

О.В.Исаева¹, В.С.Кичатова¹, А.А.Карлсен¹, С.А.Солонин^{1,2},
П.Н.Дмитриев¹, К.К.Кюрегян¹, М.И.Михайлов¹

МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В МОСКОВСКОМ РЕГИОНЕ

¹Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова, ²НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва

Цель. Определить распространенность генотипов вируса гепатита С (ВГС), циркулирующих в Московском регионе на протяжении последних десяти лет. *Материалы и методы.* Определяли наличие РНК ВГС, генотип и субтип вируса в собранных в 2006 — 2014 гг. образцах сыворотки крови от 2847 лиц с наличием ВГС-инфекции, имевших и не имевших в анамнезе употребление инъекционных наркотиков. *Результаты.* На протяжении последних 10 лет основными субтипами, циркулирующими в популяции, остаются 1b и 3a. Произошло заметное снижение циркуляции субтипа 1a среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Рекомбинантная форма вируса гепатита RF1_2k/1b присутствует только среди данной группы риска и составляет 2% от общего количества субтипов как в 2007, так и в 2014 гг. В 2014 году выявлен генотип 4d, который не характерен для территории РФ. Среди ПИН в возрастных группах 20 — 29 и старше 40 лет доминирующим субтипом является 3a, в группе 30 — 39 лет основным — субтип 1b. Филогенетический анализ показал отсутствие определенных генетических вариантов субтипов 1b и 3a, характерных для ПИН, что свидетельствует о широкой циркуляции основных субтипов вируса во всей популяции инфицированных ВГС лиц. *Заключение.* Распределение основных генотипов/субтипов ВГС в общей популяции и среди ПИН в Москве остается стабильным на протяжении последних десяти лет.

Журн. микробиол., 2016, № 4, С. 35—42

Ключевые слова: вирус гепатита С, генотип, потребители инъекционных наркотиков

О.В.Исаева¹, В.С.Кичатова¹, А.А.Карлсен¹, С.А.Солонин^{1,2},
П.Н.Дмитриев¹, К.К.Кюрегян¹, М.И.Михайлов¹

MULTI-YEAR DYNAMICS OF SPREAD OF HEPATITIS C VIRUS GENOTYPES IN MOSCOW REGION

¹Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites, ²Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Aid, Moscow, Russia

Aim. Determine spread of hepatitis C virus genotypes, circulating in Moscow Region over the last decade. *Materials and methods.* The presence of HCV RNA, genotype and subtype of the virus were determined in blood sera samples obtained in 2006 — 2014 from 2847 individuals with the presence of HCV infection, who had or did not have injectable drug administration in anamnesis. *Results.* 1b and 3a remain the main subtypes, circulating in the population over the last decade. A notable reduction of 1a subtype circulation took place among injectable drug users (IDU). Recombinant form RF1_2k/1b of hepatitis virus is present only among this risk group and constitutes 2% of the overall amount of subtypes in both 2007 and 2014. Genotype 4d was detected in 2014, that is not typical for Russian Federation. Genotype 3a is dominant in IDU age groups of 20 — 29 and older than 40, and in the 30 — 39 group the main — subtype 1b. Phylogenetic analysis has shown the lack of certain genetic variants of subtypes 1b and 3a, characteristic for IDU, that gives evidence on a wide circulation of the main subtypes of the virus in the whole population of individuals, infected by HCV. *Conclusion.* Spread of main genotypes/subtypes of HCV in the overall population and among IDU in Moscow remains stable over the last decade.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 4, P. 35—42

Key words: hepatitis C virus, genotype, injectable drug users

ВВЕДЕНИЕ

Вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано 2 — 3% населения мира, а внутривенное употребление наркотиков является основной причиной распространения инфекции в промышленно развитых странах [15]. Китай, Россия, США и Бразилия — основные страны, где сосредоточены многочисленные популяции потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) [20]. В 77 странах мира проживают около 10 млн ПИН, инфицированных вирусом гепатита С. Из них в 12 странах процент таких больных составляет более 80 от общего числа инфицированных [13]. Популяция ПИН в настоящее время является основным звеном передачи гепатита С (ГС) и в Европе, представляя собой главный фактор риска для распространения острых и хронических случаев заболевания ГС (33,3 и 83,7%, соответственно) [6, 12]. В связи с этим, меняется и путь передачи инфекции, замещая ятрогенную передачу, которая была основной в течение десятилетий [7, 17]. Проблемы, связанные с распространением инфекции ГС, продолжающаяся передача вируса среди потребителей инъекционных наркотиков обуславливают необходимость более глубокого понимания эпидемиологии ВГС в этой группе риска [15]. За последнее десятилетие число зарегистрированных больных хроническим гепатитом С (ХГС) в Российской Федерации увеличилось вдвое, в 2014 году заболеваемость ХГС достигла 40,90/0000 [1].

Учитывая высокую частоту бессимптомного хронического носительства инфекции, значительное количество случаев заболевания остается невыявленным. В РФ предположительно проживают 1,5 — 3 млн больных хроническим гепатитом С [4]. Учитывая тот факт, что предотвращение распространения возбудителя является основным направлением борьбы с данным заболеванием, особую актуальность в современных условиях приобретают популяционные исследования, направленные на определение распространенности и генотипического разнообразия ВГС.

Современная классификация ВГС включает 11 генотипов и более 300 субтипов вируса, при этом постоянно появляются сообщения о выявлении новых вариантов вируса [18].

Генетическое разнообразие ВГС связывают с высокой частотой мутаций, накапливаемых в геноме, и другим фундаментальным механизмом изменчивости — рекомбинациями, происходящими между геномами вирусов различных генотипов/серотипов. Единственным в настоящее время устойчивым рекомбинантным вариантом ВГС является штамм RF1_2k/1b, наиболее часто выявляемый среди ПИН [5, 8]. Настоящее исследование посвящено выявлению различий в распространенности генотипов ВГС на протяжении последних 10 лет в Московском регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были исследованы образцы сыворотки крови от 2521 пациента с клинически подтвержденным хроническим гепатитом ХГС, наблюдавшихся в Гепатологическом центре Инфекционной больницы №1 г. Москва в 2007 — 2011 гг. (452 пациента в 2007 г., 481 пациент в 2008 г., 811 пациентов в 2009 г., 569 пациентов в 2010 г. и 208 пациентов в 2011 г.). Также исследовали образцы сыворотки крови ПИН, полученные в Московском областном центре СПИД (Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями) в 2006 — 2007 гг. (49 образцов), охарактеризованные по возрасту, наличию антител к вирусу гепатита С, уровню вирусной нагрузки, и образцы сыворотки крови анти-ВГС позитивных пациентов, получивших неотложную помощь

в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в 2014 г., преимущественно ПИН (277 образцов). Все образцы были получены от инфицированных лиц, проживающих в Московском регионе, что позволило провести анализ распределения генотипов вируса гепатита С, циркулирующих в 2006 — 2011 и 2014 гг. на данной территории, всего в исследование были включены 2847 образцов.

Выделение вирусной РНК проводили по принципу обратимого связывания нуклеиновых кислот на поверхности магнитных частиц с помощью набора для выделения ДНК/РНК из плазмы или сыворотки крови на магнитных частицах MP@SiO₂ («Sileks», Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение РНК ВГС было проведено в ОТ-ПЦР с использованием праймеров к 5'-нетранслируемой области (5'-НТО). Праймеры для детекции: внешний прямой 5'- ctg tga gga act act gtc tt -3'; внешний обратный 5'- tat cag gca gta cca caa gg -3'; внутренний прямой 5'- ttc acg cag aaa gcg tct ag -3'; внутренний обратный 5'- acc caa cac tac tcg gct ag -3'. Условия первого раунда ПЦР были следующими: 94°C — 2 мин, затем 35 циклов денатурации при 94°C 30 сек, отжига при 55°C 30 сек и удлинения цепи при 72° 45 сек. Продукт первой ПЦР амплифицировали во втором раунде ПЦР при тех же условиях. Полученный продукт ПЦР величиной 207 нт определяли в электрофорезе в агарозном геле (2%) в ТВЕ.

Определение генотипа проводили во всех образцах, положительных по РНК ВГС. Для образцов от пациентов с ХГС, исследованных в 2007 — 2011 гг. (2521 образец), генотип ВГС определяли с помощью ОТ-ПЦР с генотип-специфичными праймерами, предложенными в [14]. Для остальных образцов генотип ВГС РНК в положительных образцах был определен с помощью анализа амплифицированных нуклеотидных последовательностей двух участков генома ВГС — полноразмерного core и фрагмента области NS5B. Обратную транскрипцию и амплификацию участков генома core и NS5B проводили с помощью наборов Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit и Fast Start High Fidelity PCR System (Roche) соответственно. Для амплификации участка core применяли следующие праймеры: внешний прямой 5'- gct-agg-cga-gta-gtg-ttg-gg -3'; внешний обратный 5'- acc-agt-tca-tca-tca-tat-ucc -3'; внутренний прямой 5'- gaa-agg-cct-tgt-ggt-act-gc -3'; внутренний обратный 5'- ttc-atc-atc-ata-ttc-cat-gcc-a -3'. Условия первого раунда ПЦР были следующими: 94°C — 5 мин, затем 35 циклов денатурации при 94°C 45 сек, отжига при 55°C 45 сек и удлинения цепи при 72° 90 сек, финальная элонгация — 72 °C 7 мин. Продукт первой ПЦР амплифицировали во втором раунде ПЦР при тех же условиях. Размер полученного фрагмента 1048 нт.

Для амплификации области NS5B генома ВГС использовали следующие праймеры: прямой 5'- tac-ctv-gtc-ata-gcc-tcc-gtg-aa -3'; обратный 5'- ttc-tcr-tat-gay-acc-cgc-tyt-ttt-ga -3'. Условия одностадийной ПЦР были следующими: 94°C — 5 мин, затем 40 циклов денатурации при 94°C 30 сек, отжига при 55°C 30 сек и удлинения цепи при 72° 45 сек, финальная элонгация — 72 °C 7 мин. Размер полученного фрагмента 389 нт.

Продукты амплификации вырезали из геля и выделяли из агарозы с помощью набора QIAquick Gel Extraction kit (QIAGEN) и определяли первичную нуклеотидную последовательность на автоматическом секвенаторе 3130 Genetic Analyzer (ABI) с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit. Анализ нуклеотидных последовательностей выполняли с помощью программы MEGA (версии 5.2). Филогенетическое дерево строили по

алгоритму объединения ближайших соседей (neighbour-joining, NJ) при помощи программы Clustal W. Для получения показателей достоверности филогенетического группирования проанализировали по 1000 случайных выборок (bootstrap pseudoreplicates). Согласно общепринятым нормам, показатели достоверности филогенетического группирования более 70% считались достоверными.

Достоверность различий значений показателей в сравниваемых группах оценивали с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони и χ^2 с поправкой Йетса с использованием программы GraphPadPrism (различия оценивались как достоверные при вероятности 95% — $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты пятилетнего наблюдения (2007 — 2011 гг.) за структурой генотипов ВГС в Московском регионе продемонстрировали ее относительную стабильность — генотип 3a являлся доминирующим, его доля составляла в разные годы от 50,1 до 55,2%. Вторым по значимости на протяжении последних пяти лет был генотип 1b, его доля варьировала от 26,9 до 38,9%. Генотип 2a являлся минорным, частота его выявления варьировала от 5,1 до 8,7%. Необходимо отметить, что для каждого из генотипов (1b, 2a и 3a) различия между показателями частоты выявления в разные годы отсутствовали. Однако для генотипа 1a была выявлена тенденция к увеличению его доли в общей структуре генотипов ВГС, частота его выявления возросла с 1,1% в 2007 году до 7,7% в 2011 году ($p < 0,05$). Коинфекция двумя разными генотипами стабильно оставалась редким явлением, на ее долю приходилось 1,1 — 2,9% в общей структуре генотипов ВГС. Частота выявления коинфекции разными генотипами ВГС не рассчитывалась отдельно для каждой комбинации генотипов, значение в процентах рассчитывали для всех случаев коинфекции.

Всего за 5 лет наблюдения не удалось определить генотип ВГС с помощью применявшейся ОТ-ПЦР с генотип-специфичными праймерами к участку соге генома ВГС в 39 образцах, доля таких нетипируемых образцов составляла от 1,1 до 2,9%. Для всех изолятов ВГС с неустановленным генотипом определяли нуклеотидную последовательность участков генома ВГС соге и NS5B для уточнения генотипа вируса. По данным филогенетического анализа, выполненного для соге и NS5B, из 39 нетипируемых изолятов ВГС 16 изолятов (41%) принадлежали генотипу 1b, 22 изолята (56,4%) — генотипу 3a, и в одном случае был выявлен рекомбинантный вариант ВГС 2k/1b. Таким образом, после уточнения генотипа для образцов, нетипируемых в ОТ-ПЦР с генотип-специфичными праймерами, структура генотипов ВГС не изменилась, доминировал генотип 3a, вторым по распространенности являлся генотип 1b. Неудача определения генотипа ВГС для 39 образцов в ОТ-ПЦР с генотип-специфичными праймерами была, по-видимому, связана не с низкой вирусной нагрузкой в данных образцах, а с нуклеотидными заменами в сайтах посадки праймеров. Анализ последовательности участка соге для нетипируемых изолятов ВГС подтвердил предположение о присутствии несовпадений нуклеотидов в сайтах посадки праймеров, применявшихся в ОТ-ПЦР для генотипирования ВГС.

Сравнительный анализ частоты выявления генотипов ВГС в 2006 — 2007 гг. среди ПИН и больших ХГС в 2007 г. по результатам генотипирования 49 изолятов продемонстрировал стабильную циркуляцию основных субтипов (1b и 3a). В группе ПИН их распределение было примерно одинаковым (38,8% и

36,7%, соответственно). Необходимо отметить, что субтип 1a среди потребителей инъекционных наркотиков выявлялся достоверно чаще, чем среди пациентов с ХГС в 2007 году (14,3 против 1,1%, $p < 0,05$). Субтип 2a, коинфекция (1b+3a) среди ПИН являлись минорными, их доля составила 4% от общего числа. Рекомбинантная форма ВГС RF1_2k/1b в 2007 г. была выявлена только среди ПИН с частотой 2%.

В 2014 году при исследовании 277 сывороток крови с наличием анти-ВГС 207 оказались положительными при определении РНК вируса (74,7%). Из них для сравнения были выбраны сыворотки крови 55 ПИН и 22 пациентов, положительных по анти-ВГС и РНК ВГС, но не имевших в анамнезе употребление наркотических препаратов (не-ПИН). Распределение выявленных субтипов в общем числе образцов в 2014 году было следующим: 1a — 6,5% (5/77); 1b — 42,9% (33/77); RF_2k/1b — 1,3% (1/77), 4 — 1,3% (1/78), 3a — 48,0% (37/77). Основными субтипами, циркулирующими в 2014 г. в обеих подгруппах, являются, как и в предыдущие годы, 1b и 3a. В группе не-ПИН частота выявления субтипа 1b достоверно выше ($p < 0,05$), чем среди ПИН. Основным отличием, характерным для группы ПИН, является наличие субтипа 1a (9%) и рекомбинантной формы RF1_2k/1b (2%). Субтип 3a был выявлен в 51% случаев в 2014 году среди ПИН, что достоверно чаще, чем в 2006 — 2007 гг. в этой же группе риска и в группе не-ПИН в 2014 г. ($p < 0,05$). В 2006 — 2007 гг. в группе ПИН отмечается достаточно широкое распространение субтипа 1a (14,3%), с заметным снижением аналогичного показателя в 2014 году до 9% в группе ПИН и отсутствием его в группе не-ПИН. Необходимо отметить, что субтип 2a и коинфекция (1b+3a) обнаруживались среди ПИН в 2006 — 2007 гг. Рекомбинантная форма вируса гепатита RF1_2k/1b присутствует только среди ПИН и составляет 2% от общего количества субтипов как в 2006 — 2007 гг., так и в 2014 году. Только в группе не-ПИН выявлен генотип 4d (4%).

На основании данных анкет и медицинских карт ПИН были распределены на три возрастных группы: 20 — 29, 30 — 39 и более 40 лет. Анализ возрастной структуры инфицированных ВГС ПИН в 2006 — 2007 гг. и 2014 г. продемонстрировал следующие статистически значимые различия: доля инфицированных ВГС ПИН в возрасте 20 — 29 лет стала достоверно меньше в 2014 г. по сравнению с 2006 — 2007 гг. (26 и 47% соответственно, $p < 0,05$). Доля инфицированных ВГС ПИН в возрасте 30 — 39 лет, наоборот, возросла с 39% (2006 — 2007 гг.) до 58% в 2014 г., доля лиц старше 40 лет увеличилась в 2014 г. в 8 раз (16% против 2%, $p < 0,05$). Как в 2006 — 2007 гг., так и в 2014 г. среди ПИН в возрастных группах 20 — 29 и более 40 лет доминирующим субтипом являлся 3a, в группе 30 — 39 лет основным стал субтип 1b.

Для того чтобы выяснить, существуют ли в рамках каждого субтипа ВГС определенные группы штаммов вируса, характерные для изученных групп (ПИН и пациенты, не принимающих инъекционные наркотики), был проведен филогенетический анализ последовательностей ВГС, выделенных в 2014 году. Анализ нуклеотидных последовательностей участков core и NS5B генома ВГС показал, что выделенные в 2014 г. от ПИН и не-ПИН изоляты ВГС субтипов 1b и 3a не формируют отдельных монофилетических групп в зависимости от обследованной когорты пациентов. Такое распределение на филогенетическом дереве изолятов ВГС, выделенных от ПИН и не-ПИН, свидетельствует о широкой циркуляции штаммов основных субтипов вируса (1b и 3a) во всей популяции инфицированных ВГС лиц и об отсутствии определенных генетических вариантов субтипов 1b и 3a, приуроченных к определенным группам риска инфицирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной работы являлось определение изменения циркулирующих генотипов ВГС среди различных групп пациентов с ХГС (потребители инъекционных наркотиков, больные, не имеющие в анамнезе практики употребления наркотических препаратов) на одной территории (Московский регион) в течение последних 10 лет (с 2006 по 2014 гг.). Как известно, ПИН являются основной группой риска инфицирования ВГС, где данный вирус циркулирует интенсивно, поэтому внедрение и распространение новых для конкретной территории вариантов/субтипов вируса происходит зачастую именно в этой группе населения [13, 19]. Для получения необходимых сравнительных данных был определен спектр циркулирующих в популяции генотипов и субтипов и даны характеристики произошедшим за десятилетний период наблюдения изменениям.

Основными субтипами ВГС, циркулирующими в исследуемой когорте в течение последних 10 лет, являются 1b, 3a и 1a. Такие данные были описаны для территории РФ на протяжении и первого десятилетия века [9], [Калинина О.В. и др., 2012]. Минорные субтипы характерны для группы потребителей инъекционных наркотиков — это рекомбинантная форма RF_2k/1b, 2a и сочетанная форма инфицирования (1b+3a) [Калинина О.В. и др., 2012].

Частота выявления субтипа 1b среди обследованных пациентов (42,9%) по отношению к группе ПИН и стабильная величина выявления данного субтипа у ПИН (38%) в течение последних 10 лет является свидетельством в пользу его широкого распространения в популяции. Ранее нами было показано, что среди больных ХГС в г. Москва доля субтипа 1b колеблется в пределах 26,9 — 38,9% [2]. В то же время, необходимо отметить, что частота выявления субтипа 1b достоверно выше в группе сравнения (55%), чем среди группы ПИН, как в 2006 — 2007 гг., так и в 2014 г. Это свидетельствует о том, что данный субтип наиболее характерен для популяции больных, не имеющих в анамнезе практики употребления инъекционных наркотиков [16].

Субтип 1a, а также субтип 3a, пришедший из Центральной Азии, продемонстрировали экспоненциальный рост в популяции в течение XX века со временем удвоения 7 — 8 лет [11]. При определении субтипа 3a в исследуемых группах было показано, что процент выявления его среди группы ПИН в 2014 году достоверно выше (51%), чем в группе сравнения (41%, $p < 0,05$). Такие данные можно объяснить тем, что субтип 3a является доминирующим среди циркулирующих вариантов вируса в группе риска инфицирования ВГС. Его показатели возросли в 2014 году по сравнению с аналогичной группой 2006 — 2007 гг, по-видимому, из-за увеличения потребления наркотических средств [11].

В Москве в 2006 — 2007 гг. в группе ПИН отмечается достаточно широкая циркуляция субтипа 1a (14,3%) с заметным снижением аналогичного показателя в 2014 г. до 9% в группе ПИН и отсутствием его в группе сравнения (замещение субтипом 3a). Аналогичным образом, в общей группе пациентов с ХГС за период наблюдения нами был отмечен подъем распространенности субтипа 1a, который однако не получил дальнейшего распространения, на что указывает отсутствие его выявления в 2014 г. у лиц, не относящихся к ПИН. Необходимо отметить, что случаи коинфекции двумя генотипами (1b+3a) обнаруживались только среди ПИН в 2006 — 2007 гг. В общей популяции за период наблюдения минорные субтипы определялись в проценте от 1,3 до 6,5. По данным Калининой О.В., среди пациентов инфекционных отделений в Санкт-Петербурге, положительных по анти-ВГС и РНК ВГС, наблюдалось

сходное распределение субтипов [3]. Для сравнения, за 6-летний период в Швеции доминировали субтипы 3a (33%), 1a (41%), 2b (22%), субтип 1b выявлен только в 3% случаев, что свидетельствует об отсутствии смены основных циркулирующих субтипов [10].

Одной из основных особенностей вируса гепатита С является его генетическая неоднородность (11 основных генотипов, более 300 субтипов и множество квазивидов). Единственной жизнеспособной рекомбинантной формой вируса является штамм RF1_2k/1b [8]. Основной его генетической и фенотипической особенностью является принадлежность структурных генов к субтипу 2k, а неструктурные гены принадлежат к субтипу 1b [5]. Данные об эпидемиологии этой рекомбинантной формы ограничены, в большинстве случаев этот вариант вируса выявляют среди ПИН [8]. Нам также удалось определить данную рекомбинантную форму ВГС только в образцах сывороток крови ПИН с частотой выявления в 2006 — 2007 и 2014 годах в 2% случаев.

Филогенетический анализ неструктурной области NS5B и области core генома ВГС не доказал существования каких-либо кластеров, соответствующих определенным группам риска. Нами не показано образования в рамках циркулирующих субтипов монофилетических групп, характерных только для ПИН. Такой профиль распределения вариантов ВГС оказался характерным не только для исследуемых групп в Московском регионе. Аналогичные данные получены для ПИН, проживающих в европейских странах [Calado R.A. et al., 2011]. Филогенетический анализ не показывает четкой кластеризации последовательностей, полученных от больных в разных странах, а скорее, демонстрирует перемешивание последовательностей ВГС из разных географических регионов, что подтверждает повсеместную международную циркуляцию изолятов ВГС.

Таким образом, данные, полученные в результате десятилетнего наблюдения за циркулирующими на территории Московского региона субтипами ВГС, позволяют сделать вывод об относительно стабильной структуре генотипов. Характерные для ПИН субтипы 1a и RF1_2k/1b не вышли за пределы данной группы риска и не получили широкого распространения, соотношение доминирующих субтипов 1b и 3a остается неизменным.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №15-15-30039).

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова Т. В. и др. В: Онищенко Г. Г., Жебрун А. Б. (ред.). Вирусные гепатиты в РФ 2010. МЗ РФ, Роспотребнадзор, Спб НИИЭМ им. Пастера, СПб, 2010.
2. Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. М., Икар, 2013.
3. Калинина О.В. Молекулярно-генетические механизмы эволюции вируса гепатита С. Автореф. дисс. д.б.н. СПб, 2013.
4. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М., ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.
5. Demetriou V.L., Kyriakou E., Kostrikis L.G. Near-full genome characterisation of two natural intergenotypic 2k/1b recombinant hepatitis C virus isolates. Adv. Virol. 2011, 2011: 710438.
6. Esteban J.I., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. J. Hepatol. 2008, 48: 148-162.
7. Hope V.D., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M.C. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. Epidemiol. Infect. 2014, 142: 270-286.

8. Kurbanov F., Tanaka Y., Chub E. et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J. Infect. Dis.* 2008, 15, 198 (10): 1448-1456.
9. Kalinina O., Norder H., Vetrov T. et al. Shift in predominating subtype of HCV from 1b to 3a in St. Petersburg mediated by increase in injecting drug use. *J. Med. Virol.* 2001, 65: 517-524.
10. Lidman C., Norden L., Käberg M. et al. Hepatitis C infection among injection drug users in Stockholm Sweden: prevalence and gender. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009, 41: 679-684.
11. Morice Y., Cantaloube J.F., Beaucourt S. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users. *J. Med. Virol.* 2006, 78 (10): 1296-1303.
12. Mühlberger N., Schwarzer R., Lettmeier B. et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 2009, 9: 34.
13. Nelson P.K., Mathers B.M., Cowie B. et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011, 378: 571-583.
14. Ohno T., Mizokami M. Genotyping with type-specific primers that can type HCV types 1-6. *Methods in molecular medicine, Vol. 19: Hepatitis C protocols.* 1998, p: 159-164.
15. Pybus O.G., Cochrane A., Holmes E.C., Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect. Genet. Evol.* 2005, 5 (2): 131-139.
16. Rhodes T., Platt L., Maximova S. et al. Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia: a multi-city study. *Addiction.* 2006, 101: 252-266.
17. Sarna A., Panda S. HCV in people who inject drugs: a neglected epidemic. *Lancet Infect. Dis.* 2015, 15: 4-5.
18. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus — 15 years on. *J. Gen. Virol.* 2004, 85 (11): 3173-3188.
19. Thorpe L. E., Ouellet L. J., Hershov R. et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am. J. Epidemiol.* 2002, 155: 645-653.
20. World Health Organization. A strategy to halt and reverse the HIV epidemic among people who inject drugs in Asia and the Pacific: 2010 — 2015, WHO Library Cataloguing, 2015.

Поступила 14.12.15

Контактная информация: Исаева Ольга Владиславовна, к.б.н.,
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита,
27 км Киевского шоссе, р.т. (495)841-90-12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

Д.В.Воробьев, В.С.Соломка, К.И.Плахова, Д.Г.Дерябин, А.А.Кубанов

NG-MAST ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ NEISSERIA GONORRHOEAЕ, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2012 — 2015 ГОДАХ

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Цель. Характеристика современных штаммов *N.gonorrhoeae* с использованием NG-MAST генотипирования (*Neisseria gonorrhoeae* multi antigen sequence typing), выявление доминирующих вариантов и анализ их территориального распределения. *Материалы и методы.* В работе использованы 440 штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных в 2012 — 2015 годах на территории 19 субъектов Российской Федерации. Генотипирование проводили на основе секвенирования переменных участков генов *porB* и *tbpB*. Идентификацию аллелей и сиквенс-типов осуществляли согласно www.ng-mast.net. *Результаты.* Идентифицировано 172 NG-MAST генотипа, 100 из которых были описаны впервые. Преобладающими сиквенс-типами являлись 807, 1152, 1544, 5714 и 5941, типичные для нескольких субъектов Российской Федерации и некоторых стран ближнего зарубежья, а также впервые описанные сиквенс-типы 8583 и 9476, получившие исключительное распространение в регионах своего возникновения. Эпидемически значимые в странах