

А.И. Парамонов ¹, И.В. Козлова ¹, М.М. Верхозина ², Ю.П. Джгоев ¹, Т.В. Демина ³,
Е.К. Дорощенко ¹, О.В. Лисак ¹, О.О. Федулina ¹

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРИГИНАЛЬНОГО ВАРИАНТА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА («ГРУППА 886»), ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО В БАЙКАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ

¹ ФГБУ «Научный центр проблем здоровья и семьи и репродукции человека» СО РАМН, (Иркутск)

² ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (Иркутск)

³ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)

Получены новые данные об оригинальном варианте вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), циркулирующем на территории Восточной Сибири. С помощью молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и секвенирования геномов выявлена группа из 13 штаммов, имеющих генетическую структуру, аналогичную штамму 886-84, который был описан нами ранее как единственный вероятный представитель генотипа 5. Формирование отдельного кластера на филогенетическом древе, дифференцирующий уровень генетических отличий от других генотипов – более 12 %, наличие собственного ареала, экологическая связь со всеми звеньями трансмиссивной цепи, участие в патологии человека, стабильность и длительность циркуляции в природе подтверждают правомерность аттестации «группы 886» в качестве самостоятельного генотипа 5 ВКЭ. Показано, что для мест изоляции штаммов «группы 886» характерно совмещение нескольких ландшафтных формаций, значительное разнообразие флоры и фауны.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, штаммы вируса клещевого энцефалита «группы 886»

GENETIC AND ECOLOGICAL CHARACTERISTICS AN ORIGINAL VARIANT BORNE ENCEPHALITIS VIRUS (THE «GROUP 886»), CIRCULATING IN THE BAIKAL REGION

A.I. Paramonov ¹, I.V. Kozlova ¹, M.M. Verkhozina ², Yu.P. Dzhioev ¹, T.V. Demina ³,
E.K. Doroschenko ¹, O.V. Lisak ¹, O.O. Fedulina ¹

¹ Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

² Center of Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk region, Irkutsk

³ State Medical University, Irkutsk

New data was obtained about the original version of tickborne encephalitis virus (TBE), circulating in the territory of Eastern Siberia. With the help of molecular hybridization of nucleic acids (MGNA) and genome sequencing we revealed a group of 13 strains having a genetic structure analogous to strain 886-84, which was described earlier as the sole representative of the probable genotype 5. The formation of a separate cluster on the phylogenetic tree, differentiation level of genetic differences from other genotypes more than 12 %, own habitat, ecological relationship with all the links of a vector-borne chain, participation in human pathology, the stability and duration of circulation in nature confirms the validity of certification of «group 886» as a separate TBEV genotype 5.

Key words: tick-borne encephalitis virus, «group 886» strains of tick-borne encephalitis virus

ВВЕДЕНИЕ

В начале XXI века клещевой энцефалит (КЭ) остается наиболее распространенной и смертельно опасной для человека природно-очаговой нейроинфекцией. Возбудителем заболевания является вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), относящийся к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*.

Генотипирование ВКЭ, проведенное на основе фрагментов гена Е из различных регионов Евразии, выявило три основных генотипа (субтипа): дальневосточный, европейский (западный) и сибирский [9]. Эта генотиповая структура в последние годы была подтверждена исследованиями на основе полногеномных последовательностей ВКЭ [12, 14]. Данные по структуре полного генома штаммов ВКЭ и уровень гомологии с другими вирусами комплекса КЭ подтвердили правомерность такого разделения ВКЭ, и это нашло отражение в официальной таксономии ВКЭ [10]. На основе анализа полногеномных последовательностей вирусов испанского и турецкого энцефалитов овец исследователи пришли к выводу,

что ВКЭ следует разделить на четыре генетических типа: западный КЭ, восточный КЭ, турецкий КЭ овец и шотландский энцефаломиелит овец. Однако, многие исследователи считают данную классификацию ВКЭ недостаточно обоснованной [2, 12]. Кроме того, в течение последних пяти лет база данных GenBank значительно пополнилась новыми полноразмерными последовательностями ВКЭ, что сделало картину генетического разнообразия ВКЭ еще более интересной и сложной. Так, анализ последовательностей двух иркутских изолятов (штаммы 886-84 и 178-79) свидетельствует, что их генетическая структура оригинальна, она представляет собой различные варианты «переплетений», характерных для генотипов 1, 2 и 3 [7].

Существование оригинальных вариантов ВКЭ с «мозаичным» геномом не укладывается ни в одну из существующих классификационных схем. На сегодняшний день не ясен механизм формирования таких штаммов, однако высказана гипотеза, согласно которой «мозаичность» геномов является резуль-

татом множественных рекомбинаций вирусов, относящихся к разным генотипам. Возможно, наличие рекомбинации является одной из причин, мешающих разобраться в родственных взаимоотношениях разных субтипов ВКЭ. Противоречивость существующих гипотез эволюции и филогеографии ВКЭ, наличие штаммов с «мозаичным» геномом, не укладывающихся в имеющиеся на настоящий момент гипотезы филогении, свидетельствует об актуальности продолжения исследований в этом направлении.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление особенностей генетической структуры и получение эколого-географической характеристики мест и источников изоляции штаммов «группы 886».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы 13 штаммов ВКЭ из коллекции ФГБУ «Научный Центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН. Информация об исследованных штаммах приведена в таблице 1.

Аmplификацию осуществляли с праймерами, соответствующими фрагментам 5'-некодирующей области и генам С-ргМ-Е-NS1, либо фрагменту гена Е, либо фрагментам генов Е и NS1, синтезированными в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Одно- и двухраундовую ПЦР проводили с использованием данных олигонуклеотидов в качестве праймеров в соответствии с рекомендациями производителя («Биосан», г. Новосибирск).

Определение нуклеотидных последовательностей продуктов ПЦР выполнялось с помощью наборов BigDye Terminators Cycle Sequencing Kit v.3.1 (Applied Biosystems, США) с применением автоматического анализатора ДНК модели ABI 310 (Applied Biosystems, США) в Центре секвенирования ДНК СО РАН, г. Новосибирск. Анализ полученных последовательностей

осуществляли с помощью программы MEGA 5.0 [15]. Для сравнения использовали последовательности фрагментов генома штаммов ВКЭ, относящихся к различным генетическим типам, из базы данных GenBank. Поиск гомологии полученных нуклеотидных последовательностей с уже известными последовательностями фрагментов геномов ВКЭ проводили с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

Определение нуклеотидных последовательностей генома штамма 886-84 и фрагментов генома штаммов 606-90 и 608-90 проведено Л.С. Карань и соавт. на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые уникальное положение штамма 886-84 было обнаружено в ходе изучения его серологических свойств. А.Г. Трухина предположила, что этот штамм занимает промежуточное положение между двумя серотипами – Дальневосточным и Восточно-Сибирским и проявляет свойства обоих серотипов [8].

Затем, штамм 886-84 был описан как представитель независимого генотипа в соответствии с критериями, разработанными после сравнения уровня различий 29 штаммов, выделенных на разных территориях ареала ВКЭ [7]. В этом исследовании фрагмент гена белка Е (позиции 567-727 н.) был использован в качестве модели. Было установлено, что в аминокислотной последовательности этого фрагмента штамм 886-84 имеет Leu в положении 206 как генотип 3 и Asp в положении 234, как генотипы 1 и 2 [4].

Сравнение полной последовательности генома штамма 886-84 (EF469662) с последовательностями ВКЭ, доступными в GenBank показало, что он образует самостоятельную ветвь и не кластеризуется со штаммами трех основных генотипов (рис. 1). Следует отметить, что уровень нуклеотидных и аминокислотных замен был близок к границе межвидовых различий [7]. Например, уровень нуклеотидных замен

Таблица 1
Информация о штаммах ВКЭ «группы 886», изолированных на территории Восточной Сибири

№ штамма	Год изоляции	Источник изоляции	Место сбора материала
886-84	1984	<i>Myodes (Clethrionomys) rutilus</i>	Иркутская область, Эхирит-Булагатский район
711-84	1984	<i>Myodes rufocanus</i>	Республика Бурятия, Баргузинский район
740-84	1984	<i>Myodes rufocanus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
712-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район
780-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
617-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
636-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
608-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
606-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
691-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
418-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район
733-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район
742-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикойский район

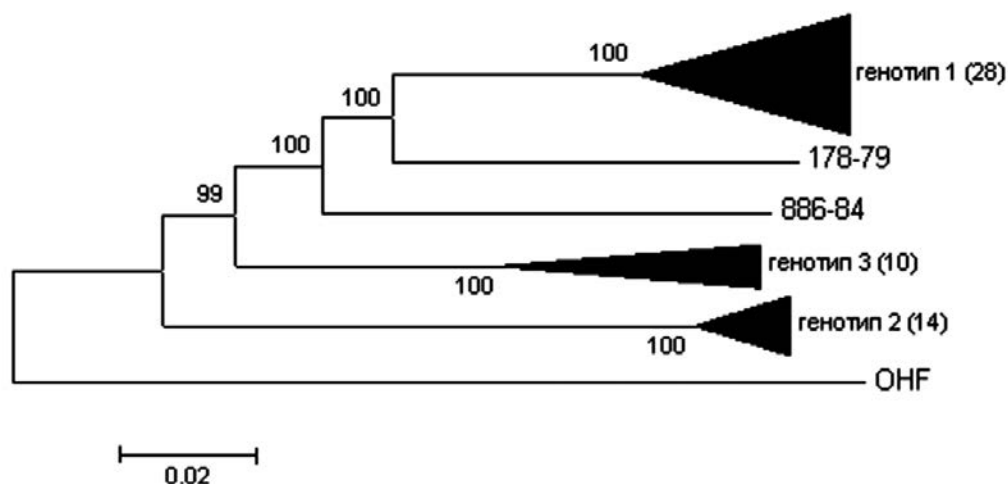


Рис 1. Филогенетическое дерево, демонстрирующее уровень филогенетического сходства между 54 последовательностями кодирующего полипротеин региона (10242 н.о.) ВКЭ. Кластер генотипа 1 – Софийн [13], AB022703, AB001026, DQ989336, AY182009, AY217093, JF316707, JF316708, FJ997899, EU816450-EU816455, AY169390, FJ906622, GQ228395, FJ402885, FJ402886, DQ862460, GU121642, HQ201303, HQ901367, HQ901366, HM859894, HM859895, JN003205; кластер генотипа 2- TEU27495, TEU27491, TEU39292, AF091010, EU106868, DQ401140, GV266392, HM535610, HM535611, HM120875, GU183379-GU183381, GU183383; кластер генотипа 3 – L40361, AF527415, DQ486861, FJ968751, JN003206-JN003209, GU183382, GU183384. ОНФ – вирус Омской геморрагической лихорадки.

между штаммом 886-84 и штаммами генотипов 1, 2 и 3 составил 12,5 %, 15,6 % и 13,7 % соответственно. В то время как уровень замен между генотипами 1 и 2 достигал 16,4 %, генотипами 2 и 3 – 15,3 %. Аналогичная картина наблюдалась и при анализе аминокислотных замен.

Анализ полной аминокислотной последовательности полипротеина штамма 886-84 подтвердил, что это уникальная «смесь» последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3. Например, в подборке из 22 позиций, которые четко дифференцировали все известные штаммы ВКЭ на три генотипа, в аминокислотной последовательности полипротеина штамма 886-84 были найдены уникальные аминокислоты: аланин (А) в положении С-108, серин (S) – NS2A-127 и глицин (G) – NS3-258) или чередование с аминокислотами, типичных для основных генотипов ВКЭ [3] (рис. 2).

В полипротеине штамма 886-84 были обнаружены тридцать уникальных замен, которые, вероятно,

могут быть генотип-специфическими для членов «группы 886». Однако, поскольку изученный фрагмент полипротеина штаммов «группы 886» имел длину 1066 а.о., генотип-специфичность была подтверждена только для 6 замен из 30.

В настоящее время, используя МНГК и метод секвенирования, мы обнаружили группу из 13 изолятов ВКЭ с высоко гомологичными штамму 886-84 генетическими структурами. Для восьми штаммов были определены последовательности фрагмента генома (1650 н.), кодирующего белки С, М, и фрагмент белка Е (номера доступа GenBank EF469662, EU878281-EU878283, JN936341, JN936347, JN936349-JN936350, JN936353-JN936355) (рис. 3). Гомология со штаммом 886-84 составила 98,2-99,8 %, а уровень различий между штаммами «группы 886» и представителями трех основных генотипов варьировал от 13,1 % со штаммом Софийн до 16,6 % со штаммом Найдорф.

Белок	С		Е		NS1			NS2A					NS3			NS4B			NS5			
№ а.о. по белку	3	108	206	317	54	141	285	100	127	174	175	225	126	258	376	21	28	96	18	297	671	832
Генотип 1	G	V/L/I	S	I/T	T	S/G	R	N	A	M/V	L	I/V	I	V	I/T	H	E	A/R	G	R	V/G	A/V/T
Генотип 2	K	I	V	A	S	Q	T	S	D/E	V	C	A	L/I	A	A	R/Q	S	T	N	E/A	L	M
Генотип 3	R	T	L	T	N	G	K	G/S	G	I/v	I/F	T	M/T	M/V/A	V	Q	G	S	S	G/R	I	T/A
178-79	R	V	S	T	T	S	K	N	G	M	L	T	I	V	V	Q	G	A	S	G	V	A
886-84	R	A	L	I	N	S	K	S	S	M	L	A	I	G	V	Q	G	A	S	G	V	A

Рис. 2. Отличия между штаммами вируса клещевого энцефалита разных генотипов в 22 позициях, выявленные путем сопоставления 54 полипротеиновых структур. Различия в 22 позициях, полученные путем сравнения 54 последовательностей полипротеина штаммов ВКЭ. Клетки, выделенные серым цветом, указывают аминокислотные остатки, соответствующие одному из 4 генотипов ВКЭ. Уникальные аминокислотные остатки штамма 884-86 выделены синим цветом.

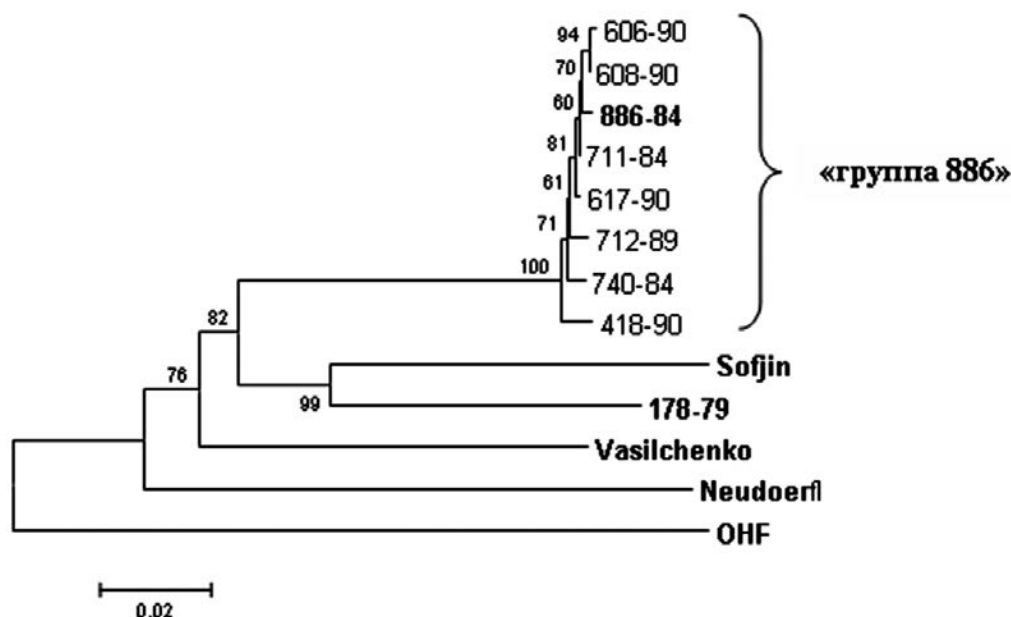


Рис. 3. Филогенетическое дерево (NJ, Kimura 2), построенное на основе анализа фрагмента генома ВКЭ, соответствующего генам С, М и части Е (1650 н.о.).

Одной из задач нашего исследования было получение эколого-географической характеристики мест изоляции штаммов «группы 886». Нами показано, что ВКЭ «группы 886» имеет собственный ареал (рис. 4).

Штаммы данного варианта ВКЭ были выделены из образцов, собранных в Иркутской области, Республике Бурятия и Забайкалье в 1984–1990 годах. Также недавно сообщалось о двух штаммах «группы 886», выделенных на территории национального парка «Алханай» в Дульдургинском районе Забайкальского края, из клеща *I. persulcatus* (1999) и одном штамме из *Myodes rutilus* (2010) [1]. Кроме того, случай менингоэнцефалита с летальным исходом, вызванный изолятом ВКЭ, с фрагментом последовательности генома, аналогичной последовательности штамма 886-84, был описан в Булганском аймаке в Монголии [11].

Общей особенностью вышеперечисленных территорий является то, что на каждой из них отмечается совмещение нескольких ландшафтных формаций, что обеспечивает большое разнообразие флоры и фауны. Так, для территории Эхирит-Булагатского района Иркутской области характерно сочетание таежных ландшафтов с участками перехода от лесостепных к степным ландшафтам. На территории района встречаются клещи четырех видов (*I. persulcatus*, *D. silvarum*, *D. nuttalli* и *H. concinna*), фауна природных очагов КЭ характеризуется оригинальным набором биоценологических группировок, свойственных таежным, подтаежным, лесостепным и степным ландшафтам.

Бичурский район Республики Бурятия представлен экосистемами горной тайги, а также подгорной и горно-котловинной, включающими подгорные степные ландшафты с участками сосновых лесов и остепненных лугов. Баргузинский район расположен в устье р. Баргузин, в пределах Баргузинской долины, которая лежит в горно-таежной зоне, а ее средняя

часть представляет собой остров степных и лесостепных ландшафтов в замкнутой межгорной котловине среди горно-таежных пространств. Красночикойский район Забайкальского края является восточным форпостом Южно-Сибирской горной ландшафтной области. Основные компоненты очаговой территории данной области сходны с имеющимися на юге Иркутской области и Республики Бурятия, где отмечается сочетание горнотаежного, лесостепного и степного ландшафтов. Для «Алханая» также характерно большое ландшафтное разнообразие. Здесь сочетаются степи, луга, леса, скалистые горы. Расположение национального парка на границе пояса бореальных лесов Евразии и степей Даурии имеет особое биосферное значение и обуславливает, в результате взаимопроникновения фаун и флор, значительное видовое разнообразие. Не является исключением и Булганский аймак Монголии, расположенный в бассейне реки Селенги, ландшафт которого характеризуется наличием лесостепных, степных и сухостепных зон и речных долин.

Значительный интерес представляет анализ источников изоляции данного оригинального варианта ВКЭ. Нами получены данные об экологической связи штаммов «группы 886» со всеми звеньями трансмиссивной цепи. Так, штаммы 712-89, 418-90, 606-90, 608-90, 617-90, 636-90, 691-90, 733-90 и 742-90 изолированы от клещей *I. persulcatus*, штаммы 711-84 и 740-84 – из мозга красно-серой полевки, штамм 886-84 – из мозга красной полевки.

Описанный в литературе летальный случай менингоэнцефалита в Монголии, вызванный штаммом, гомологичным штамму 886-84, свидетельствует в пользу возможного участия данного варианта ВКЭ в инфекционной патологии человека, а изоляция штаммов «группы 886» на протяжении длительного



Рис. 4. Ареал ВКЭ «группы 886».

периода времени (с 1983 по 2010 г.), подтверждает стабильность его циркуляции на территории Восточной Сибири. Таким образом, штаммы «группы 886» обладают всеми необходимыми характеристиками для их выделения в самостоятельный генотип ВКЭ.

Ранее мы предположили, что два штамма – 178-79 и 886-84, не вошедшие в состав трех основных генотипов ВКЭ и образовавшие собственные ветви на филогенетическом древе, могут быть представителями генотипов 4 и 5 [5, 6]. Предложенные данные являются подтверждением и развитием этой гипотезы и позволяют выделить в качестве нового генотипа 5 штаммы, обладающие комплексом свойств, присущим описанным в настоящей работе штаммам «группы 886» ВКЭ.

ВЫВОДЫ

Получены новые данные об оригинальном варианте ВКЭ, циркулирующем на территории Восточной Сибири. Продемонстрирована уникальность генетической структуры штаммов ВКЭ «группы 886», которая представляет собой «переплетение» из аминокислотных последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3.

Показано, что данный вариант ВКЭ может рассматриваться как самостоятельный генотип 5 ВКЭ (высокий уровень генетических отличий от других генотипов – более 12 %, наличие собственного ареала, экологическая связь со всеми звеньями трансмиссивной цепи, участие в инфекционной патологии человека, стабильность и длительность циркуляции в природе).

Для мест изоляции штаммов «группы 886» характерно совмещение нескольких ландшафтных формаций, значительное разнообразие флоры и фауны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андаев Е.И., Сидорова Е.А., Борисова Т.И. и др. Клещевой энцефалит в Забайкальском крае и молекулярно-биологическая характеристика возбудителя // Национальные приоритеты России (Специальный выпуск). – 2011. – № 2 (5). – С. 148–150.
2. Демина Т.В., Джигоев Ю.П., Верховина М.М. и др. Генетическая вариативность и генотипирование вируса клещевого энцефалита с помощью дезоксирибонуклеотидных зондов // Вопр. вирусол. – 2009. – № 3. – С. 33–42.
3. Демина Т.В., Джигоев Ю.П., Козлова И.В. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования // Вопр. вирусол. – 2012. – № 4. – С. 12–19.
4. Злобин В.И., Беликов С.И., Джигоев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита / Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН. – 2003. – 272 с.
5. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И. и др. Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа гомологии фрагмента гена белка оболочки // Вопр. вирусол. – 2001. – № 1. – С. 16–21.
6. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В. и др. Анализ генетической вариативности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки Е // Вопр. вирусол. – 2001. – № 1. – С. 2–16.
7. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г. и др. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 34–40.
8. Трухина А.Г. Особенности циркуляции возбудителя КЭ в зоне распространения двух серотипов

вируса на территории Прибайкалья: дис. ... к.м.н. – Иркутск, 1989. – 176 с.

9. Ecker M., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // J. Gen. Virol. – 1999. – Jan; 80 (Pt 1).

10. Heinz F.X., Collet M.S., Purcell R.H. et al. Family Flaviviridae / Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: 7 report of the International committee of taxonomy of viruses. – San Diego, 2000. – P. 1217–1225.

11. Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Unursaikhan U. et al. Characterization of tick borne encephalitis virus that caused the lethal meningoencephalitis human in Mongolia / Inter. Conference Zoonotic Infections Disease and Tourism. – Ulaanbaatar, 2009. – P. 88–93.

12. Loktev V.B., Ternovoi V.A., Netesov S.V. Molecular genetic characteristics of tick-borne encephalitis virus // Vopr Virusol. – 2007. – Sep-Oct; 52 (5).

13. Pletnev A.G., Yamshikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // Virology. – 1990. – V. 174. – P. 250–263.

14. Subbotina E.L., Loktev V.B. Molecular evolution of the tick-borne encephalitis and Powassan viruses. // Mol Biol. – 2012. – Jan-Feb, 46 (1). – P. 82–92.

15. Tamura K., Peterson D., Peterson N. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods // Molecular Biology and Evolution. – 2011. – Vol. 28 (10). – P. 2731–2739.

Сведения об авторах

Парамонов Алексей Игоревич – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952)33-39-51), e-mail: paramonov_a.i@mail.ru)

Козлова Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-39-51).

Верхозина Марина Михайловна – кандидат биологических наук, биолог микробиологической лаборатории вирусологического отделения ПЦР-лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (тел. (3952) 23-41-97).

Джигоев Юрий Павлович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. (3952) 33-39-51).

Демина Татьяна Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ЦЛД («Мечников») ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (e-mail: demina2006@mail.ru)

Дорощенко Елена Константиновна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. 8 (3952) 33-39-51).

Лисак Оксана Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. 8 (3952)33-39-51).

Федулина Ольга Олеговна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и генетической диагностики ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 3; тел. 8 (3952)33-39-51).