

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ПЕРВИЧНЫХ ДОНОРОВ В Г. АСТАНА, КАЗАХСТАН

Ю.В. Останкова¹, А.В. Семенов^{1,2,3}, Ж.К. Буркитбаев⁴, Т.Н. Савчук⁴,
Арег А. Тотолян^{1,2}

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Научно-производственный центр трансфузиологии, Астана, Казахстан

Резюме. Широкая распространенность одного из гепатотропных вирусов, вируса гепатита В (ВГВ), остается серьезнейшей проблемой мирового здравоохранения. Так как ВГВ передается при контакте с кровью или иными жидкостями организма инфицированного человека, безопасность крови является одним из главных вопросов здравоохранения в регионах с высоким уровнем распространенности вируса. Наблюдаемая в последние годы тенденция к смещению распространенности тех или иных генотипов ВГВ в различных географических ареалах за счет иммиграции из регионов мира с высокой частотой встречаемости гепатотропных вирусов, заставляет врачей и эпидемиологов обращать пристальное внимание на эпидемиологическую ситуацию в соседних странах. Целью нашей работы было изучение особенностей генетической структуры ВГВ у первичных доноров в г. Астана, Казахстан. Обследовано 30 образцов плазмы донорской крови с впервые выявленным вирусным гепатитом В (HBsAg+) из г. Астана. ДНК ВГВ была обнаружена в 27 образцах из представленных 30. На основании филогенетического анализа 27 изолятов показано, что в обследованной группе был выявлен преимущественно генотип D, являющийся наиболее распространенным генотипом ВГВ в Центральной Азии. При этом преобладал ВГВ субтипа D1 (85,2%) по сравнению с ВГВ субтипа D2 (3,7%) и субтипа D3 (7,4%), в одном образце был выявлен ВГВ генотипа А субтипа А1 (3,7%). Высокое сходство выявленных изолятов с ранее описанными в Иране, Судане, Монголии, Тунисе позволяет предположить многочисленные независимые, возможно обоюдные, завозы вируса в страну, в том числе в ходе крупных миграционных волн, несмотря на наличие изолятов, свидетельствующих о независимой гомологичной эволюции ВГВ в регионе. Впервые обнаруженный на территории Казахстана ВГВ субтипа А1, нехарактерного для данного региона, а также субтипы D2 и D3, имеющие высокое сходство нуклеотидных последовательностей с ВГВ в РФ, свидетельствуют о случаях завоза вируса из других стран. Выявление особенностей распространения и роль «завозных» генотипов ВГВ в циркуляции вируса могут иметь существенное значение для регионов, где распространенность гепатотропных вирусов высока, а структура генома и пути их распространения недостаточно изучены.

Ключевые слова: гепатит В, молекулярная эпидемиология, секвенирование, доноры крови, безопасность крови, HBsAg-положительные доноры, Казахстан.

Адрес для переписки:

Останкова Юлия Владимировна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 (812) 233-20-92 (служебн).
E-mail: shenna1@yandex.ru

Contacts:

Julia V. Ostankova
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 233-20-92 (office).
E-mail: shenna1@yandex.ru

Библиографическое описание:

Останкова Ю.В., Семенов А.В., Буркитбаев Ж.К., Савчук Т.Н.,
Тотолян Арег А. Генетические варианты вируса гепатита В у первичных
доноров в г. Астана, Казахстан // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 4.
С. 359–366. doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-359-365

Citation:

Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Burkitbayev Z.K., Savchuk T.N.,
Totolian Areg A. Genetic variants of hepatitis B virus in primary donors
in Astana, Kazakhstan // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 359–366.
doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-359-365

GENETIC VARIANTS OF HEPATITIS B VIRUS IN PRIMARY DONORS IN ASTANA, KAZAKHSTANOstankova Yu.V.^a, Semenov A.V.^{a,b,c}, Burkitbayev Z.K.^d, Savchuk T.N.^d, Totolian Areg A.^{a,b}^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation^b Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation^c North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation^d Research-Production Center of Transfusiology, Astana, Kazakhstan

Abstract. The prevalence of one of the hepatotropic virus, hepatitis B virus (HBV) remains a serious global health problem. Since hepatitis B is transmitted through contact with blood or other fluids of an infected person, blood safety is one of the major public health issues in regions with high virus prevalence. Observed in recent years the trend to a shift in the prevalence of various genotypes of HBV in different geographical areas due to immigration from regions of the world with a high incidence of hepatotropic viruses, makes doctors and epidemiologists to pay close attention to the epidemiological situation in neighboring countries. The aim of our work was to study the characteristics of the genetic structure of the HBV in primary donors in Astana, Kazakhstan. A total of 30 blood plasma samples from newly diagnosed hepatitis B (HBsAg+) of Astana. HBV DNA was detected in 27 samples out of 30. Based on the phylogenetic analysis of the isolates showed that among patients examined HBV identified mainly D genotype, which is the most common genotype of HBV in Central Asia. Thus HBV subtype predominant D1 (85,2%) compared to the HBV subtype D2 (3,7%) and subtype D3 (7,4%), in a single sample was detected HBV genotypes A subtype A1. High similarities identified isolates previously described in Iran, Sudan, Mongolia, Tunisia suggest numerous independent, perhaps mutual, the importation of the virus in the country, including in the major migration waves. First detected at the territory of Kazakhstan HBV subtype A1, uncharacteristic for the region, as well as subtypes D2 and D3, which have a high similarity with the nucleotide sequences of HBV in Russia, show cases of importation of the virus from other countries. Identification of the propagation and the role of «imported» genotypes of HBV virus in circulation may be essential for regions where the prevalence of hepatotropic viruses is high, and the genome structure and the way of their distribution sufficiently studied.

Key words: hepatitis B, molecular epidemiology, DNA HBV, blood donors, blood safety, HBsAg-positive donor, Kazakhstan.

Введение

Широкая распространенность одного из гепатотропных вирусов, вируса гепатита В (ВГВ), остается серьезнейшей проблемой мирового здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, количество инфицированных вирусом гепатита В в мире составляет почти 2 млрд человек. При этом хронический вирусный гепатит В (ХВГВ), являющийся одной из причин таких тяжелых заболеваний печени как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, развивается более чем у 240 млн человек [21]. Различные регионы мира демонстрируют высокую распространенность ВГВ (> 8%) — страны Африки и Азии, и низкую распространенность вирус (< 2%) — страны Европы и Северной Америки. Наиболее широко вирус распространен в странах Азии, Африки, Южной Европы и Латинской Америки.

Инфицирование ВГВ в зрелом возрасте приводит к развитию хронического гепатита менее чем в 5% случаев, однако при инфицировании в детском возрасте вероятность хронизации возрастает, достигая 25–50% случаев при заражении до 6 лет и 90% случаев при инфицировании в пре- и неонатальном периоде.

Клинические проявления ХВГВ многообразны и зависят от многих факторов, в том числе от биологических свойств вируса, длительности заболевания, уровня вирусной нагрузки, мутаций вируса, экологических и генетических факторов. ВГВ свойственна высокая степень

генетической гетерогенности, приводящая к тому, что в настоящий момент ВГВ подразделяют на десять генотипов, отличающихся друг от друга по составу нуклеотидных последовательностей более чем на 8% и на 34 субтипа, отличающихся на 4–7,5% и распространенных в различных географических регионах мира.

Так как ВГВ передается при контакте с кровью или иными жидкостями организма инфицированного человека, безопасность крови является одним из главных вопросов здравоохранения в регионах с высоким уровнем распространенности вируса. Несмотря на постоянное усиление мер по повышению безопасности переливания компонентов и продуктов крови, появление инфекционных агентов, которые могут быть переданы при трансфузиологических манипуляциях, остается серьезной проблемой для трансфузионной медицины, так как в настоящее время нет универсального способа, который может применяться ко всем компонентам крови и быть одинаково эффективным против всех вирусов.

Согласно литературным данным, существует целый ряд обстоятельств, по которым больные ХВГВ могут не знать о своем заболевании и становиться донорами крови и ее компонентов. Так, к обстоятельствам общественного здравоохранения, относят низкий уровень контроля за обеззараживанием инструментов в частных косметологических и стоматологических салонах и кабинетах, а также отсутствие доступа

к медицинскому обслуживанию и специфической медицинской помощи в некоторых регионах, а к индивидуальным обстоятельствам — низкую информированность, общее хорошее самочувствие пациентов [16]. Еще два значимых индивидуальных фактора — недоверие к медицине и страх инвазивных вмешательств также имеют место, но не характерны для доноров крови. Кроме того, нередки случаи, когда для донорства крови в медицинские центры приходят люди, знающие или подозревающие о своем инфекционном статусе, например, для получения бесплатного обследования [7, 12].

Хотя введение в клиническую практику эффективной вакцины против ВГВ значительно снизило циркуляцию вируса, наблюдаемая в последние годы тенденция к смещению распространности тех или иных генотипов ВГВ в различных географических ареалах за счет иммиграции из регионов мира с высокой частотой встречаемости гепатотропных вирусов, заставляет врачей и эпидемиологов обращать пристальное внимание на эпидемиологическую ситуацию в соседних странах [9]. Особенно актуальным это становится в свете активной «трудовой миграции» в другие государства и, в том числе, в Российскую Федерацию жителей стран Средней Азии, вошедших в десятку стран с наибольшей смертностью от цирроза, вызванного вирусными гепатитами [15]. И здесь снова необходимо вернуться к «низкой информированности населения» как к одному из уже упоминавшихся выше факторов, способствующих распространению вируса. В большинстве случаев трудовые мигранты из Средней Азии не знают о своих заболеваниях и избегают медицинского обследования на социально значимые инфекции, так как опасаются депортации, причем более 46,4% приезжих вообще не слышали о ВГВ [1].

Несмотря на то, что уже многие годы ведутся исследовательские работы по генотипированию гепатотропных вирусов на территории РФ и в сопредельных государствах, все еще нет полного генотипического картирования изолятов ВГВ, выделяемых на территории СНГ и стран бывшего СССР.

Целью нашей работы было изучение особенностей генетической структуры ВГВ у первичных доноров в г. Астана, Казахстан.

Материалы и методы

В работе были использованы образцы плазмы донорской крови 30 больных с впервые выявленным вирусным гепатитом В (положительный результат обследования на наличие поверхностного антигена ВГВ, HBsAg) без коинфекций с вирусом иммунодефицита челове-

ка (ВИЧ) и вирусом гепатита С (ВГС), полученные в 2012 г. от жителей Казахстана, г. Астана. Образец крови от каждой донации обследовали на маркеры четырех гемотрансмиссивных инфекций: ВИЧ (антиген р24 ВИЧ-1 и антитела к ВИЧ-1/2), ВГВ (поверхностный антиген ВГВ, HBsAg), ВГС (антитела к ВГС); сифилис (антитела класса М и G к бледной трепонеме). Первично реактивные образцы тестировали повторно в двух постановках тем же методом, подтверждающее исследование инфекции при HBsAg+ выполняли с использованием диагностикума «Вектогеп В-HBsAg» [5].

Исследование было одобрено комитетом по этике ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для первичного выявления ВГВ из плазмы крови выделяли нуклеиновые кислоты (НК) с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва). Для всех образцов проводили предварительное концентрирование вируса ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 ч при 24 000g, +4°C.

Для ПЦР с последующим секвенированием использовали перекрывающиеся пары праймеров, совместно фланкирующие фрагмент протяженностью 1475 пар оснований (п.о.), включающий рекомендованный для генотипирования ВГВ регион Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 п.о., область 2848–3182...1–835 нт, согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту Mart-B47 (HE974377.1) [10].

Для ПЦР в общем виде использовали следующий состав амплификационной смеси: 15 пМ каждого олигопраймера, 1,0 мМ каждого нуклеозидтрифосфата, 6,7 мМ MgCl₂, 1 ед. рекомбинантной Taq ДНК-полимеразы (Fermentas), буфер для Taq ДНК-полимеразы (750 мМ Трис-HCl, (pH 8,8), 200 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,1% (v/v) твин 20), 10% DMSO, 1 мкг матрицы, вода без нуклеаз до конечного объема 25 мкл. Амплификацию в общем виде проводили при следующих условиях: после денатурации при 95°C в течение 5 мин устанавливали 30–40 циклов амплификации в режиме: 95°C — 20–40 с, 55–65°C — 20–30 с, 72°C — 30–90 с; затем финальная элонгация при 72°C — 5 мин. Качество ПЦР определяли визуально в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1 x TBE), окрашенном бромистым этидием.

Для амплификации, секвенирования и детекции продукта использовали специфические праймеры (Синтол, Россия), последовательность которых брали из литературных источников, а также подбирали с помощью программы NCBI/Primer-BLAST согласно общепринятым рекомендациям.

Секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору GenomeLabTMDTCS — Quick Start Kit (Beckman Coulter Inc., США), в трех повторях, на прямых и обратных праймерах. Реакционная смесь для секвенирующей реакции включала: DTCS Quick Start Master Mix (8 мкл), прямой или обратный праймер (1,6 мкМ), очищенный продукт амплификации (объем зависел от концентрации), воду до конечного объема 20 мкл. Постановку реакции осуществляли на термоциклере BIO-RAD CFX384 в режиме: 25 циклов амплификации 96°C — 20 с; 50°C — 20 с; 60°C — 4 мин.

Продукты первичной амплификации и секвенирующей реакции очищали по следующей методике: смесь из 2 мкл 3М ацетата натрия, 2 мкл 0,125М EDTA и 1 мкл гликогена вносили в 20 мкл продукта амплификации и инкубировали при комнатной температуре в присутствии охлажденного 96% этилового спирта 15 мин. Центрифугировали при 14 000 об./мин, 4°C, 15 мин. Супернатант удаляли и дважды промывали осадок охлажденным 70% этиловым спиртом, повторяя процедуру центрифугирования на холоду. Промытый осадок сушили.

Для контроля качества очищения продуктов амплификации осадок растворяли в 30 мкл воды и проводили оценку в 1,5% агарозном геле с добавлением раствора бромистого этидия (0,5 мкг/мл), визуализировали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе. Очищенный фрагмент достаточной концентрации использовали для постановки секвенирующих реакций.

Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок растворяли в SLS-буфере, содержащем формамид, и помещали в генетический анализатор GenomeLab GXp (Beckman Coulter).

Первичный анализ полученных в ходе секвенирования фрагментов проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA, версия 5, используя алгоритм ClustalW [11]. Поскольку для всех выбранных для секвенирования регионов вирусных гепатитов показана высокая скорость эволюции, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа рассматривали расстояния между последовательностями методом присоединения соседей, позволяющим оптимизировать дерево в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции» (Neighbor-joining), для оценки достоверности построенных деревьев проведен бутстреп (bootstrap) анализ для 500 повторов [18].

Результаты и обсуждение

Ранее было показано, что в 2012 г. в г. Астана были обследованы 28 248 доноров, сделавших 41 990 донаций крови и ее компонентов, повторные доноры выполнили 24 378 донаций, средняя частота донаций составила 2,29 раза в год. При этом HBsAg+ выявлен у 383 первичных и 36 повторных доноров [5]. Таким образом, представленные в нашей работе 30 пациентов с HBsAg+ составили 7,2% от общего количества доноров крови с выявленным поверхностным антигеном ВГВ в 2012 г. в г. Астана, что говорит о репрезентативности выборки.

ДНК ВГВ была обнаружена в 27 образцах из представленных 30. Для всех выявленных образцов была получена нуклеотидная последовательность Pre-S1/Pre-S2/S региона удовлетворительного качества, пригодная для дальнейшего анализа. Для всех образцов были определены генотип и субтип вируса. На основании филогенетического анализа 27 изолятов показано, что в обследованной группе был выявлен преимущественно генотип D, являющийся наиболее распространенным генотипом ВГВ в Центральной Азии. При этом преобладал ВГВ субтипа D1 (85,2%) по сравнению с ВГВ субтипа D2 (3,7%) и субтипа D3 (7,4%), в одном образце был выявлен ВГВ генотипа А субтипа А1 (3,7%) (рис.).

Несмотря на то, что, согласно литературным данным, в Средней Азии ранее выявляли также генотипы А и С, а не только ВГВ генотипа D, распространенность генотипов ВГВ в отдельных странах и регионах этого ареала недостаточно изучена. Генотипирование и глубокое субтипирование изолятов ВГВ в Казахстане проведено впервые в данной работе.

В представленной группе преобладают мужчины по сравнению с женщинами (81,48 и 18,52% соответственно), несмотря на активное участие женщин Казахстана в донорских программах, лишь немногим меньше, чем участие мужчин. Следует также отметить, что только у мужчин обнаружен ВГВ субтипов D2, D3, А1, что, по всей видимости, может быть связано с культурными традициями Казахстана и меньшей мобильностью женщин по сравнению с мужчинами.

Все пациенты обследованной группы проживали в г. Астана, в связи с чем выявленное нами разнообразие субтипов ВГВ свидетельствует об отсутствии связи генотипа вируса и данного географического региона Казахстана.

Известно, что на большей части территории бывшего СССР и в странах Балтийского региона преобладает ВГВ субтипа D2, показаны субтипы А2 и D3 [20], в то время как для стран Средней Азии распределение субтипов ВГВ смещается в сторону преобладания субтипа D1.

Так, ранее мы показывали высокую распространенность ВГВ субтипа D1 в соседствующих с Казахстаном Узбекистане и Кыргызстане, где частота встречаемости данного субтипа составила 84,38 и 73,34% соответственно, в то время как распространенность субтипа D2 не превышала 3,5% [2, 4]. Таким образом, высокая встречаемость субтипа D1 и, фактически, единственный случай выявления ВГВ субтипа D2 полностью соответствуют ранее полученным нами данным по молекулярно-генетической характеристике ВГВ в Средней Азии.

Как известно для ВГВ описаны как половой, так и парентеральный пути передачи, в том числе с половым путем связывают ВГВ субтипа D1, а для субтипа D3 показано преимущественное распространение с инъекционными наркотиками [19]. Однако, в связи с тем, что все пациенты обследованной нами группы являются донорами крови, вероятнее всего, все они были инфицированы половым путем. Преимущественное распространение в группе генотипа D связано, по всей видимости, с горизонтальным путем передачи вируса и отсутствием прививок против ВГВ у данных пациентов, так как описано разделение путей передачи вируса и его генотипов после введения вакцинации в Средней Азии, в том числе с горизонтальным распространением ВГВ генотипа D у не привитых людей [6].

Согласно представленной дендрограмме, выделяются три кластера происхождения вируса генотипа D.

При анализе последовательностей общей группы изолятов субтипа D1, выявленных в нашей работе и характерных для Средней Азии, процент идентичности нуклеотидной последовательности составил $98,5 \pm 0,7\%$. При сравнительном филогенетическом анализе изолятов ВГВ субтипа D1, и изолятов, представленных в международной базе данных GenBank, становится очевидным, что среди изолятов D1 происходит разделение на подгруппы. Процент идентичности был выше, а количество нуклеотидных модификаций меньше при изолированной оценке идентичности подкластеров D1. При этом ВГВ субгенотипа D1, очевидно имеет несколько независимых источников инфицирования. Так, выделяются подкластеры изолятов, имеющих высокое сходство с ВГВ, ранее описанном в Иране, Судане, Монголии, Тунисе. Высокое сходство изолятов с описанными в международной базе данных образцами из разных стран является, по всей видимости, подтверждением многочисленных независимых завозов вируса в страну, в том числе в ходе крупных миграционных волн. Однако также обнаруживаются небольшие подкластеры, имеющие значительно меньшее сходство с ранее депонированными в базу данных изолятами, что,

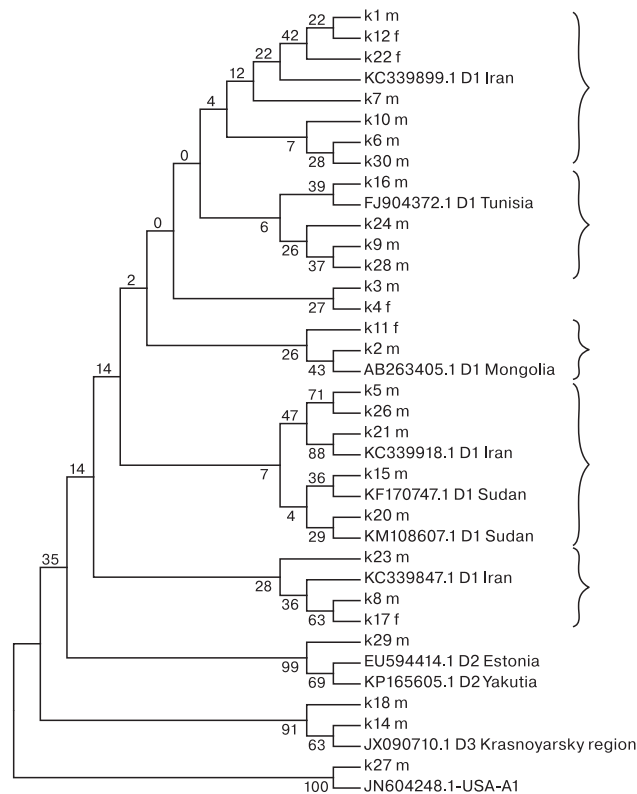


Рисунок. Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВГВ, выделенных от пациентов из Казахстана, в сравнении с изолятами, представленными в международной базе данных GenBank

вероятно, свидетельствует о независимой гомологичной эволюции ВГВ в регионе.

Единственный обнаруженный в группе изолятов ВГВ субтипа D2 был получен от пациента восточно-европейского происхождения, то есть из региона с высокой встречаемостью именно этого субтипа вируса. Как и в ранее описанных нами единичных случаях выявления ВГВ D2 в Средней Азии, учитывая высокие частоты распространяемости гепатотропных вирусов в ходе миграций, мы, вероятно, имеем дело с завозом штамма с европейской части территории бывшего СССР, а также не можем исключить возможность «опосредованного» завоза. Подтверждает наше предположение тот факт, что ранее схожие изоляты были описаны в Эстонии, а также обнаружены нами в Якутии [3].

Несмотря на низкую вероятность употребления инъекционных наркотических веществ представленными в группе пациентами, высокое сходство нуклеотидных последовательностей двух обнаруженных изолятов ВГВ субтипа D3, составившее более 99%, не позволяет нам полностью игнорировать возможность существования данного пути передачи в случае сокрытия его потенциальными донорами. Однако также мы не можем исключить и иные пути

передачи вируса. Следует отметить, что ВГВ с высокой схожестью нуклеотидных последовательностей с подобными D3-изолятами ранее обнаруживали в разных странах мира, в том числе в Бразилии и в различных регионах РФ.

Данные, полученные в настоящем исследовании, могут помочь в понимании филогенеза и путей распространения ВГВ генотипа D, в той или иной степени встречающегося во всем мире, но чье происхождение все еще обсуждается. Несмотря на предположительно изначальное возникновение ВГВ из Африки, именно Центральную Азию некоторые исследователи считают наиболее вероятным регионом происхождения общего предка ВГВ субтипов D1-D3 [22].

Обращает на себя внимание изолят ВГВ субтипа A1, являющегося доминирующим субтипом на африканском континенте, при этом распространение данного субтипа за пределами Африки связывают с историческими миграционными волнами в IX–XIX вв. в Индию и Латинскую Америку [13]. Широкое распространение ВГВ субтипа A1 описано также в Бразилии, что, по всей видимости, является следствием более поздней «миграционной» волны, так как является преимущественно у чернокожих и мулатов [8], подтверждая предположение о завозе вируса с пленниками, вывезенными из Юго-Восточной Африки в середине XIX в. [14].

Для обнаруженного нами ВГВ субтипа A1 наиболее близким по нуклеотидной последовательности штаммом, представленным в между-

народной базе данных GenBank, оказался изолят JN604248.1, выявленный среди первичных доноров на северо-востоке США [17]. По всей видимости, ВГВ субтипа A1, как и изолят ВГВ субтипа D2, представляет собой «случайный» завоз вируса на территорию республики и требует более пристального внимания.

Заключение

Характер частоты распределения генотипов ВГВ в Республике Казахстан сходен с частотой распределения генотипов ВГВ, описанной для Средней Азии в целом. Так, остается общим преобладание ВГВ субтипа D1, подтверждается предположение о независимых заносах вируса в регион. Впервые обнаружен на территории Казахстана ВГВ субтипа A1, нехарактерного для данного региона, а также вирусы субтипов D2 и D3, имеющие высокое сходство нуклеотидных последовательностей с ВГВ в РФ, что свидетельствует о случаях завоза вируса из других стран. В связи с вышесказанным считаем необходимым предлагать возвращающимся в регион «трудовым мигрантам» и туристам пройти диагностику на ВГВ.

Выявление особенностей распространения и роль «завозных» генотипов ВГВ в циркуляции вируса могут иметь существенное значение для регионов, где распространенность гепатотропных вирусов высока, а структура генома и пути их распространения недостаточно изучены.

Список литературы/References

1. Иванова Л.Ю. Информированность трудовых мигрантов из разных регионов об опасных инфекционных заболеваниях: ВИЧ, ИППП, туберкулез, гепатит (на материалах опроса иностранных работников в Санкт-Петербурге // Социальные аспекты здоровья населения. № 4. 2015. [Ivanova L.Yu. Awareness of labor migrants from different regions about dangerous infectious diseases: HIV, STIS, tuberculosis, hepatitis (based on survey of foreign workers in St. Petersburg). *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Public Health*, no. 4, 2015. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/702/30/lang,ru> (In Russ.)]
2. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Файзуллаев Х.Н., Казакова Е.И., Козлов А.В., Мусабаев Э.И., Тотолян Арег А. Молекулярно-биологические маркеры гепатита В у пациентов с фиброзом/циррозом печени в Узбекистане // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. № 5. С. 34–43. [Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Faizullaev H.N., Kazakova E.I., Kozlov A.V., Musabaev E.I., Totolian Areg A. Molecular biological markers of hepatitis B in patients with liver fibrosis/cirrhosis in Uzbekistan. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2016, no. 5, pp. 34–43. (In Russ.)]
3. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Герасимова В.В., Бичурина М.А., Мукомолов С.Л., Козлов А.В., Тотолян А.А. К вопросу о молекулярной эпидемиологии гепатита В в Республике Саха (Якутия) // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 1. С. 57–65. [Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Gerasimova V.V., Bichurina M.A., Mukomolov S.L., Kozlov A.V., Totolian Areg A. To a question on the molecular epidemiology of hepatitis B in the Republic of Sakha (Yakutia). *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 57–65. (In Russ.)]
4. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Ногойбаева К.А., Касымбекова К.Т., Лаврентьева И.Н., Тобокалова С.Т., Тотолян Арег А. Особенности молекулярной эпидемиологии сочетанной инфекции ВГВ/ВГД в Кыргызстане // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 141–150. [Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Nogoibaeva K.A., Kasymbekova K.T., Lavrenteva I.N., Tobokalova S.T., Totolian Areg A. Molecular epidemiology features of HBV/HDV co-infection in Kyrgyzstan. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 141–150. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-141-150 (In Russ.)]
5. Скорикова С.В., Буркитбаев Ж.К., Савчук Т.Н., Жибурт Е.Б. Распространенность ВИЧ-, ВГС-, ВГВ-инфекций у доноров крови Астаны // Вопросы вирусологии. 2015. Т. 60 (1). С. 34–36. [Skorikova S.V., Burkitbayev J.C., Savchuk T.N., Zhiburt E.B. The prevalence of HIV-, HCV-, HBV-infection in blood donors in Astana. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2015, vol. 60 (1), pp. 34–36. (In Russ.)]
6. Avazova D., Kurbanov F., Tanaka Y., Sugiyama M., Radchenko I., Ruziev D., Musabaev E., Mizokami M. Hepatitis B virus transmission pattern and vaccination efficiency in Uzbekistan. *J. Med. Virol.*, 2008, vol. 80, iss. 2, pp. 217–224. doi: 10.1002/jmv.21035

7. Allain J.P. This article has been retracted: trends in the frequency of blood donors donating blood to be tested for HIV in Shiraz from 2004 to 2006. *Transfus. Med.*, 2010, vol. 20, p. 127.
8. Bertolini D.A., Gomes-Gouvea M.S., Guedes de Carvalho-Mello I.M., Saraceni C.P., Sitnik R., Grazziotin F.G., Laurino J.P., Fagundes N.J., Carrilho F.J., Pinho J.R. Hepatitis B virus genotypes from European origin explains the high endemicity found in some areas from southern Brazil. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12(6), pp. 1295–1304. doi: 10.1016/j.meegid.2012.04.009.
9. Bissinger A.L., Fehrl C., Werner C.R., Lauer U.M., Malek N.P., Berg C.P. Epidemiology and genotyping of patients with chronic hepatitis B: genotype shifting observed in patients from Central Europe. *Pol. J. Microbiol.*, 2015, vol. 64(1), pp. 15–21.
10. Brichler S., Lagathu G., Chekaraou M.A., Le Gal F., Edouard A., Dény P., Césaire R., Gordien E. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. *J. Gen. Virol.*, 2013, vol. 94 (pt. 10), pp. 2318–2329. doi: 10.1099/vir.0.055459-0
11. Higgins D.G., Bleasby A.J., Fuchs R. CLUSTAL V: improved software for multiple sequence alignment. *Comput. Appl. Biosci.*, 1992, vol. 8, pp. 189–191.
12. Kasraian L., Tavasoli A. Positivity of HIV, hepatitis B and hepatitis C in patients enrolled in a confidential self-exclusion system of blood donation: a cross-sectional analytical study. *Sao Paulo Med. J.*, 2010, vol. 128, pp. 320–323.
13. Kramvis A., Paraskevis D. Subgenotype A1 of HBV-tracing human migrations in and out of Africa. *Antivir. Ther.*, 2013, vol. 18 (3B), pp. 513–521. doi: 10.3851/IMP2657
14. Lago B.V., Mello F.C., Kramvis A., Niel C., Gomes S.A. Hepatitis B virus subgenotype A1: evolutionary relationships between Brazilian, African and Asian isolates. *PLoS One*, 2014, vol. 9, iss. 8, e105317. doi: 10.1371/journal.pone.0105317
15. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahrz S., Lozano R., Mokdad A.H., Stanaway J., Murray C.J., Naghavi M. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med.*, 2014, vol. 12, p. 145. doi: 10.1186/s12916-014-0145-y
16. Mössner B.K., Staugaard B., Jensen J., Lillevang S.T., Christensen P.B., Holm D.K. Dried blood spots, valid screening for viral hepatitis and human immunodeficiency virus in real-life. *World J. Gastroenterol.*, 2016, vol. 22, iss. 33, pp. 7604–7612. doi: 10.3748/wjg.v22.i33.7604
17. Rodríguez Lay L.A., Corredor M.B., Villalba M.C., Frómata S.S., Wong M.S., Valdes L., Samada M., Sausy A., Hübschen J.M., Muller C.P. Genetic diversity of the hepatitis B virus strains in Cuba: absence of West-African genotypes despite the Transatlantic Slave Trade. *PLoS One*, 2015, vol. 10, iss. 5, e0125052. doi: 10.1371/journal.pone.0125052
18. Saitou N., Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.*, 1987, vol. 4, pp. 406–425.
19. Stanojević B., Osiowy C., Schaefer S., Bojović K., Blagojević J., Nešić M., Yamashita S., Stamenković G. Molecular characterization and phylogenetic analysis of full-genome HBV subgenotype D3 sequences from Serbia. *Infect. Genet. Evol.*, 2011, vol. 11, iss. 6, pp. 1475–1480. doi: 10.1016/j.meegid.2011.05.004
20. Tallo T., Tefanova V., Priimagi L., Schmidt J., Katargina O., Michailov M., Mukomolov S., Magnius L., Norder H. D2: major subgenotype of hepatitis B virus in Russia and the Baltic region. *J. Gen. Virol.*, 2008, vol. 89, pp. 1829–1839. doi: 10.1099/vir.0.83660-0
21. WHO Prevention and control of viral hepatitis infection: frame work for global action 2012. *Geneva: WHO*, 2012.
22. Zehender G., Shkjezi R., Ebranati E., Gabanelli E., Abazaj Z., Tanzi E., Kraja D., Bino S., Ciccozzi M., Galli M. Reconstruction of the epidemic history of hepatitis B virus genotype D in Albania. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, pp. 291–298. doi: 10.1016/j.meegid.2011.11.009

Авторы:

Останкова Ю.В., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Семенов А.В., к.б.н., зав. лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; доцент кафедры иммунологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Буркитбаев Ж.К., к.м.н., директор Научно-производственного центра трансфузиологии, Астана, Республика Казахстан;
Савчук Т.Н., зав. отделением лабораторных исследований трансфузионных инфекций, РГП на ПХВ Научно-производственного центра трансфузиологии, Астана, Республика Казахстан;
Тотолян Арег А., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Ostankova Ju.V., Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Semenov A.V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Virology and Immunology HIV, St. Petersburg Pasteur Institute; Associate Professor, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;
Burkitbayev Z.K., PhD (Medicine), Director of Research-Production Center of Transfusiology, Astana, Kazakhstan Republic;
Savchuk T.N., Head of Department of Laboratory Studies of Transfusion Infections, Research-Production Center of Transfusiology, Astana, Kazakhstan Republic;
Totolian Areg A., RAS Full Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Immunology, Director of St. Petersburg Pasteur Institute; Head of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.