICATION OF WILD (wtCT), PLASMIDLESS (p-CT) AND SWEDISH (SE-nvCT) VARIANTS OF *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* IN BELARUS

Abstract. To date, it is known that the population of *Chlamydia trachomatis* is genetically heterogeneous. Along with the originally described wild type (wtCT), mutant variants (mtCT) have been found in the world: plasmidless (p-CT), Swedish (SE-nvCT), Mexican (MX-nvCT), Finnish (FI-nvCT), with different virulence and tropicity to various organs and tissues. These variants may escape PCR diagnostics due to the absence of targets or the occurrence of changes in them, which makes it ineffective to use a number of diagnostic test systems for pathogen detection.

Isolates of *C. trachomatis* collected on the territory of the Republic of Belarus during the period 2013–2022 in reproductive age persons with inflammatory urogenital tract diseases were analyzed. It was found that the dominant pathogen genovariant is the wild type wtCT –, approximately 93 %. Mutant strains that make up about 7 % of the pathogen population are represented by p-CT and SE-nvCT genovariants. There were no cases of identification of MX-nvCT and FI-nvCT genovariants in the analyzed sample of *C. trachomatis* isolates.

It is necessary to further optimize the tactics of molecular biological identification of various *C. trachomatis* genovariants for effective microorganism detection and study of the chlamydial urogenital infection pathogenesis.

Keywords: urogenital chlamydia, diagnostics, polymerase chain reaction, mutant variants, escape

For citation: Rubanik L. V., Poleshchuk N. N. Analysis of the problem of molecular identification of wild (wtCT), plasmidless (p-CT) and Swedish (SE-nvCT) variants of *Chlamydia trachomatis* in Belarus. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2024, vol. 69, no. 1, pp. 68–78 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-1-68-78>

Введение. *Chlamydia trachomatis* – широко распространенный уникальный облигатный внутриклеточный патоген, который вызывает целый ряд локальных и системных заболеваний человека, нанося огромный социально-экономический ущерб.

Согласно официальной статистике ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 357 млн случаев заболевания половыми инфекциями среди лиц молодого и трудоспособного возраста (15–49 лет). Из них 131 млн случаев приходится на урогенитальную хламидийную инфекцию (УГХ). Наибольшее их количество регистрируется в возрастных группах 15–24 года (60 %) и 25–34 года (28 %). Недиагностированная УГХ со временем переходит в хроническую форму или обостряется в виде уретрита, цервицита, цистита, проктита, фарингита. Помимо этого, она может быть причиной тяжелых осложнений: бесплодия, эктопической беременности, выкидыша, патологии плода и новорожденного, простатита, реактивного и ревматоидного артрита, когнитивных расстройств [1, 2].

В мировой стратегии развития здравоохранения на 2022–2030 гг. большое значение уделяется ВОЗ мероприятиям по первичной профилактике, скринингу на УГХ, разработке и внедрению высококачественной диагностики и повышению эффективности антибиотикотерапии для предотвращения осложнений и сохранения здоровья населения [2].

Лабораторная диагностика инфекции, вызываемой *C. trachomatis*, основана преимущественно на тестах амплификации нуклеиновых кислот (ТАНК) из-за их превосходных эксплуатационных характеристик и высоких показателей чувствительности и специфичности. В качестве мишеней в диагностических ТАНК для обнаружения с помощью праймеров и зондов выбираются консервативные и специфичные последовательности в геноме микроорганизма. Геном *C. trachomatis* состоит из однокопийной хромосомной ДНК и многокопийной криптической плазмиды. При этом использование многокопийной мишени обеспечивает более высокую чувствительность по сравнению с однокопийной мишенью [3]. Однако, несмотря на все вышеуказанные преимущества, использование ТАНК сопряжено с определенными трудностями. Геномы микроорганизмов, включая *C. trachomatis*, нестабильны и подвержены эволюционным перестройкам посредством точечных мутаций, вставок, делеций и горизонтального переноса генов, которые направлены на приспособление и выживание патогена. Даже однонуклеотидный полиморфизм может серьезно нарушить амплификацию и/или обнаружение нуклеиновых кислот. В настоящее время показано, что внутриклеточная рекомбинация и другие генетические модификации патогена часто происходят *in vitro* и *in vivo* и хламидия эволюционирует быстрее, чем прогнозировалось ранее [4]. Когда эволюционные изменения затрагивают последовательности, с которыми связываются праймеры и/или зонд, эффективность теста может быть снижена и он может стать ненадежным, что создаст проблемы с обнаружением с помощью ТАНК. Это стало реальностью для ряда микроорганизмов [5, 6]. В связи с выявлением в разных регионах мира мутантных вариантов *C. trachomatis*, таких как бесплазмидный (p-CT), шведский (SE-nvCT), мексиканский (MX-nvCT) и финский (FI-nvCT), актуальным стало изучение их вирулентности и клинико-эпидемиологических особенностей. Более того, возникла потребность не только в организации молекулярно-эпидемиологического мониторинга за ними, включая генотипирование, но и в усовершенствовании используемых ПЦР тест-систем [3, 4, 7–11].

Цель работы – провести молекулярно-биологические исследования по выявлению фрагментов хромосомных и плазмидных генов у изолятов *C. trachomatis*, собранных на территории Республики Беларусь, для установления типа геноварианта и определения профиля гетерогенности популяции патогена; проанализировать ситуацию в мире и Республике Беларусь в отношении мутантных геновариантов патогена и проблемы их обнаружения.

Материалы и методы исследования. Для идентификации геноварианта (дикий (wtCT) или мутантный (mtCT), включая дифференциацию на бесплазмидный (p-CT), шведский (SE-nvCT), мексиканский (MX-nvCT), финский (FI-nvCT), выполнены молекулярно-биологические исследования по выявлению фрагментов хромосомных локусов (генов, кодирующих 16S рРНК, 23S рРНК и *ompA*), и плазмидных генов (*orf1*, *orf3* и *orf8*) у 175 изолятов *C. trachomatis*, собранных в период с 2018 по 2022 г. на территории Республики Беларусь. Изоляты были получены от лиц обоего пола (54 мужчин и 121 женщины) с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта.

Медианный возраст пациентов составил 25 (18–45) лет. Выборка изолятов, сформированная путем случайного отбора из генеральной совокупности ($n = 2609$), была представлена следующим образом: 44 образца – от людей, проживающих в г. Минске, 23 – из Минской области, 9 – из Гродненской, 39 – из Гомельской, 27 – из Витебской, 5 – из Брестской, 28 – из Могилевской области.

Мазки-соскобы из урогенитального тракта забирали в транспортную среду с муколитиком (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Россия). Выделение ДНК из биологических проб проводили с помощью комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Россия) согласно инструкции производителя. Контроль за процессом экстракции ДНК и работой реагентов в ходе проведения ПЦР осуществляли путем внесения в каждую анализируемую пробу внутреннего контрольного образца, представляющего собой плазмидную ДНК с клонированной последовательностью репортерного гена – фрагмента гена зеленого флуоресцирующего белка (*gfp*) [8].

В работе использованы следующие праймеры и зонды: для детекции гена, кодирующего 16S рРНК – 16SCTF – GCGATATTTGGGCATCCGAGTAACG, 16SCTR – TCAAATCCAGCGGGTATTAACCGCCT; 16SCTProbe – TGGCGGCCAATCTCTCAATCCGCCTAGA- ROX/ BHQ2; для детекции гена, кодирующего 23S рРНК, – 23S V2 F-GGCTTACCAACGGAAATCAA, 23S V2 R – GCGATGTCGGTTTTATGCTT (продукт 741 п. н.); для детекции гена *ompA*, – F (P1) ATGAAAAAАСТCTTGAAATCGG, R (OMP2) АСТGТААСТGCGTATTTGTCTG (продукт 1100 п. н.); для детекции плазмидного гена *orf8* – CTF – AACCAAGGTCGATGTGATAG, CTR – TCAGATAATTTGGCGATCTT, CTProbe – CGAACTCATCGGCGATAAGG – ROX/BHQ2; для детекции плазмидного гена *orf1* – swCT F – TCCGGATAGTGAATTATAGAGACTATTTAATC, swCT R – GGTGTTTGTACTAGAGGACTTACCTCTTC (продукт 100 п. н.), для детекции плазмидного гена *orf3* – orf3F – TTGCAGATTCATATCCAAGGAC, orf3R – CCCGAGATACGATTTGTCCA (продукт 595 п. н.) [3, 7, 9]. Олигонуклеотиды и все реагенты, использованные для молекулярной диагностики производства ОДО «Праймтех» (Беларусь). Для постановки амплификации использовали ПЦР-амплификатор планшетного типа с детекцией в режиме реального времени QuantStudio 5 (Thermo Fisher Scientific, США). Учет результатов амплификации осуществляли посредством программного обеспечения QuantStudio™ Design & Analysis Software. Для проведения ПЦР с электрофоретической детекцией использовали амплификатор PalmCycler (Corbett Research, Австралия). Анализ продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в 2%-ном агарозном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием (0,5 мг/мл) и детекцией в ультрафиолетовом трансиллюминаторе (312 нм). Размер полученных участков ДНК определяли, ориентируясь на коммерческий маркер с шагом 100 п. н. (маркер длин 100+ bp DNALadder, «Евроген», Россия).

Генотип определяли согласно инструкции по применению «Метод генотипирования *C. trachomatis*» [10].

В таблице приведена схема интерпретации результатов и отнесения к геноварианту патогена.

Выявляемые мишени у разных геновариантов *C. trachomatis*

Identified targets in different genovariants of *C. trachomatis*

Геновариант <i>C. trachomatis</i>	Детектируемый ген или его фрагмент					
	16S pPHK	<i>orf8</i>	<i>orf1</i>	<i>orf3</i>	23S pPHK	<i>ompA</i>
Дикий (wtCT)	+	+	+	+	+	+
Мутантный (mtCT)						
Бесплазмидный (p-CT)	+	–	–	–	+	+
Шведский (SE-nvCT)	+	+	–	–	+	+
Мексиканский (MX-nvCT)	+	+	–	–	+	+
Финский (FI-nvCT)	+	+	+	+	–	+

П р и м е ч а н и е. Шведский генотип (SE-nvCT) относится к генотипу E, мексиканский (MX-nvCT) – к генотипу D.

Результаты исследования подвергали статистической обработке общепринятыми методами. Подсчитан процент положительных проб и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Сопоставлены результаты, полученные в 2018–2022 гг., с данными за 2013–2017 гг. Различия между периодами 2013–2017 и 2018–2022 гг. считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что в проанализированной выборке 92,57 % (ДИ 92,28–92,86; 162/175) образцов относились к дикому типу (wtCT) и 7,43 % (ДИ 7,14–7,72; 13/175) – к мутантному (mtCT). Среди мутантных на территории страны выявлено 3,43 % (ДИ 3,14–3,72; 6/175) изолятов *C. trachomatis*, принадлежащих к бесплазмидному (p-CT) геноварианту: Могилевская область – идентификатор (identifier – id) образца id 288 (2018 г.), Витебская область – id 728 (2019 г.), Минская область – id 1200 (2019 г.), г. Минск – id 1904 (2021 г.), Минская область – id 2568, Гомельская область – id 2520 (2022 г.)). С помощью молекулярного типирования по гену *ompA* среди них идентифицировано по одному образцу генотипов J (3 образца), E, D и G. Остальные 4,00 % (ДИ 3,71–4,29; 7/175) мутантных изолятов относились к шведскому (SE-nvCT) геноварианту патогена. Они были получены на трех территориях: Гродненская область – id 296 и 600 (2018 г.), Витебская область – id 632, 920, 992 (2019 г.), г. Минск – id 1600 и 1648 (2020 г.) (рис. 1, указана аббревиатура геноварианта, его идентификатор и год обнаружения). Проведенное генотипирование показало, что все они относились к генотипу E.

Других геновариантов, мексиканского (MX-nvCT) и финского (FI-nvCT), в анализируемой выборке изолятов *C. trachomatis* не обнаружено.

Сопоставление данных с более ранними результатами исследований [7], проведенных нами на выборке из 127 изолятов *C. trachomatis* на территории страны в период с 2013 по 2017 г., представлено на рис. 2.



Рис. 1. Карта распространения мутантных геновариантов *C. trachomatis* (бесплазмидного (p-CT) и шведского (SE-nvCT)) в Республике Беларусь в 2018–2022 гг.

Fig. 1. Distribution map of mutant gene variants of *C. trachomatis* (plasmidless (p-CT) and Swedish (SE-nvCT)) in the Republic of Belarus during the period 2018–2022

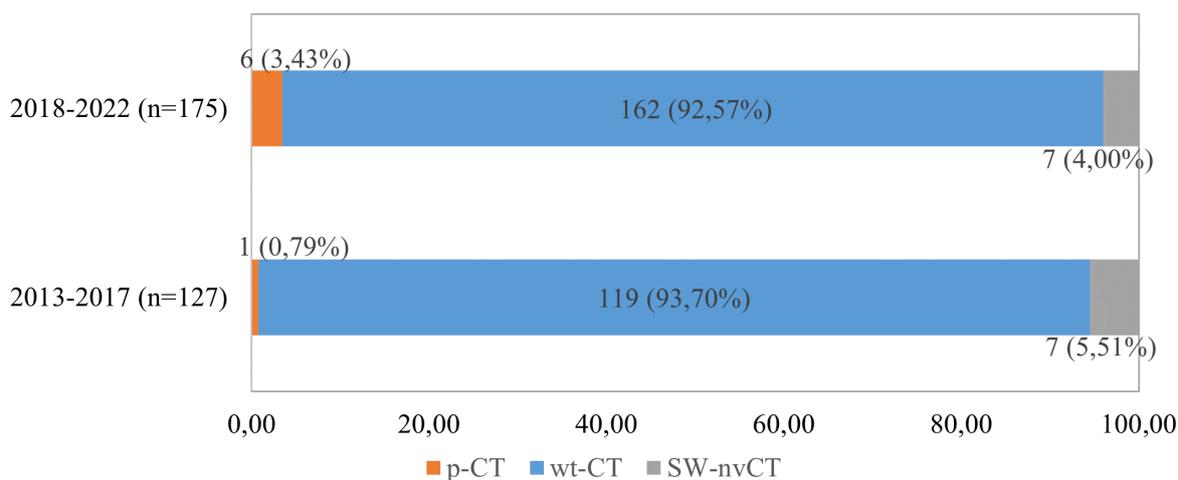


Рис. 2. Структура и динамика популяции *C. trachomatis* в Республике Беларусь в 2013–2022 гг. (2018–2022 гг. – $n = 175$, 2013–2017 гг. – $n = 127$)

Fig. 2. Structure and dynamics of changes in the population of *C. trachomatis* gene variants circulating in the Republic of Belarus during the period 2013–2022 (2018–2022 – $n = 175$, 2013–2017 – $n = 127$)

Полученные данные свидетельствуют о преимущественной циркуляции в стране штаммов дикого типа (wtCT) в анализируемые периоды – 93,70 % (119/127) в 2013–2017 гг. против 92,57 % (162/175) в 2018–2022 гг. ($p = 0,70$, разница между периодами статистически не значима). При этом не выявлено тенденции к увеличению доли бесплазмидного (p-CT) геноварианта: 0,79 % (1/127) в 2013–2017 гг. против 3,43 % (6/175) в 2018–2022 гг. ($p = 0,13$, статистически значимые различия отсутствуют). Отмечена стабильная коциркуляция шведского (SE-nvCT) геноварианта патогена – 5,51 % (7/127) и 4,00 % (7/175) соответственно ($p = 0,54$, различия статистически не значимы).

Как известно, генетический материал *C. trachomatis* содержится в геномной ДНК, входящей в состав нуклеоида, и в плазидах — внехромосомных генетических элементах. Считается, что геном *C. trachomatis* является высококонсервативным и относительно небольшим по размеру в сравнении со многими другими бактериями и составляет около 1 млн п. о., кодируя приблизительно 900 генов. Криптическая плазида патогена имеет размер около 7,5 тыс. п. о., содержит 8 генов и является мультикопийной (4–10 копий), неконъюгативной и неинтегрирующей. Предполагается, что плазмиды обладают транскрипционной активностью и регулируют экспрессию хламидийных генов, а также, вероятно, несут гены вирулентности *C. trachomatis*. Однако роль плазмиды до конца не выяснена, поэтому этот вопрос требует дальнейшего изучения [3, 7–9, 11].

В то же время наряду с диким вариантом возбудителя (wild type – wtCT), открытым Гальбершtedтером и Провачеком в 1907 г. и имеющим полноценный как хромосомный, так и плазмидный генетический материал, Е. М. Peterson с соавт. (1990) и А. Farencena с соавт. (1997) были выделены мутантные штаммы (mutant type – mtCT) без криптической плазмиды (бесплазмидный геновариант (p-CT)). Это позволяет предположить, что для выживания бактерий она не нужна [11, 12]. Исследования *in vitro* показали, что бесплазмидные штаммы менее инфекционны (ИД50 выше в 400 раз по сравнению с плазмидсодержащими) и не способны накапливать гликоген во включении, который может служить дополнительным источником углерода и является неоспоримым преимуществом для репродукции или персистенции хламидий. При моделировании инфекции на мышях бесплазмидные штаммы вызывали менее тяжелую патологию и более слабый уровень иммунитета. В то же время различий в чувствительности к антибиотикам между штаммами p-CT и wtCT не выявлено [12].

По данным разных исследователей, доля мутантных бесплазмидных штаммов в популяции патогена варьируется в широких пределах – от 2 до 50 % [11–14]. Полученные нами результаты свидетельствуют об относительно низкой циркуляции в Республике Беларусь данного мутант-

ного геноварианта и отсутствии его статистически значимого увеличения в структуре популяции патогена: 0,79 % в 2013–2017 гг. и 3,43 % в 2018–2022 гг. соответственно у лиц с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта.

Изменчивость и формирование гетерогенности среди штаммов *C. trachomatis* могут обуславливать мутации. Так, в 2006 г. T. Ripa и P. A. Nilsson сообщили о выявлении нового мутантного геноварианта, получившего название шведского (SE-nvCT) [13]. Данный геновариант относится к наиболее распространенному во всем мире генотипу E и имеет делецию размером 377 п. о. в регионе *orf1* криптической плазмиды, которая являлась единственной мишенью в коммерческих тест-системах Roche и Abbott Laboratories, применяемых в диагностических лабораториях Швеции. Позднее полногеномное секвенирование показало, что в *orf3* регионе плазмиды данного геноварианта содержится также дупликация размером 44 п. о. При этом M. Unemo с соавт. сообщили, что фенотипические характеристики, такие как кинетика роста, цикл развития, морфология, накопление гликогена, количество копий плазмиды и чувствительность к противомикробным препаратам, не изменились у SE-nvCT по сравнению с wtCT. В то же время важным было обнаружение как *in vitro*, так и *in vivo* возможности коинфицирования клеток штаммами nvCT и wtCT [14].

Проведенные молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что этот ускользающий от ПЦР детекции вариант *C. trachomatis* широко распространился в Швеции (от 7 до 64 % от всех положительных случаев). Невыявляемость способствовала его неконтролируемому распространению в популяции, а и при отсутствии лечения – хронизации УГХ и формированию необратимой патологии тканей и органов [14]. Более того, с 2007 г. случаи выявления такого мутантного геноварианта возбудителя начали регистрировать и в других странах: Дании, Норвегии, Франции, Шотландии, Финляндии, Испании, России, Республике Беларусь и т. д. [7, 14–17]. Учитывая масштабность проблемы, в Нидерландах, к примеру, был введен национальный дозорный эпиднадзор для мониторинга распространения SE-nvCT [15]. В то же время SE-nvCT вариант не был обнаружен в США, где тестирование проводится с помощью отдельного ТАНК, не нацеленного на криптическую плазмиду [16].

В 2019 г. в России V. A. Feodorova с соавт. идентифицировали у пациента с бессимптомной инфекцией и бесплодием в анамнезе сходный с SE-nvCT вариант, отличающийся, однако, наличием дополнительной делеции размером 17 п. о. в регионе *orf1* криптической плазмиды [17]. Это еще раз подчеркивает существующую изменчивость плазмидного региона *C. trachomatis*.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о многолетней стабильной детекции шведского (SE-nvCT) геноварианта патогена в Республике Беларусь на уровне 5,51 % в 2013–2017 гг. против 4,00 % в 2018–2022 гг. Недопущение широкого распространения данного геноварианта обусловлено, с одной стороны, системой лабораторной верификации *C. trachomatis*, включая применение в стране альтернативных методов диагностики (выделение на культуре клеток McCoу, метод флуоресцирующих антител, иммуноферментный анализ), а с другой стороны – разработкой и совершенствованием ПЦР тест-систем с учетом циркулирующих штаммов возбудителя [7, 8].

При исследовании архивных образцов *C. trachomatis* 2015 г. в Мексике M. R. Escobedo-Guerra с соавт. был выявлен еще один мутантный вариант, схожий по структурным перестройкам со шведским геновариантом, но относящийся к генотипу D. Его назвали мексиканским геновариантом *C. trachomatis* (MX-nvCT) [18]. Однако данные о его выявлении за пределами Мексики в доступной литературе отсутствуют. В проведенном нами исследовании этот вариант не был детектирован в Республике Беларусь.

В 2019 г. в Финляндии был описан финский (FI-nvCT) геновариант, характеризующийся генетическими изменениями (нуклеотидной заменой C1515T; по номеру гена *Escherichia coli*) в локусе гена 23S рРНК, являвшейся мишенью для ПЦР-набора Aptima Combo 2 (AC2) (Hologic Inc., Сан-Диего, Калифорния, США), что приводило к получению ложноотрицательных результатов при его применении. При этом данный геновариант выявлялся в случае постановки ПЦР-теста Aptima CT, направленного на другую мишень – ген, кодирующий 16S рРНК [9].

В этом же году этот геновариант (FI-nvCT) был выявлен Т. В. Johansen с соавт. в 5 лабораториях Норвегии, причем в 84 % образцов. При этом нуклеотидные замены в локусе гена, кодирующего 23S рРНК, отличались – С1514Т и G1523А [19]. Аналогичная ситуация с высоким распространением (95 %, 76/80) таких мутантных вариантов, не улавливаемых ПЦР-набором Artima Combo 2 (AC2), отмечена в Дании [20].

Совершенно другая картина распространения данного геноварианта в Великобритании и Швеции. В Великобритании в одном исследовании выявлено 0,003 % (1/38519), в другом – 11,1 % (4/36) случаев FI-nvCT, по 2 случая каждого варианта мутаций С1514Т и G1523А [21, 22]. В Швеции в течение марта–мая 2019 г. обнаружено 1,3 % (2/158) случаев, отрицательных по тесту Artima Combo 2, но положительных по тесту Artima CT и имеющих характерную мутацию С1515Т в участке гена, кодирующего 23S рРНК патогена [23]. В то же время исследования, проведенные в США, не выявили FI-nvCT вариант, при этом были отмечены другие, ранее не детектированные, но диагностически значимые мутации А1518G, G1526А в гене, кодирующем 23S рРНК *C. trachomatis*, что позволяло ускользать от ПЦР-детекции [24]. В проанализированной выборке образцов *C. trachomatis* нами не выявлен FI-nvCT геновариант в Республике Беларусь, что может указывать на его возможные минорные позиции в структуре популяции патогена и на целесообразность дальнейших исследований не только с увеличением выборки, но и с привлечением разного контингента лиц (при костно-суставной патологии, патологии плода и новорожденных) и видов клинического материала (синовиальная жидкость, кровь, плацента, аутопнат, биоптат).

В целом распространенность FI-nvCT в скандинавских странах (Финляндии, Норвегии и Швеции) оценивается на уровне 1–6 % [9, 19, 23]. При этом специалисты считают, что какова бы ни была причина ложноотрицательных результатов теста AC2, обнаружение на 6–10 % большего количества положительных результатов с помощью альтернативного теста указывает на общие принципы тестирования на хламидиоз: ни один тест не выявляет все случаи, и чувствительность конкретного метода варьируется в зависимости от типа образца [25]. Все более широкое использование молекулярных систем и автоматизированных приборов ставит задачу поиска новых стратегий, позволяющих идти в ногу с эволюцией микроорганизмов и обеспечивать постоянное высокое качество молекулярной диагностики. Одним из таких решений является усовершенствование ПЦР тест-систем, позволяющее сдерживать распространение мутантных, ускользающих от детекции геновариантов возбудителя. Мы поддерживаем мнение ряда специалистов, что не следует доверять одной мишени при молекулярной диагностике инфекций [3–6, 9, 14].

Становится также понятным, что традиционные показатели качества тестов на хламидиоз должны включать тщательное наблюдение за процентом положительных результатов. Важно разработать новые алгоритмы для мониторинга событий и тенденций в данных, получаемых при использовании наборов и оборудования ПЦР, например процент находящихся в серой зоне образцов, имеющих пограничные значения порогового цикла. Кроме того, немаловажно повторное тестирование образцов с сомнительными результатами с использованием альтернативных тестов и другие методы управления качеством, являющиеся ключевыми для выявления ложных результатов теста при любом диагностическом анализе. С этой целью целесообразно создание в стране национальной референс-лаборатории по урогенитальному хламидиозу, аналогично имеющимся в мировой практике [1, 14, 15].

В качестве диагностической мишени в ПЦР тест-системах долгое время использовался только один из локусов патогена: хромосомный – фрагмент *ompA*, или ген, кодирующий 16S рРНК, или ген, кодирующий 23S рРНК; плазмидные – *orf1* или *orf3* и другие участки.

Хромосомный ген *C. trachomatis ompA* кодирует белок МОМР (от англ. *major outer membrane protein*), который отвечает за иммуногенность и, как следствие, наиболее изменчив и чаще всего подвержен генетическим вариациям. Изменения могут затрагивать до 30 % от последовательности всего гена. Для диагностики используют преимущественно консервативные фрагменты, однако отмечалось, что и в генах этой области могут происходить различные мутации, имеющие диагностическую значимость для выявления патогена [4, 11, 23].

Благодаря мультикопийности и высокой консервативности плазмидные участки чаще всего используются в качестве мишени для ПЦР. Плазмидный участок *orf3* кодирует наиболее изученный белок Pgp3 размером 28 кДа. Примечательно, что это единственный из хламидийных белков, который секретируется в цитозоль инфицированных клеток хозяина. Известно также, что частота мутации в гене *orf3* в 7 раз выше по сравнению со средним значением для всех других открытых рамок считывания патогена. Участок гена *orf8* кодирует белок Pgp8, который является гомологом интегразы/рекомбиназы [4, 11].

Появление мутантных геновариантов привело к необходимости усовершенствования и разработки мультиплексных тест-систем, включающих одновременную детекцию нескольких генетических локусов *C. trachomatis*, что снижает риск получения ложноотрицательных результатов ПЦР из-за генетических перестроек в мишенях [3, 7, 8].

В настоящее время на территории Республики Беларусь представлена целая линейка зарегистрированных для применения ПЦР тест-систем. В рутинной практике для диагностических целей наиболее часто используют ПЦР-наборы в режиме реального времени следующих российских производителей: «ДНК-технология» (мишенью является ген, кодирующий 16S рРНК), «Литех» и ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (мишень – криптическая плазида), «Вектор-Бест» (две мишени – криптическая плазида и ген *guyA*). В последние годы производятся тест-системы белорусских производителей (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии и ООО «АртБиоТех»). Обе включают две мишени – хромосомную и плазмидную.

На наш взгляд, при оценке и внедрении диагностических ПЦР-тестов следует принимать во внимание не только известные варианты микроорганизма, но и проводить выборочное параллельное тестирование случайных отрицательных образцов с использованием другого метода. Кроме того, тщательный и постоянный мониторинг долгосрочных тенденций (эпидемиологии урогенитального хламидиоза, частоты положительных/отрицательных результатов и значений сигнала ПЦР-анализа) является важным компонентом подтверждения качества диагностики, стабильности целевых показателей ТАНК на национальном уровне. Важно, чтобы лаборатории были включены в соответствующие международные оценки качества для выявления не поддающихся диагностике новых вариантов *C. trachomatis*. При таком подходе, даже в случае появления новых вариантов патогена, способных избежать обнаружения специфическими ТАНК, их трансмиссия в популяции и неблагоприятные последствия могут быть в значительной степени предотвращены.

Следует отметить, что, несмотря на неоспоримые достоинства ПЦР и с учетом современных знаний о биологии *C. trachomatis*, от клиницистов и лабораторий требуется кооперация для оптимизации диагностики и постоянная бдительность, чтобы распознавать ложноотрицательные тесты при наличии полиморфизма симптомов, сопоставимых с хламидийной инфекцией. Международное информирование, национальные молекулярно-эпидемиологические исследования и совместные действия разных специалистов имеют важное значение для определения распространения уже известных мутантных вариантов *C. trachomatis*, выявления новых и предупреждения их трансмиссии ввиду ускользания от обнаружения методом ПЦР.

Считаем, что роль мутантных вариантов возбудителя в перинатальной патологии, заболеваниях костно-суставной системы и мультиорганных поражениях изучена недостаточно. Актуальное дальнейшее исследование молекулярно-биологических свойств разных штаммов, включая определение вирулентности, тропности к различным типам клеток, а также определение их чувствительности к антибиотикам.

Заключение. По результатам молекулярно-биологических исследований по выявлению фрагментов хромосомных и плазмидных генов у изолятов *C. trachomatis*, собранных на территории Республики Беларусь в период с 2013 по 2022 г., установлено, что доминирующим геновариантом возбудителя в стране (примерно 93 %) является дикий тип wtСТ. Мутантные геноварианты, составляющие около 7 % популяции патогена, представлены бесплазмидным (p-СТ) и шведским (SE-nvСТ). Случаев идентификации мексиканского (MX-nvСТ) и/или финского (FI-nvСТ) геновариантов в анализируемой выборке изолятов *C. trachomatis* не обнаружено.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia infection // ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC, 2022 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/chlamydia-annual-epidemiological-report-2019.pdf>. – Date of access: 08.06.2023.
2. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/strategies/global-health-sector-strategies>. – Date of access: 08.06.2023.
3. Sensitivity, specificity, inclusivity and exclusivity of the updated Aptima Combo 2 assay, which provides detection coverage of the new diagnostic-escape *Chlamydia trachomatis* variants / M. Unemo [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, art. 419. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05148-7>
4. Comprehensive global genome dynamics of *Chlamydia trachomatis* show ancient diversification followed by contemporary mixing and recent lineage expansion / J. Hadfield [et al.] // Genome Res. – 2017. – Vol. 27. – P. 1220–1229. <https://doi.org/10.1101/gr.212647.116>
5. Duh, D. Single mutation in the matrix gene of seasonal influenza A viruses critically affects the performance of diagnostic molecular assay / D. Duh, B. Blažič // J. Virol. Methods. – 2018. – Vol. 251. – P. 43–45. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.10.007>
6. Evolution of *Neisseria gonorrhoeae* is a continuing challenge for molecular detection of gonorrhoea: false negative gonococcal porA mutants are spreading internationally / C. A. Ison [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2013. – Vol. 89, N 3. – P. 197–201. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-050829>
7. Выявление безплазмидного и мутантного «шведского» вариантов *Chlamydia trachomatis*, выделенных от лиц с урогенитальным хламидиозом в Республике Беларусь / Л. В. Рубаник [и др.] // Мед. новости. – 2017. – № 12. – С. 49–53.
8. Разработка и определение аналитических характеристик набора реагентов для генодиагностики *Chlamydia trachomatis* «Chlamydia trachomatis-ПЦР/ПВ» / Ю. М. Капустина [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь; РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. В. А. Горбунова. – Минск, 2022. – Вып. 14. – С. 86–93.
9. The Finnish New Variant of *Chlamydia trachomatis* with a single nucleotide polymorphism in the 23S rRNA target escapes detection by the Aptima Combo 2 Test / K. Hokyaryn [et al.] // Microorganisms. – 2019. – Vol. 7, N 8. – Art. 227. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080227>
10. Рубаник, Л. В. Метод генотипирования *C. trachomatis* : инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.06.2019, рег. № 007-0619 / Л. В. Рубаник, Н. Н. Полещук, Ю. М. Капустина. – Минск: РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, 2019. – 12 с.
11. Nunes, A. Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of *Chlamydia* / A. Nunes, J. P. Gomes // Infect., Genet. Evol. – 2014. – Vol. 23. – P. 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.01.029>
12. Plasmid deficiency in urogenital isolates of *Chlamydia trachomatis* reduces infectivity and virulence in a mouse model / I. M. Sigar [et al.] // Pathogens Dis. – 2014. – Vol. 70, N 1. – P. 61–69. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12086>
13. Ripa, T. A variant of *Chlamydia trachomatis* with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests / T. Ripa, P. A. Nilsson // Eurosurveillance. – 2006. – Vol. 11, N 45. – P. 9–11. <https://doi.org/10.2807/esw.11.45.03076-en>
14. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*: genome sequence, morphology, cell tropism and phenotypic characterization / M. Unemo [et al.] // Microbiology. – 2010. – Vol. 156, N 5. – P. 1394–1404. <https://doi.org/10.1099/mic.0.036830-0>
15. Monitoring the potential introduction of the Swedish *Chlamydia trachomatis* variant (swCT) in the Netherlands / S. A. Morré [et al.] // Eurosurveillance. – 2007. – Vol. 12, N 10. – P. E9–E10. <https://doi.org/10.2807/esm.12.10.00739-en>
16. Is there evidence of the new variant *Chlamydia trachomatis* in the United States? / H. Won [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2013. – Vol. 40, N 5. – P. 352–353. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182841786>
17. An asymptomatic patient with fatal infertility carried a Swedish strain of *Chlamydia trachomatis* with additional deletion in the plasmid orf1 that belong to a different MLST sequence type / V. A. Feodorova [et al.] // Microorganisms. – 2019. – Vol. 7, N 7. – Art. 187. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7070187>
18. Identification of a new variant of *Chlamydia trachomatis* in Mexico. Identificación de nueva variante de *Chlamydia trachomatis* en México / M. R. Escobedo-Guerra [et al.] // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. (Engl. ed). – 2019. – Vol. 7, N 2. – P. 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.02.008>
19. The ‘Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*’ escaping detection in the Aptima Combo 2 assay is widespread across Norway, June to August 2019 / T. B. Johansen [et al.] // Eurosurveillance. – 2019. – Vol. 24, N 42. – Art. 1900592. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>
20. A *Chlamydia trachomatis* 23S rRNA G1523A variant escaping detection in the Aptima Combo 2 assay (Hologic) was widespread across Denmark in July–September 2019 / R. Hadad [et al.] // APMIS. – 2020. – Vol. 128, N 6. – P. 440–444. <https://doi.org/10.1111/apm.13043>
21. Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 assay, England, June to August 2019 / D. J. Roberts [et al.] // Eurosurveillance. – 2019. – Vol. 24, N 38. – Art. 1900557. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>
22. No widespread dissemination of *Chlamydia trachomatis* diagnostic-escape variants and the impact of *Neisseria gonorrhoeae* positivity on the Aptima Combo 2 assay / M. J. Cole [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2022. – Vol. 98, N 5. – P. 366–370. <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2021-054988>

23. Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 assay also present in Örebro County, Sweden / M. Unemo [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2019. – Vol. 24, N 26. – Art. 1900370. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>

24. *Chlamydia trachomatis* variants escaping detection in the Aptima Combo 2® assay in the United States / S. S. Katz [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2022. – Vol. 49, N 6. – P. 448–452. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001617>

25. *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019 / K. Rantakokko-Jalava [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2019. – Vol. 24, N 22. – Art. 1900298. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>

References

1. *European Centre for Disease Prevention and Control. Chlamydia infection. ECDC. Annual epidemiological report for 2019*. Stockholm: ECDC, 2022. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/chlamydia-annual-epidemiological-report-2019.pdf> (accessed 08.06.2023).

2. *Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030*. Available at: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/strategies/global-health-sector-strategies>. (accessed 08.06.2023).

3. Unemo M., Hansen M., Hadad R., Puolakkainen M., Westh H., Rantakokko-Jalava K. [et al.]. Sensitivity, specificity, inclusivity and exclusivity of the updated Aptima Combo 2 assay, which provides detection coverage of the new diagnostic-escape *Chlamydia trachomatis* variants. *BMC Infectious Diseases*, 2020, vol. 20, art. 419. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05148-7>

4. Hadfield J., Harris S. R., Seth-Smith H. M. B., Parmar S., Andersson P., Giffard P. M. [et al.]. Comprehensive global genome dynamics of *Chlamydia trachomatis* show ancient diversification followed by contemporary mixing and recent lineage expansion. *Genome Research*, 2017, vol. 27, pp. 1220–1229. <https://doi.org/10.1101/gr.212647.116>

5. Duh D., Blažič B. Single mutation in the matrix gene of seasonal influenza A viruses critically affects the performance of diagnostic molecular assay. *Journal of Virological Methods*, 2018, vol. 251, pp. 43–45. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.10.007>

6. Ison C. A., Golparian D., Saunders P., Chisholm S., Unemo M. Evolution of *Neisseria gonorrhoeae* is a continuing challenge for molecular detection of gonorrhoea: false negative gonococcal porA mutants are spreading internationally. *Sexually Transmitted Infections*, 2013, vol. 89, no. 3, pp. 197–201. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2012-050829>

7. Rubanik L. V., Kapustina Yu. M., Astashonok A. N., Poleshchuk N. N. Detection of mutant “Swedish” and plasmid-free variants of *Chlamydia trachomatis* isolated from persons with urogenital chlamydiosis in the Republic of Belarus. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2017, vol. 12, pp. 49–53 (in Russian).

8. Kapustina Yu. M., Rubanik L. V., Fomina E. G., Grigor’eva E. E. Development and analytical characteristics of “*Chlamydia trachomatis*-PCR/RT” test kit for *Chlamydia trachomatis* genodiagnosics. *Sovremennye problemy infektsionnoi patologii cheloveka. Vypusk 14* [Modern problems of infectious morbidity in humans: a collection of scientific papers. Issue 14]. Minsk, 2022, pp. 86–93 (in Russian).

9. Hokynar K., Rantakokko-Jalava K., Hakanen A., Havana M., Mannonen L., Jokela P., Kurkela S., Lappalainen M., Unemo M., Puolakkainen M. The Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* with a single nucleotide polymorphism in the 23S rRNA target escapes detection by the Aptima Combo 2 Test. *Microorganisms*, 2019, vol. 7, no. 8, art. 227. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7080227>

10. Rubanik L. V., Poleshchuk N. N., Kapustina Yu. M. *Metod genotyping of C. trachomatis. Instruction for use, reg. №007-0619*. Minsk, Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, 2019. 12 p. (in Russian).

11. Nunes A., Gomes J. P. Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of *Chlamydia*. *Infection, Genetics and Evolution*, 2014, vol. 23, pp. 49–64. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.01.029>

12. Sigar I. M., Schripsema J. H., Wang Y., Clarke I. N., Cutcliffe L. T., Seth-Smith H. M. B. [et al.]. Plasmid deficiency in urogenital isolates of *Chlamydia trachomatis* reduces infectivity and virulence in a mouse model. *Pathogens and Disease*, 2014, vol. 70, no. 1, pp. 61–69. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12086>

13. Ripa T. A., Nilsson P. A. A variant of *Chlamydia trachomatis* with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. *Eurosurveillance*, 2006, vol. 11, no. 45, pp. 9–11. <https://doi.org/10.2807/esw.11.45.03076-en>

14. Unemo M., Seth-Smith H. M. B., Cutcliffe L. T., Skilton R. J., Barlow D., Goulding D. [et al.]. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*: genome sequence, morphology, cell tropism and phenotypic characterization. *Microbiology*, 2010, vol. 156, no. 5, pp. 1394–1404. <https://doi.org/10.1099/mic.0.036830-0>

15. Morré S. A., Catsburg A., Boer M., Spaargaren J., Vries H. J. C., Schirm J., Savelkoul P. H. M., Steenberg J., Swan C. Monitoring the potential introduction of the Swedish *Chlamydia trachomatis* variant (swCT) in the Netherlands. *Eurosurveillance*, 2007, vol. 12, no. 10, pp. E9–E10. <https://doi.org/10.2807/esm.12.10.00739-en>

16. Won H., Ramachandran P., Steece R., Van Der Pol B., Moncada J., Schachter J., Gaydos Ch. Is there evidence of the new variant *Chlamydia trachomatis* in the United States? *Sexually Transmitted Diseases*, 2013, vol. 40, no. 5, pp. 352–353. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182841786>

17. Feodorova V. A., Zaitsev S. S., Saltykov Y. V., Sultanakhmedov E. S., Bakulev A. L., Ulyanov S. S., Motin V. L. An asymptomatic patient with fatal infertility carried a Swedish strain of *Chlamydia trachomatis* with additional deletion in the plasmid orf1 that belong to a different MLST sequence type. *Microorganisms*, 2019, vol. 7, no. 7, art. 187. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7070187>

18. Escobedo-Guerra M. R., Katoku-Herrera M., Lopez-Hurtado M., Villagrana-Zesati J. R., de Haro-Cruz M. J., Guerra-Infante F. M. Identification of a new variant of *Chlamydia trachomatis* in Mexico. Identificación de nueva variante de *Chlamydia trachomatis* en México. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*, 2019, vol. 7, no. 2, pp. 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.02.008>
19. Johansen T. B., Kløvstad H., Rykkvin R., Herrfurth-Erichsen E. B., Sorthe J., Njølstad G. [et al.]. The ‘Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis*’ escaping detection in the Aptima Combo 2 assay is widespread across Norway, June to August 2019. *Eurosurveillance*, 2019, vol. 24, no. 42, art. 1900592. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900592>
20. Hadad R., Jensen J. S., Westh H., Grønbaek I., Schwartz L. J., Nielsen L. A. [et al.]. *Chlamydia trachomatis* 23S rRNA G1523A variant escaping detection in the Aptima Combo 2 assay (Hologic) was widespread across Denmark in July–September 2019. *APMIS*, 2020, vol. 128, no. 6, pp. 440–444. <https://doi.org/10.1111/apm.13043>
21. Roberts D. J., Davis G. S., Cole M. J., Naik D., Maru H., Woodford N. [et al.]. Prevalence of new variants of *Chlamydia trachomatis* escaping detection by the Aptima Combo 2 assay, England, June to August 2019. *Eurosurveillance*, 2019, vol. 24, no. 38, art. 1900557. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.38.1900557>
22. Cole M. J., Davis G. S., Fifer H., Saunders J. M., Unemo M., Hadad R. [et al.]. No widespread dissemination of *Chlamydia trachomatis* diagnostic-escape variants and the impact of *Neisseria gonorrhoeae* positivity on the Aptima Combo 2 assay. *Sexually Transmitted Infections*, 2022, vol. 98, no. 5, pp. 366–370. <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2021-054988>
23. Unemo M., Hansen M., Hadad R., Lindroth Y., Fredlund H., Puolakkainen M., Sundqvist M. Finnish new variant of *Chlamydia trachomatis* escaping detection in the Aptima Combo 2 assay also present in Örebro County, Sweden. *Eurosurveillance*, 2019, vol. 24, no. 26, art. 1900370. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.1900370>
24. Katz S. S., Danavall D. C., Morris M. R., Herrod B. P., Dale S. E., Nye M. B., Kersh E. N., Kirkcaldy R. D., Raphael B. H. *Chlamydia trachomatis* variants escaping detection in the Aptima Combo 2® assay in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*, 2022, vol. 49, no. 6, pp. 448–452. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001617>
25. Rantakokko-Jalava K., Hokynar K., Hieta N., Keskitalo A., Jokela P., Muotiala A. [et al.]. *Chlamydia trachomatis* samples testing falsely negative in the Aptima Combo 2 test in Finland, 2019. *Eurosurveillance*, 2019, vol. 24, no. 22, art. 1900298. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.22.1900298>

Информация об авторах

Рубаник Людмила Владимировна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-7963-0026>. E-mail: rubaniklv@tut.by

Полещук Николай Николаевич – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-1083-6680>. E-mail: pnn@belriem.by

Information about the authors

Lyudmila V. Rubanik – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-7963-0026>. E-mail: rubaniklv@tut.by

Nikolay N. Poleshchuk – D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-1083-6680>. E-mail: pnn@belriem.by