

Мануйлов Виктор Александрович

**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА В
В ГРУППАХ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ**

03.01.00 – молекулярная биология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Кольцово

2015

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии “Вектор”» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, пос. Кольцово Новосибирской области.

Научный руководитель: Нетесов Сергей Викторович, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, профессор, ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

Официальные оппоненты: Беклемишев Анатолий Борисович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией генной инженерии ФГБНУ «НИИ биохимии» СО РАМН

Таранин Александр Владимирович, доктор биологических наук, ФГБНУ Институт молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова»

Защита диссертации состоится «18» декабря 2015 г. в 11-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.020.01 при ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» по адресу: р.п. Кольцово, Новосибирского района, Новосибирской области, 630559, тел. 8(383) 336-74-28

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и на интернет-сайте <http://www.vector.nsc.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор биологических наук, профессор



В.А. Белявская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Введение и актуальность исследования

Вирус гепатита В (ВГВ) относится к одним из наиболее опасных отдаленными последствиями инфекций вирусов человека. В мире насчитывается 250-300 млн. хронических носителей ВГВ, причем этот показатель продолжает увеличиваться с ростом населения планеты. Среди 15-25% хронических носителей ВГВ со временем разовьется цирроз печени или гепатоцеллюлярная карцинома. От этих заболеваний в мире в год умирает около 1 млн. человек (Ott et al., 2012)

ВГВ человека входит в семейство *Hepadnaviridae*. Кольцевой геном ВГВ представлен ДНК размером около 3200 н. Различия в структуре поверхностного антигена вируса – HBsAg, позволяют выделить 9 серологических субтипов этого белка (ayw1, ayw2 и т. д.), при этом описаны аминокислотные замены, определяющие принадлежность к каждому субтипу (Norder et al., 1992b). Филогенетическая классификация ВГВ, основанная на различиях в последовательностях геномных ДНК вирусных изолятов, позволяет в настоящее время разделить их на 8 генотипов (обозначаемых А-Н) и не менее 24 субгенотипов ВГВ (Norder et al., 2004).

Встречаемость различных генотипов, субгенотипов ВГВ и субтипов HBsAg в разных географических регионах варьирует (Norder et al., 2004; также цит. по обзору Kurbanov et al., 2010 и другим). Генотип А (субтипы HBsAg ayw1 и adw2) наиболее распространен в странах Северо-Западной Европы, Северной Америки (субгенотип А1) и Африки (субгенотип А2). Генотипы В (субтипы ayw1 и adw2) и С (главным образом, adr, adrq+/-, ауг и adw2) преобладают в Юго-Восточной Азии и Океании. При этом субгенотип В1 наиболее часто встречается в Японии, В2 и В4 – в Китае и Вьетнаме, В3 – в Индонезии и Полинезии, С1 и С2 – в Восточной Азии, С3 и С4 – в Океании, Австралии и Новой Зеландии. Генотип D (ayw2, ayw3 и adw2) наиболее широко распространен в мире и доминирует в странах Средиземноморского бассейна, на Ближнем Востоке, Индии, а также в России и странах бывшего СССР. Субгенотип D2 является доминирующим в России и соседних странах, однако субгенотипы D1 и D3 также циркулируют на данной территории (цит. по работе Чуланов, 2013, Tallo et al., 2008, и другим). Генотип Е (ayw4) преобладает в странах Западной Африки, F (ayw4 и adw4) – Центральной и Южной Америки. Несколько изолятов генотипа G (adw2) обнаружены в Северной Америке и Западной Европе, спорадическая встречаемость генотипа H (adw4) описана для Центральной Америки и Калифорнии.

Серологическая и филогенетическая классификации ВГВ являются взаимодополняющими инструментами в руках исследователя и применяются в зависимости от того, изучаются ли антигенные характеристики этого патогена, или же генетические. В последние годы получены данные о влиянии генетических и серологических особенностей ВГВ на клиническую картину заболевания, чувствительность и специфичность существующих методов диагностики и эффективность вакцинопрофилактики данного патогенна (цит. по обзору Као, 2011, и другим). Кроме того, высокая вариабельность ВГВ представляет возможности для проведения исследований, связанных с эволюцией вируса, историей и динамикой его распространения среди населения Земного шара (Simmonds, 2001; Paraskevis et al., 2013). Такие исследования выполняются в различных регионах мира.

В то же время, существующие данные, касающиеся разнообразия ВГВ в сибирском регионе и в России в целом, до сих пор весьма ограничены, что не позволяет создать целостную молекулярно-эпидемиологическую картину в отношении данной инфекции. Исследования молекулярно-генетического разнообразия ВГВ, циркулирующего в относительно изолированных группах коренного населения Сибири, в которых возможно существование отдельных уникальных филогенетических ветвей данного патогена, позволяют выявить эволюционные различия в популяциях ВГВ в этом обширном регионе.

В настоящей работе приведены обобщенные результаты исследований параметров изолятов ВГВ в нескольких группах коренного населения, проживающих в удаленных районах севера, юга и востока Сибири.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей работы являлось изучение частоты встречаемости ВГВ, его генотипов, субгенотипов и субтипов (серотипов поверхностного белка вируса – HBsAg) в группах коренного населения ряда районов Сибири и анализ полученных данных.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости HBsAg методом ИФА в группах коренного населения Сибири: алтайцев и казахов Республики Алтай; телеутов Кемеровской области; бурят и русских Иркутской области; хантов, коми, ненцев, селькупов Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО); долган, нганасан и кетов Красноярского края.

2. Определить встречаемость генотипов и субгенотипов ВГВ в перечисленных группах.
3. Определить встречаемость субтипов HBsAg в перечисленных группах.
4. Сравнить исследованные группы коренного населения Сибири между собой по изучаемым параметрам и сделать выводы о характеристиках ВГВ в этих группах и различиях между ними.

Научная новизна и практическая ценность

Впервые получены данные о встречаемости ВГВ и его вариантов (генотипов, субгенотипов), а также уточнены данные по встречаемости субтипов HBsAg для групп коренного населения Сибири: алтайцев и казахов Республики Алтай, телеутов Кемеровской области, бурят и русских Иркутской области, хантов, коми, ненцев и селькупов ЯНАО, кетов, долган и нганасан Красноярского края. Полученные данные являются оригинальными и должны учитываться при организации эпиднадзора за вирусными гепатитами среди коренных жителей Сибири, а также совершенствовании средств диагностики и вакцинопрофилактики гепатита В с учетом разнообразия вариантов ВГВ, циркулирующих на данной территории.

Апробация результатов диссертации и публикации

По теме диссертации опубликовано 3 научные статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ. Результаты исследований были представлены на Российской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней» (Новосибирск, 2005 г.), Международной научно-практической конференции «Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков» (Республика Казахстан, Алматы, 2006 г.), XIII Международном конгрессе по приполярной медицине (Новосибирск, 2006 г.), VII Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2007 г.), VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2014» (Москва).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах текста, включает 6 таблиц и 12 рисунков и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, а также список литературы, состоящий из 240 источников отечественных и зарубежных авторов.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ

Исследовали 5657 образцов плазмы крови, полученных от коренных жителей Сибири в 1993-2006 гг. Доноров объединили в территориальные группы в соответствии с таблицей 1. Данные о половозрастном составе групп приведены в таблице 2. Национальности доноров определяли на основе опроса обследуемых лиц (таблица 1). Все обследованные лица дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГНЦ ВБ “Вектор”.

Образцы исследовали в ИФА для определения HBsAg. HBsAg-позитивных доноров учитывали как инфицированных ВГВ. Для них проводился ПЦР-анализ на присутствие ДНК ВГВ. Образцы, положительные в ПЦР, учитывали как изоляты ВГВ; для них проводили определение нуклеотидной последовательности (секвенирование) ДНК фрагмента генома ВГВ, соответствующего области Pre-S1/Pre-S2/S-гена. Размер секвенированных последовательностей составил 1647-1680 нуклеотидов в зависимости от генотипа.

Для полученных последовательностей, а также прототипных, полученных из базы данных GenBank, проводили филогенетический анализ для определения принадлежности к генотипу и субгенотипу (рисунок 1). Для этого использовали метод UPGMA и двухпараметрическую модель Кимуры. Причисление исследуемого изолята к определенному генотипу и субгенотипу выполняли в случае, если этот изолят занимал свое место на ветви филогенетического дерева, включающей прототипные изоляты только одного генотипа (субгенотипа) и не включавшей изоляты других генетических групп. Применимость именно метода UPGMA для определения субгенотипа ВГВ по последовательности фрагментов области Pre-S1/Pre-S2/S-гена была показана в основополагающей работе (Norder et al., 2004), посвященной исследованию субгенотипов ВГВ, а позднее подтверждена другими авторами (Tallo et al., 2008). Использование альтернативных методов

филогентического анализа, в частности, метода максимального правдоподобия (ML), не улучшило качество полученных результатов.

Субтип HBsAg определяли путем анализа последовательности S-гена ВГВ.

Для каждой из исследуемых групп был определен набор из 10 параметров: 1) встречаемость HBsAg (отношение HBsAg-позитивных образцов к числу всех образцов в группе); 2) встречаемость генотипа А; 3) генотипа С; 4) субгенотипа D1; 5) D2; 6) D3; 7) генотипа D неидентифицированных субгенотипов; 8) субтипа HBsAg ауw2; 9) ауw3; 10) других субтипов (в случае 2-10 встречаемость определялась как отношение числа изолятов данного типа в группе к числу всех изолятов группы) (таблица 1). Затем группы попарно сравнивали между собой по этим параметрам с использованием статистических критериев хи-квадрат и Фишера. Множественные сравнения проверяли с использованием поправки Бонферрони.

Таблица 1. Результаты в территориальных группах.

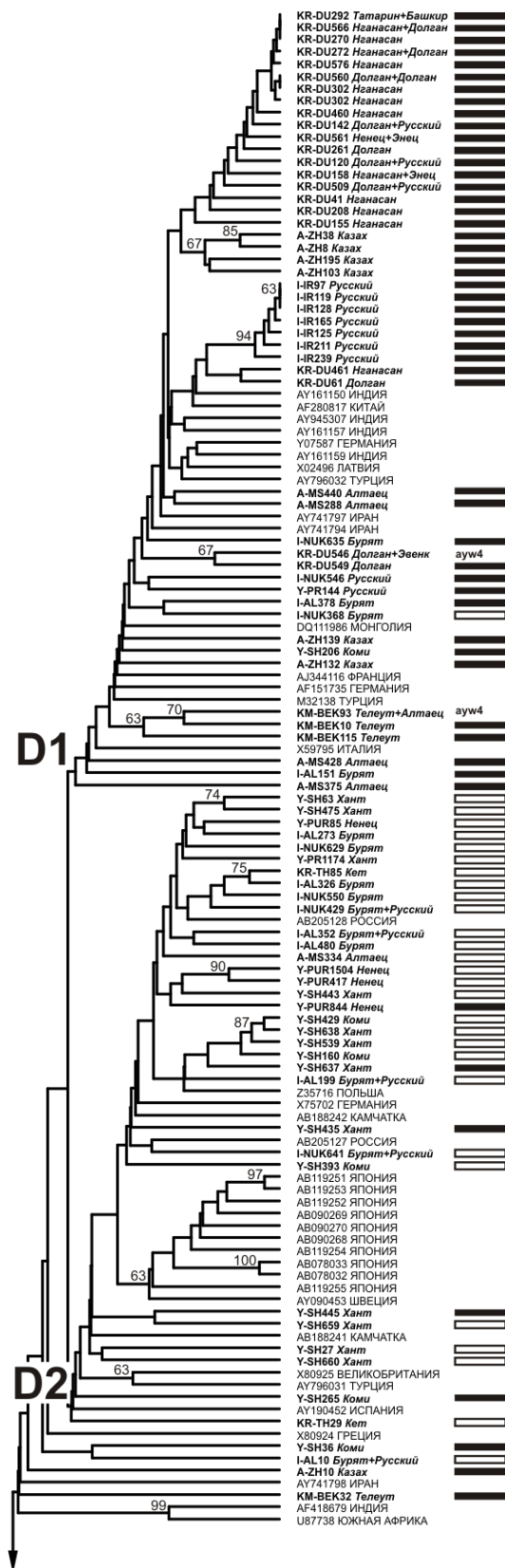
Наиболее характерные для каждой группы результаты выделены серой заливкой.

№	Область/район	Годы сбора	Шифры образцов	Основная национ-сть	Кол-во образцов	HBsAg (+)	Кол-во изолятов	Генотипы/субгенотипы						Субтипы HBsAg		
								A	C	D1	D2	D3	D*	ayw2	ayw3	Другие
1.	Республика Алтай				425	41 9,6%	28	0	0	10 35,7%	1 3,6%	16 57,1%	1 3,6%	27 96,4%	1 3,6%	0
1.1	Кош-Агачский район	1999-2000	A-ZH	Казахи	194	10 5,2%	7	0	0	6 85,7%	0	0	1 14,3%	7 100%	0	0
1.2	Усть-Канский район	1993, 1995, 1997	A-MS	Алтайцы	231	31 13,4%	21	0	0	4 19,0%	1 4,8%	16 76,2%	0	20 95,2%	1 4,8%	0
2.	Кемеровская область (Беловский район)	2003	Ke-BEK	Телеуты	137	14 10,2%	5	0	0	3 60,0%	0	0	2 40,0%	4 80,0%	0	1 20,0%
3.	Иркутская область				1,391	84 6,0%	43	1 2,3%	3 7,0%	12 27,9%	9 20,9%	14 32,6%	4 9,3%	25 58,1%	13 30,2%	5 11,6%
3.1	Аларский район	2005	I-AL	Буряты	487	40 8,2%	24	0	2 8,3%	2 8,3%	5 20,8%	12 50,0%	3 12,5%	14 58,3%	7 29,2%	3 12,5%
3.2	Нукутский район	2006	I-NU	Буряты	654	35 5,4%	11	1 9,1%	1 9,1%	3 27,3%	4 36,4%	2 18,2%	0	3 27,3%	6 54,5%	2 18,2%
3.3	Иркутский район	2003-2005	I-IR	Русские	250	9 3,6%	8	0	0	7 87,5%	0	0	1 12,5%	8 100%	0	0
4.	ЯНАО				3,183	51 1,6%	33	2 6,1%	1 3,0%	2 6,1%	20 60,6%	5 15,2%	3 9,1%	10 30,3%	18 54,5%	5 15,2%
4.1	Шурышкарский район	1999, 2000-2002	Y-SH, Y-SHUR, Y-PIT	Ханты, коми	932	27 2,9%	20	0	0	1 5,0%	15 75,0%	2 10,0%	2 10,0%	5 25,0%	14 70,0%	1 5,0%
4.2	Приуральский район	2003-2005	Y-PR	Ненцы	1,263	10 0,8%	5	0	0	1 20,0%	1 20,0%	2 40,0%	1 20,0%	3 60,0%	1 20,0%	1 20,0%
4.3	Красноселькупский район	2006	Y-KR	Селькупы	284	2 0,7%	1	0	1 100%	0	0	0	0	0	0	1 100%
4.4	Пуровский район	1992-1993	Y-SAM	Ненцы	704	12 1,7%	7	2 28,6%	0	0	4 57,1%	1 14,3%	0	2 28,6%	3 42,9%	2 28,6%
5.	Красноярский край				521	61 11,7%	34	0	6 17,6%	22 64,7%	2 5,9%	4 11,8%	0	25 73,5%	2 5,9%	7 20,6%
5.1	Дудинский район	2000	Kr-DU	Долганы, нганасаны	408	54 13,2%	32	0	6 18,8%	22 68,7%	0	4 12,5%	0	25 78,1%	0	7 21,9%
5.2	Туруханский район	2000	Kr-TH	Кеты	113	7 6,2%	2	0	0	0	2 100%	0	0	0	2 100%	0
6.	ВСЕГО				5,657	251 4,4%	143	3 2,1%	10 7,0%	49 34,2%	32 22,4%	39 27,3%	10 7,0%	91 63,6%	34 23,8%	18 12,6%

Примечание: D* - изоляты, отнесенные к генотипу D, которые не могли быть отнесены ни к одному из исследованных субгенотипов.

Таблица 2. Носители HBsAg в половозрастных группах.
Результаты с достоверными различиями выделены серой заливкой.

№	Область/район	Мужчины	Женщины	< 35 лет	≥ 35 лет	Комментарий
1.	Республика Алтай	21/191 11,0%	20/234 8,5%	26/253 10,3%	15/172 8,7%	Нет достоверных различий
1.1	Кош-Агачский район	6/106 5,7%	4/88 4,5%	7/139 5,0%	3/55 5,5%	Нет достоверных различий
1.2	Усть-Канский район	15/85 17,6%	16/146 11,0%	19/114 16,7%	12/117 10,3%	Нет достоверных различий
2.	Кемеровская область (Беловский район)	4/56 7,1%	10/81 12,3%	1/45 2,2%	13/92 14,1%	В группе старше 35 лет инфицированных больше , чем в группе моложе 35 лет (p>0,95)
3.	Иркутская область	26/455 5,7%	58/936 6,2%	38/597 6,4%	46/794 5,8%	Нет достоверных различий
3.1	Аларский район	13/157 8,3%	27/330 8,2%	17/187 9,1%	23/300 7,7%	Нет достоверных различий
3.2	Нукутский район	11/202 5,4%	24/452 5,3%	15/272 5,5%	20/382 5,2%	Нет достоверных различий
3.3	Иркутский район	2/96 2,1%	7/154 4,5%	6/138 4,3%	3/112 2,7%	Нет достоверных различий
4.	ЯНАО	21/1109 1,9%	30/2074 1,4%	30/1903 1,6%	21/1280 1,6%	Нет достоверных различий
4.1	Шурышкарский район	7/245 2,9%	20/687 2,9%	14/425 3,3%	13/507 2,6%	Нет достоверных различий
4.2	Приуральский район	4/482 0,8%	6/781 0,8%	6/845 0,7%	4/418 1,0%	Нет достоверных различий
4.3	Красноселькупский район	2/113 1,8%	0/171 0%	1/206 0,5%	1/78 1,3%	Нет достоверных различий
4.4	Пуровский район	8/269 3,0%	4/435 0,9%	9/427 2,1%	3/277 1,1%	Нет достоверных различий
5.	Красноярский край	28/224 12,5%	33/297 11,1%	37/388 9,5%	24/133 14,5%	В группе старше 35 лет инфицированных больше , чем в группе моложе 35 лет (p>0,975)
5.1	Дудинский район	23/170 13,5%	31/238 13,0%	37/325 11,4%	17/83 20,5%	В группе старше 35 лет инфицированных больше , чем в группе моложе 35 лет (p>0,95)
5.2	Туруханский район	5/54 9,3%	2/59 3,4%	0/63 0%	7/50 14,0%	В группе старше 35 лет инфицированных больше , чем в группе моложе 35 лет (p>0,99)
6.	ВСЕГО	100/2035 4,9%	151/3622 4,2%	132/3186 4,1%	119/2471 4,8%	Нет достоверных различий



0.01

Рисунок 1.

Филогенетическое дерево исследованных и прототипных изолятов ВГВ
(продолжение на следующей странице).



Рисунок 1 (продолжение).

Филогенетическое дерево исследованных и прототипных изолятов ВГВ. Шифры исследованных изолятов (совпадают с обозначениями в таблице 1), выделены жирным шрифтом. Курсивом указана национальность донора, включая метисов. Прямоугольником справа от шифра обозначен субтип HBsAg соответствующего изолята: черный – ауw2, белый – ауw3, для других субтипов приведено буквенное обозначение. Для прототипных последовательностей указан шифр базы данных GenBank и название территории, на которой данный изолят был получен. Ветви генотипов и субгенотипов отмечены соответствующими буквами. Приведены индексы поддержки узлов, превышающие 60, а также масштаб шкалы генетических расстояний.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты для всей исследованной группы

Данные, полученные при исследовании всех 5 657 собранных образцов, приведены в таблице 1. Частота встречаемости HBsAg во всей группе коренного населения (4,4%), по-видимому, близка к доле хронических носителей ВГВ среди городского населения Сибири (Баяндин и др., 2004).

Всего обнаружено 143 изолята ВГВ. Последовательности ДНК ВГВ, полученные в настоящей работе, депонированы в базе данных GenBank с уникальными шифрами JX090605-JX090724, JX125364-JX125386. Результаты филогенетического анализа последовательностей представлены на рисунке 1. Среди обнаруженных изолятов превалировал генотип D ВГВ (91%), при этом субгенотипы D1, D2 и D3 были представлены в сходных пропорциях (34%, 22% и 27% соответственно). Также обнаружен генотипы С (7%) и А (2%). Среди субтипов HBsAg преобладал ауw2 (64%), вклад ауw3 (24%) также был выраженным (таблица 1). Субтипы HBsAg для каждого из образцов указаны на рисунке 1.

Такая картина разнообразия ВГВ не противоречит опубликованным ранее работам, выполненным на территории Сибири (Нетесова и др., 2004; Чуланов, 2013). При этом соотношение субгенотипов ВГВ и субтипов HBsAg существенным образом различалось в отдельных территориальных группах, вошедших в исследование.

Республика Алтай (юго-запад Сибири; казахи, алтайцы)

Встречаемость HBsAg в образцах данной группы составила 9,6%, что свидетельствует о ее принадлежности к высокоэндемичным по распространенности инфекции ВГВ (Margolis et al., 1991). Доля носителей HBsAg в группе Республики Алтай достоверно¹ превышала этот показатель в группах Иркутской области и ЯНАО. Наиболее часто встречающимися субгенотипами ВГВ в группе были D3 (57,1%) и D1 (35,7%). Частота встречаемости субгенотипа D3 была более высокой по сравнению с таковой среди изолятов Кемеровской области, ЯНАО и Красноярского края. Субгенотип D1 встречался чаще, чем в изолятах ЯНАО, но реже, чем в изолятах Красноярского края. Субгенотип D2 был минорным (3,6%), его встречаемость среди

¹ Здесь и далее приведены только отличия в сравнениях, для которых значение критерия $P < 0,05$, при этом сами численные данные в большинстве случаев опущены для удобства чтения.

изолятов Республики Алтай была меньшей по сравнению с таковыми из ЯНАО. Доминирующим субтипом HBsAg в группе образцов Республики Алтай оказался ауw2 (96,4%), что было больше, чем в Иркутской области и ЯНАО. Встречаемость субтипа ауw3 (3,6%) была ниже, чем в Иркутской области и ЯНАО (таблица 1). В предшествующих работах (Нетесова и др., 2004), было также показано доминирование субтипа ауw2 в Республике Алтай (93-100%).

Два района Республики Алтай, вошедших в исследование, существенно отличались между собой по исследуемым характеристикам. При сравнении групп этих районов (Кош-Агачского и Усть-Канского), обнаружены различия по встречаемости HBsAg (5,2% и 13,4% соответственно), субгенотипов D1 (85,7% и 19,0%) и D3 (0% и 76,2%) (таблица 1). Это свидетельствует о том, что, между группами населения этих районов практически отсутствует передача ВГВ. С учетом географической близости двух этих районов, это может быть объяснено различным этническим составом групп: донорами образцов в Кош-Агачском районе были казахи, в Усть-Канском – алтайцы.

Кемеровская область (юго-запад Сибири; телеуты)

Небольшая численность данной группы не позволила получить достоверные различия в большинстве сравнений с другими группами. Тем не менее, высокоэндемичная (встречаемость HBsAg – 10,2%) группа Кемеровской области отличалась от низкоэндемичной группы ЯНАО по встречаемости субгенотипа D1 (60,0%). В группе образцов Кемеровской области не было обнаружено ни одного изолята субгенотипа D2 или субтипа ауw3, поэтому доли изолятов этих типов, равные 0%, оказались достоверно ниже аналогичных, полученных для ЯНАО. Встречаемость субгенотипа D3 в группе Кемеровской области, также равная 0%, была ниже, чем в группе Республики Алтай (таблица 1). В группе телеутов был обнаружен один изолят с субтипом HBsAg ауw4 (субгенотип D1); ранее существование этого нетипичного для генотипа D субтипа в Сибири было показано в работе (Tallo et al., 2004).

Иркутская область (юго-восток Сибири; буряты, русские)

Данная группа отнесена к среднеэндемичным по встречаемости ВГВ (6,0%). Этот показатель был выше, чем в ЯНАО, но ниже, чем в Республике Алтай и Красноярском крае. Среди субгенотипов ВГВ в группе Иркутской области не было

доминирующего: D1, D2 и D3 были представлены примерно равными долями (таблица 1). Встречаемость субгенотипа D1 (27,9%) была выше, чем в ЯНАО, но ниже, чем в Красноярском крае. Субгенотип D2 (20,9%) обнаруживался в группе Иркутской области реже, чем в группе ЯНАО. Среди субтипов HBsAg в группе Иркутской области превалировал ауw2 с частотой встречаемости 58,1%, что больше, чем в ЯНАО, но меньше, чем в группе Республики Алтай. Доля субтипа ауw3 в группе Иркутской области (30,2%) была больше, чем в Республике Алтай ($p>0,975$) и Красноярском крае.

В исследование вошло три района Иркутской области. Сравнение групп Аларского и Нукутского районов (обе представлены преимущественно этническими бурятами), не выявило между ними достоверных различий ни по одному из исследуемых параметров. Группы Аларского и Иркутского районов (последняя группа состояла из русского населения) отличались по встречаемости HBsAg (8,2% и 3,6% соответственно, $p>0,95$). Кроме того, в Аларском районе превалировал субгенотип D3 (50% против 0% в Иркутском районе, $p>0,95$), а в Иркутском – D1 (87,5% по сравнению с 8,3% в Аларском районе, $p>0,999$). При сравнении Нукутского и Иркутского районов различия получены во встречаемости субгенотипа D1 (27,3% и 87,5% соответственно, $p>0,95$), субтипов ауw2 (27,3% и 100%, $p>0,99$) и ауw3 (54,5% и 0%, $p>0,95$) (таблица 1). Заметные отличия параметров инфекции ВГВ в группах, представленных преимущественно бурятами и русскими, очевидно, говорят о том, что передача ВГВ между этими группами редка. Следует отметить, что в группах Аларского и Нукутского района (буряты) обнаружены в том числе три изолята ВГВ генотипа С (вероятно, «завозных»), один изолят - генотипа А ВГВ (Нукутский район), в то время как все 8 изолятов Иркутского района были генотипа D. Из необычных субтипов HBsAg обнаружены два изолята с adr_q⁺ (субгенотип C1), два – adw2 (один – субгенотипа A2 и один – генотипа D неопределенного субгенотипа) и один – субтипа ауw4 (субгенотип D3) (рисунок 1).

Ямало-Ненцкий автономный округ (северо-запад Сибири; ханты, коми, ненцы, селькупы)

Группа ЯНАО во многом отличалась от всех остальных групп, вошедших в исследование. Как уже отмечалось, в данной группе был обнаружен достоверно более низкий уровень встречаемости HBsAg (1,6%) по сравнению со всеми группами

других регионов (таблица 1). Низкая (0-2%) встречаемость HBsAg среди ненцев и коми в соседнем с ЯНАО регионе – Ненецком автономном округе, была отмечена и другими исследователями (Dobrobeeva et al., 2005; Netesova et al., 2003).

Группа ЯНАО была единственной, в которой преобладали субгенотип D2 и субтип ауw3. Встречаемость субгенотипа D2 в ЯНАО (60,6%) была выше, чем в других группах ($p>0,999$ для Республики Алтай, Иркутской области и Красноярского края и $p>0,95$ для Кемеровской области). Встречаемость субгенотипа D1 в ЯНАО (6,1%), напротив, была ниже, чем в других группах ($p>0,99$ для Республики Алтай, $p>0,95$ для Кемеровской и Иркутской областей, $p>0,999$ для Красноярского края). Доля субгенотипа D3 (15,2%) в ЯНАО была меньшей по сравнению с Республикой Алтай ($p>0,995$). Субтип ауw3 в ЯНАО встречался чаще (54,5%), чем в группах Республики Алтай ($p>0,999$), Кемеровской области ($p>0,95$) и Красноярского края ($p>0,999$). В то же время, субтип ауw2 обнаруживался в ЯНАО реже (30,3%) по сравнению с группами Республики Алтай ($p>0,999$), Иркутской области ($p>0,95$) и Красноярского края ($p>0,999$). Среди других субтипов стоит отметить три изолята с субтипом adw2 (два субгенотипа A2 и один – D3), один – ауw4 (субгенотип генотипа D не определен). Интересно, что единственный исследованный изолят ВГВ из Красноселькупского района был субгенотипа C1, субтип adrq+ (рисунок 1).

Встречаемость преимущественно субтипа ауw3, характерного для изолятов ВГВ субгенотипа D2 (Norder et al., 2004) среди ненцев и хантов ЯНАО (42% и 100% соответственно) ранее была выявлена в работе (Нетесова и др., 2004).

Группы четырех районов ЯНАО практически не различались между собой по параметрам инфекции ВГВ (таблица 1). Исключение составили Шурышкарский и Приуральский районы, между которыми зафиксированы отличия в долях HBsAg-позитивных носителей (2,9% и 0,8% соответственно, $p>0,999$) и изолятов субгенотипа D2 (75,0% и 20,0%, $p>0,95$). Во всех остальных попарных сравнениях районов ЯНАО между собой не было выявлено различий по всем исследуемым параметрам. Таким образом, можно предположить, что в ЯНАО, несмотря на различную этническую принадлежность его коренных жителей, значительные размеры округа и низкую плотность населения, существует общая популяция ВГВ, не разделенная эпидемиологическими барьерами. В то же время, вероятно, ЯНАО в целом изолирован от проникновения ВГВ со стороны групп населения других областей, вошедших в исследование.

Красноярский край (север Сибири; долганы, нганасаны, кеты)

Данная группа отнесена к высокоэндемичным в отношении инфекции ВГВ. Частота встречаемости HBsAg в группе составила 11,7%, что было выше, чем в группах Иркутской области ($p > 0,999$) и ЯНАО ($p > 0,999$) (таблица 1). Ранее столь высоких уровней встречаемости HBsAg в северных районах центральной и западной Сибири зафиксировано не было; авторы некоторых предшествующих работ (Нетесова и др., 2004; Dobrodeeva et al., 2005, и другие), полагали, что встречаемость ВГВ должна уменьшаться с юга на север Сибири.

В группе Красноярского края превалировал субгенотип D1 (64,7%), его доля в этой группе была выше по сравнению с группами Республики Алтай ($p > 0,95$), Иркутской области ($p > 0,995$) и ЯНАО ($p > 0,999$). Встречаемость субгенотипа D2 в группе Красноярского края (5,9%), как и во всех остальных группах, была ниже, чем в группе ЯНАО ($p > 0,999$). Доля также минорного для данной группы субгенотипа D3 (11,8%) была меньшей по сравнению с группой Республикой Алтай ($p > 0,999$). Значительная часть изолятов Красноярского края принадлежала к генотипу С ВГВ (17,6%), в то время как, например, ни в одном из 28 изолятов Республики Алтай ВГВ генотип С не был выявлен (таблица 1, подробнее см. ниже). Все эти изоляты принадлежали к субгенотипу C1 (субтип adr_q+) (рисунок 1). Как и во всех остальных группах, за исключением ЯНАО, в группе Красноярского края доминировал субтип ауw2 (73,5%, $p > 0,999$ по сравнению с ЯНАО). Доля субтипа ауw3 (5,9%), в свою очередь, оказалось меньшей, чем в группе ЯНАО ($p > 0,999$). Также был обнаружен один изолят ауw4 (субгенотип D1), что подтверждает его широкую распространенность в Сибири (Tallo et al., 2004).

Два района Красноярского края, вошедшие в исследование, не различались достоверно ни по одному из определяемых параметров (таблица 1). Вероятно, это связано не столько с эпидемиологической однородностью этих районов, сколько с небольшой численностью группы из Туруханского района, не позволившей осуществить корректный статистический анализ. Поэтому основной вклад в описанные выше характеристики группы Красноярского края внесла более многочисленная группа Дудинского района. Так, в ней обнаружены все признаки, характерные для группы Красноярского края в целом: высокая встречаемость HBsAg, доминирование субгенотипа D1 и субтипа ауw2, значительный вклад изолятов генотипа С. Два изолята ВГВ, выделенные из образцов крови кетов Туруханского

района, отнесены к субгенотипу D2 и субтипу ауw3, которые не были обнаружены в образцах крови долган и нганасан Дудинского района, но, в то же время, являются эндемичными для ЯНАО, граничащего с западом Туруханского района.

Подводя промежуточный итог, можно заключить следующее. Среди коренного населения Сибири существуют несколько обособленных вирусных популяций ВГВ разных типов, при этом субгенотип D1 (субтип ауw2) превалирует в группах казахов Республики Алтай, Кемеровской области, русских Иркутской области и Дудинского района Красноярского края; D2 (ауw3) – в ЯНАО; D3 (ауw2) – в группах алтайцев Республики Алтай и Аларского района Иркутской области, что свидетельствует о существовании в прошлом нескольких различных источников инфекции ВГВ в Сибири.

Генотип С ВГВ в Сибири

Обнаружение на крайнем севере Красноярского края (Дудинский район занимает полуостров Таймыр) значительной доли изолятов генотипа С ВГВ (17,6%), интересно само по себе, принимая во внимание тот факт, что этот генотип является эндемичным для стран Юго-Восточной Азии. В совокупности с данными других исследователей эта находка может служить свидетельством существования в настоящем или прошлом пути передачи ВГВ с востока на запад северной Сибири. Так, в соседней Республике Саха (Якутия) зафиксирован высокий уровень встречаемости изолятов ВГВ генотипа С (24,1%) и случаев микст-инфекций генотипами С и D (13,8%) (Лобзин и др., 2004), при высокой эндемичности ВГВ в целом (встречаемость HBsAg на уровне 10,8-23,8%) (Кузин и др., 2004), что близко к показателям Дудинского района Красноярского края. Генотип С обнаруживается и в более восточных областях, где он появился, очевидно, с миграциями монголоидов в северную Америку через Аляску (Livingston et al., 2007). При помощи иммуноферментного анализа с использованием высокоспецифичных моноклональных антител был установлен субтип HBsAg adrq+, генотип С ВГВ в 8 (33%) из 24 образцов крови жителей г. Анадырь, Чукотский АО (Цой и др., 2009). Сходная доля изолятов ВГВ генотипа С (25%) в Чукотском АО отмечена в работе других авторов, использовавших для этих целей методы ПЦР и секвенирования ДНК ВГВ (Чуланов, 2013). Кроме того, единственный изолят генотипа С, полученный в нашем исследовании в

Красноселькупском районе ЯНАО (расположенном южнее и западнее Таймыра), оказался филогенетически схожим с изолятами субгенотипа С1 из Дудинского района Красноярского края (рисунок 1), что, возможно, говорит о вовлечении в указанный северный путь передачи ВГВ населения и более западных областей Сибири. В любом случае, обнаружение ВГВ генотипа С в северных районах Сибири необходимо учитывать практикующим врачам-инфекционистам, поскольку клиническая картина заболевания, развивающегося при инфекции генотипа С может существенно отличаться от таковой при инфекции генотипом D ВГВ (цит. по обзору Kao et al., 2011).

Возможные пути передачи ВГВ у коренного населения Сибири

Нам не удалось получить достоверную эпидемиологическую информацию о факторах риска в отношении инфекции ВГВ, действующих в исследуемых группах. Тем не менее, ряд косвенных признаков позволяет утверждать, что среди коренного населения Сибири действуют пути передачи ВГВ, не связанные с основными факторами риска, характерными для городских сообществ Сибири: внутривенным употреблением наркотических средств и рискованным сексуальным поведением (Шустов, 2003; Кочнева и др., 2005; Баяндин и др., 2007).

Так, при сравнении встречаемости HBsAg в половозрастных группах всех исследованных областей и районов (таблица 2), показано, что среди исследуемых лиц уровень инфицирования не связан с полом или возрастом до 35 лет. Напротив, для групп Кемеровской области и Красноярского края показано увеличение риска инфицирования с возрастом (таблица 2). Следовательно, факторы риска передачи ВГВ одинаково действуют на всех участников группы, и вероятность заражения в течение жизни закономерно увеличивается с возрастом. Если бы основными путями передачи вируса были половой и употребление наркотиков, то мы обнаружили бы увеличение доли инфицированных людей в возрасте 15-35 лет, а также среди мужчин, поскольку именно эти группы наиболее подвержены упомянутым рискам (Шустов, 2003; Ray Kim, 2009).

Данные других авторов также говорят о том, что в группах коренного населения Сибири передача парентеральных инфекций слабо связана с употреблением наркотических средств и половыми связями (Зотова, 2010; Netesova et al., 2003). Таким образом, существующие пути передачи ВГВ в исследованных группах

(вероятно, различные для разных групп, что отражается в значительной разнице в эндемичности ВГВ) до сих пор неясны и их обнаружение могло бы быть предметом будущих исследований.

Результаты в национальных группах

Поскольку исследование проводилось на материале коренных народностей Сибири, интересно было бы выяснить, насколько национальная принадлежность доноров коррелирует с вариантами ВГВ, циркулирующими среди них. При этом нужно учитывать два фактора, осложняющих такой анализ. Во-первых, национальность в нашей работе определялась на основе опроса, то есть была субъективным показателем. Во-вторых, в исследуемых группах было значительное количество людей со смешанным происхождением (метисов), причем количество вариантов таких метисов не позволяет выделить каждый из них в отдельную группу. Поэтому, несмотря на то, что анализ разнообразия ВГВ в национальных группах был выполнен и результаты его приведены ниже, этот анализ может рассматриваться только как дополнительная обработка данных, полученных для территориальных групп районов и областей, и к его результатам нужно относиться с определенной долей осторожности.

Всего выделены 12 национальных групп, которые перечислены в таблице 3. Одиннадцать из них были образованы по мононациональному признаку – алтайцы, буряты и т. д. Двенадцатая группа включила всех людей, национальности которых не относятся к понятию «коренных» (т.н. «пришлое население»), и численность которых не позволяла для каждой национальности выделить отдельную группу. Поскольку в этой группе 81% составляли люди славянского происхождения, она получила условное название «русских».

Из 5 657 лиц, вошедших в исследование, 4 441 были определены как принадлежащие к одной национальности (вклад предков отличной национальности не превышал 1/8). Оставшиеся 1 216 человека со смешанным происхождением были распределены по группам таким образом, что если человек имел среди своих предков, например, и хантов, и коми, он попадал одновременно в обе эти группы. Таким образом, суммарная численность национальных групп превышала численность общей группы на 1 216 человек (на 21,5%). Правомерность такого подхода, разумеется, нуждается в обсуждении, однако он позволил избавиться от проблем, связанных с

анализом данных по метисам. Кроме того, если допустить существование неких специфических факторов поведения, ответственных за особенности инфицирования ВГВ лиц какой-либо определенной национальности, то в смешанных семьях, одним из членов которых будет человек этой национальности, скорее всего, эти факторы будут действовать вне зависимости от происхождения остальных членов семьи.

Таблица 3. Результаты в национальных группах.

Наиболее характерные для каждой группы результаты выделены серой заливкой.

Регион	Национальность	Кол-во образцов	HBsAg (+)	Кол-во изолятов	Генотипы/субгенотипы						Субтипы HBsAg		
					A	C	D1	D2	D3	D*	ayw2	ayw3	Другие
Республика Алтай	Алтайцы	237	32 13,5%	22	0	0	5 22,7%	1 4,6%	16 72,7%	0	20 90,8%	1 4,6%	1 4,6%
	Казахи	200	10 5,0%	7	0	0	6 85,7%	0	0	1 14,3%	7 100%	0	0
Кемеровская область	Телеуты	131	14 10,7%	5	0	0	3 60,0%	0	0	2 40,0%	4 80,0%	0	1 20,0%
Иркутская область	Буряты	1042	72 6,9%	34	1 2,9%	3 8,8%	4 11,8%	9 26,5%	14 41,2%	3 8,8%	16 47,1%	13 38,2%	5 14,7%
ЯНАО	Ханты	1176	26 2,2%	18	0	0	0	13 72,2%	4 22,2%	1 5,6%	4 22,2%	13 72,2%	1 5,6%
	Коми	521	10 1,9%	7	0	0	1 14,3%	4 57,1%	1 14,3%	1 14,3%	4 57,1%	3 42,9%	0
	Ненцы	1396	17 1,2%	9	2 22,2%	0	2 22,2%	4 44,5%	1 11,1%	0	4 44,5%	3 33,3%	2 22,2%
	Селькупы	226	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Красноярский край	Долганы	207	28 13,5%	18	0	5 27,8%	10 55,5%	0	3 16,7%	0	12 66,7%	0	6 33,3%
	Нганасаны	231	27 11,7%	15	0	1 6,7%	12 80,0%	0	2 13,3%	0	14 93,3%	0	1 6,7%
	Кеты	116	7 6,0%	2	0	0	0	2 100%	0	0	0	2 100%	0
Везде	«Русские»	1393	50 3,6%	30	0	6 20,0%	17 56,7%	4 13,3%	0	3 10,0%	16 53,3%	6 20,0%	8 26,7%
ВСЕГО		6876	293 4,3%	167	3 1,8%	15 9,0%	60 35,9%	37 22,2%	41 24,5%	11 6,6%	101 60,5%	41 24,5%	25 15,0%

Примечание: D* - изоляты, отнесенные к генотипу D, которые не могли быть отнесены ни к одному из исследованных субгенотипов.

Следует отметить, что в большинстве случаев национальные и территориальные группы практически совпадали. Так, 97,5% всех алтайцев, вошедших в исследование, проживали на территории Усть-Канского района Республики Алтай, 97,0% казахов – в Кош-Агачском районе Республики Алтай, 99,8% всех бурят – в Нукутском и Аларском районах Иркутской области, 100% нганасанов и 99,0% долганов – в Дудинском районе Красноярского края, 97,4% кетов – в Туруханском районе Красноярского края, 99,4% хантов и 99,2% коми – в Шурышкарском и Приуральском районах ЯНАО, 94,9% ненцев – в Пуровском и Приуральском районах ЯНАО, 98,7% селькупов – в Красноселькупском районе ЯНАО, 100% телеутов – в Беловском районе Кемеровской области.

Количественные данные по разнообразию ВГВ в национальных группах представлены в таблице 3. При сравнении групп между собой по 10 исследуемым параметрам, получены следующие основные результаты.

Группа алтайцев, состоящая из 237 человек, оказалась высокоэндемичной по встречаемости HBsAg (13,5%). По этому показателю она достоверно отличалась от низко- и среднеэндемичных групп казахов (5,0%, $p>0,99$), которые проживают в той же республике; бурят (6,9%, $p>0,99$); хантов (2,2%, $p>0,999$); коми (1,9%, $p>0,999$); ненцев (1,2%, $p>0,999$); селькупов (0%, $p>0,999$); кетов (6,0%, $p>0,95$) и обобщенной группы «русских» (3,6%, $p>0,999$). Среди алтайцев циркулирует в основном субгенотип D3 ВГВ (72,7%), и по этому показателю они отличны от групп казахов ($p>0,99$), телеутов ($p>0,99$) и «русских» ($p>0,999$), у которых D3 не обнаружен вообще; а также групп бурят (41,2%, $p>0,95$), хантов (22,2%, $p>0,99$), коми (14,3%, $p>0,95$), ненцев (11,1%, $p>0,99$), долган (16,7%, $p>0,999$) и нганасан (13,3%, $p>0,999$). Из субтипов HBsAg у казахов с наиболее высокой частотой встречается ауw2 (90,8%), что отличает их от бурят (47,1%, $p>0,99$), хантов (22,2%, $p>0,999$), ненцев (44,5%, $p>0,95$) и даже «русских» (53,3%, $p>0,99$) (напомним, что ауw2 – доминирующий субтип в России и Сибири).

Среднеэндемичная по встречаемости ВГВ группа казахов (5,0%) превышала по этому показателю группы северо-западных народностей – хантов (2,2%, $p>0,95$), коми (1,9%, $p>0,95$), ненцев (1,2%, $p>0,999$) и селькупов (0%, $p>0,999$). Доминирующим среди казахов был субгенотип D1 (85,7%), и частота его встречаемости намного превышала этот показатель, полученный для алтайцев (22,7%, $p>0,99$), бурят (11,8%, $p>0,999$), хантов (0%, $p>0,999$), коми (14,3%, $p>0,95$) и ненцев (22,2%, $p>0,95$), то есть групп, в которых превалировали субгенотипы D2 и D3. Субтип ауw2 у казахов (100%)

встречался чаще, чем у бурят (47,1%, $p>0,95$), хантов (22,2%, $p>0,999$), ненцев (44,5%, $p>0,95$), кетов (0%, $p>0,95$) и «русских» (53,3%, $p>0,95$).

Среди телеутов показатель встречаемости HBsAg был высоким – 10,7%, и закономерно превышал значения, полученные для низкоэндемичных народностей северо-запада Сибири – хантов (2,2%), коми (1,9%), ненцев (1,2%) и селькупов (0%) ($p>0,999$ во всех случаях), а также «русских» (3,6%, $p>0,999$). Встречаемость субгенотипа D1 (60%) у телеутов была выше, чем у бурят (11,5%, $p>0,95$) и хантов (0%, $p>0,99$). Доминирующим субтипом HBsAg в группе телеутов был ауw2 (80%), его встречаемость оказалась выше, чем в группе хантов (22,2%, $p>0,95$). Никаких других достоверных отличий группы телеутов от остальных обнаружено не было, вероятно, в связи с малой численностью группы.

Группа бурят была наиболее гетерогенной по показателям встречаемости вариантов ВГВ. В ней единственной обнаруживались все возможные из изученных нами генотипов, субгенотипов ВГВ и субтипов HBsAg. В этом отношении наиболее интересным было сравнение группы бурят с группой «русских» (также отличавшейся разнообразием ВГВ), поскольку в Иркутской области, где было получено основное количество образцов от бурят, они проживают рядом с русским населением. От «русских» группа бурят отличалась более высокой встречаемостью HBsAg (6,9% против 3,6%, $p>0,999$) и ВГВ субгенотипа D3 (41,2% и 0%, $p>0,999$). Из-за высокой частоты встречаемости HBsAg, буряты по этому показателю отличались и от хантов (2,2%), коми (1,9%), ненцев (1,2%) и селькупов (0%, $p>0,999$ для всех сравнений). Другой заметной характеристикой группы бурят была относительно высокая встречаемость субтипа ауw3, по этому параметру группа превосходила группы долган (0%, $p>0,99$) и нганасан (0%, $p>0,95$).

Четыре народности северо-запада Сибири – ханты, коми, ненцы, селькупы – были очень близки между собой, и не отличались ни по одному из исследуемых параметров. Исключение составляет только крайне низкая встречаемость HBsAg у селькупов (0% в нашем исследовании), которая была даже ниже, чем у хантов (2,2%) и коми (1,9%) ($p>0,95$ для обоих сравнений). Это говорит о том, что передача ВГВ между жителями ЯНАО происходит безотносительно их этнической принадлежности. Признаки, характерные для этих четырех групп, были наиболее выражены у хантов (за счет величины самой группы и значительного количества изолятов ВГВ). Так, встречаемость изолятов субгенотипа D2 среди хантов (72,2%) была выше, чем практически во всех других группах: у алтайцев (4,6%, $p>0,999$), казахов (0%,

$p > 0,99$), бурят (26,5%, $p > 0,99$), долган (0%, $p > 0,999$), нганасан (0%, $p > 0,999$) и «русских» (13,3%, $p > 0,999$). Частота обнаружения субгенотипа D3 у хантов (22,2%) была выше, чем у русских (0%, $p > 0,95$). Встречаемость субтипа ауw3, преваляровавшего среди хантов (72,2%), была также выше, чем в остальных группах: алтайцев (4,6%, $p > 0,999$), казахов (0%, $p > 0,99$), телеутов (0%, $p > 0,99$), долган (0%, $p > 0,999$), нганасан (0%, $p > 0,999$) и «русских» (20,0%, $p > 0,999$). Группы коми и ненцев демонстрировали схожие результаты при сравнениях, но с меньшими значениями достоверности из-за невысокого количества обнаруженных в них изолятов. Интересно, что группа ненцев достоверно отличалась от группы «русских» по встречаемости генотипа A ВГВ (22,2% и 0%, $p > 0,95$).

Группы долган и нганасан, проживающих совместно на Таймыре (Дудинский район Красноярского края) достоверно не отличались между собой ни по одному из исследуемых параметров, что говорит об отсутствии эпидемиологических барьеров в отношении передачи ВГВ между их представителями. С кетами, обитающими в соседнем Тураханском районе, эти группы также не демонстрировали никаких отличий (вероятно, из-за малой численности обследованной группы кетов), за исключением различий во встречаемости субтипа ауw2 у нганасан и кетов (93,3% и 0%, $p > 0,95$), и ауw3 у кетов, долган и нганасан (100%, 0% и 0% соответственно, $p > 0,99$ для обоих сравнений). Разнообразие ВГВ среди и долган, и нганасан, было схоже с группой «русских», за исключением более высокой встречаемости патогена (13,5% у долган и 11,7% у нганасан против 3,6% у русских; $p > 0,999$ в обоих случаях), а также встречаемости субгенотипа D3 у долган (13,7% против 0% у русских, $p > 0,95$) и субтипа ауw2 у нганасан (93,3% и 53,3% у русских, $p > 0,95$). Из других особенностей групп долган и нганасан можно отметить значительную частоту встречаемости ВГВ генотипа С у долган (27,8%), которая превышала таковую для алтайцев и хантов (0%, $p > 0,95$ для обоих сравнений); высокую распространенность субгенотипа D1 у долган (55,5%), который встречался чаще, чем у бурят (11,8%, $p > 0,99$), хантов (0%, $p > 0,999$) и коми (14,3%, $p > 0,95$); а также более высокий показатель встречаемости субтипа ауw2 у нганасан по сравнению с бурятами (93,3% и 47,1%, $p > 0,99$).

В целом, разнообразие ВГВ для национальных групп практически полностью совпало с результатами, полученными для групп районов и областей. Действительно, можно выделить несколько групп, отличающихся между собой по характеристикам ВГВ: на юго-западе Сибири это обособленные группы алтайцев (в которой

превалирует субгенотип D3) и казахов (D1); на северо-западе – объединенная группа хантов, коми, селькупов и ненцев (D2, субтип ауw3) которые практически не отличаются между собой по исследуемым характеристикам, но заметно отличны от всех остальных групп, вошедших в исследование; на юго-востоке – бурят (D3); на севере – общая группа долганов и нганасан Таймыра (D1 с заметной долей генотипа C).

Заключение

Таким образом, результаты настоящей работы по выявлению HBsAg в пяти обследованных регионах Сибири свидетельствуют о наличии трех высокоэндемичных групп по распространенности инфекции ВГВ: алтайцев Республики Алтай (13,4%), долганов и нганасан Красноярского края (13,2%), телеутов Кемеровской области (10,2%), в которых необходимо проведение массовых мероприятий по профилактике ВГВ-инфекции.

Определение генотипов ВГВ в 143 изолятах показало, что 130 (90,9%) из них относятся к генотипу D, 10 (7%) - к генотипу C, и только 3 (2,1%) – к генотипу A. Установлена различная встречаемость субгенотипов ВГВ в изолятах обследованных групп: субгенотип D1 (субтип ауw2) превалировал в изолятах групп казахов Республики Алтай (85,7%), телеутов Кемеровской области (60%), русских Иркутской области (87,5%), долганов, нганасан Красноярского края (68,8%); D2 (ауw3) – в изолятах групп хантов, коми (75%), ненцев Пуровского района (57,1%) ЯНАО; D3 (ауw2) – в изолятах групп алтайцев Республики Алтай (76,2%) и бурят Аларского района Иркутской области (50%). Генотип C (adrq+) ВГВ обнаружен в изолятах групп Дудинского района Красноярского края, Аларского и Нукутского районов Иркутской области, Красноселькупского района ЯНАО; генотип A выявлен в изолятах групп Пуровского района ЯНАО и Нукутского района Иркутской области. Полученные данные говорят о существовании в прошлом нескольких различных источников инфекции ВГВ в популяциях коренного населения Сибири, а также их эпидемиологической обособленности друг от друга. В совокупности с результатами, которые уже получены, или будут в будущем получены на изучаемой территории, настоящее исследование способствует созданию единой картины циркуляции ВГВ в Сибири, его разнообразия и эволюционной истории, а также прогнозированию возможных новых вызовов практическому здравоохранению в отношении этого опасного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Определена частота встречаемости HBsAg в группах коренного населения Сибири. Обнаружены высокоэндемичные по распространенности ВГВ группы алтайцев Усть-Канского района Республики Алтай (13,4%); телеутов Беловского района Кемеровской области (10,2%); долган и нганасан Дудинского района Красноярского края (13,2%); среднеэндемичные группы казахов Кош-Агачского района Республики Алтай (5,2%); бурят Аларского и Нукутского районов Иркутской области (6,9%); русских Иркутского района Иркутской области (3,6%); низкоэндемичная группа хантов, коми, ненцев и селькупов Шурышкарского, Приуральского, Красноселькупского и Пуровского районов ЯНАО (1,6%).

2. Определены частоты встречаемости генотипов и субгенотипов ВГВ в группах коренного населения Сибири. Во всех без исключения группах наиболее распространен генотип D ВГВ (91% всех изолятов). Субгенотип D1 превалирует в группах казахов Республики Алтай (85,7%); телеутов Кемеровской области (60%); русских Иркутской области (87,5%); долган и нганасан Красноярского края (68,7%). Субгенотип D2 превалирует в группах хантов, коми, ненцев и селькупов ЯНАО (60,6%); кетов Красноярского края (100%). Субгенотип D3 превалирует в группах алтайцев Республики Алтай (76,2%); бурят Иркутской области (41,2%).

3. Определены частоты встречаемости субтипов HBsAg в группах коренного населения Сибири. Субтип ауw2 превалирует в группах казахов (95,2%) и алтайцев (100%) Республики Алтай; телеутов Кемеровской области (80%); бурят (47,1%) и русских (100%) Иркутской области; долган и нганасан Красноярского края (78,1%). Субтип ауw3 превалирует в группах хантов, коми, ненцев и селькупов ЯНАО (54,5%); кетов Красноярского края (100%).

4. Выявлена высокая частота встречаемости изолятов ВГВ генотипа С (субгенотип С1, субтип adrq+) в группе долган и нганасан Красноярского края (п-ов Таймыр) – 18,8%. Обнаружены три изолята генотипа А (2,1% от общего количества): два в ЯНАО, один – в Иркутской области.

5. Проведенный статистический анализ полученных данных показал, что перечисленные группы коренного населения изолированы друг от друга в отношении передачи ВГВ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование проведено при поддержке грантов НШ-65387.2010.4, НШ-6086-2004.4, НШ-387.2008.4, гранта МФТИ №00012/00049, Госконтракта № 02.740.11.0767, гранта The Swedish Institute №01543/2006 и гранта РФФИ №05-06-80333. Сбор всех образцов проводили сотрудник Лаборатории популяционной этногенетики ИЦиГ СО РАН под руководством Л.П. Осиповой. Автор благодарит Р.В. Дульбеева, Л.Р. Алексееву, Ю.Н. Тулугоева, Ю.К. Булсунаева за помощь в организации сбора образцов. ИФА проводился на базе ЗАО «Вектор-Бест» силами И.Г. Нетесовой и Л.В. Безугловой. Молекулярно-биологическая часть работы выполнена автором лично на базе ГНЦ ВБ «Вектор» при методической и направляющей поддержке В.Б. Локтева, В.А. Тернового, Г.В. Кочневой, Е.В. Чуб, Р.Б. Баяндина, А.В. Шустова, С.А. Походни, а также на базе Шведского института по контролю над инфекционными заболеваниями при поддержке Н. Norder и L.O. Magnius.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах:

1. Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Осипова Л.П., Шустов А.В., Баяндин Р.Б., Кочнева Г.В., Нетесов С.В. Генетическая вариабельность изолятов вируса гепатита В у населения Шурышкарского района Ямало-Ненецкого Автономного Округа. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2005. – № 4. – С. 30-34.

2. Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Цой Л.В., Дульбеев Р.В., Алексеева Л. Р., Norder Н., Magnius L.O., Нетесов С.В. Встречаемость субгенотипов вируса гепатита В и субтипов HBsAg у коренного населения севера и юго-востока Сибири. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2010. – № 4. – С. 31-35.

3. Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Безуглова Л.В., Norder Н., Magnius L.O., Нетесов С.В. Распространенность различных генотипов и субтипов HBs-антигена вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2015. – № 1. – С. 28-35.

Участие в конференциях с публикацией тезисов доклада в сборнике трудов:

1. Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Осипова Л.П., Нетесов С.В. Генетическая вариабельность изолятов вируса гепатита В, циркулирующих среди населения Ямало-

Ненецкого Автономного Округа. // Материалы Российской научно-практической конференции «Генодиагностика инфекционных болезней». Новосибирск, 25-27 октября 2005 г. – С. 53-54.

2. Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Осипова Л.П., Нетесов С.В. Генетическая вариабельность вируса гепатита В среди населения Западной Сибири. // Материалы Международной научно-практической конференции «Геномные технологии в медицине и медицинское образование на рубеже веков». Республика Казахстан, Алматы, 18-20 мая 2006 г. – С. 208-209.

3. Нетесова И.Г., Посух О.Л., Осипова Л.П., Мануйлов В.А., Нетесов С.В. Частота встречаемости серологических маркеров инфекций гепатитов В и С у населения Туруханского района Красноярского края. // Материалы XIII Международного конгресса по приполярной медицине. Новосибирск, 12-16 июня 2006 г. - С. 188-189.

4. Мануйлов В.А., Чуб Е.В., Нетесова И.Г., Осипова Л.П., Цой Л.В., Norder H., Magnus L.O., Нетесов С.В.. Различная встречаемость субгенотипов вируса гепатита В и субтипов HBsAg у коренного населения Сибири. // Материалы VII Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». Москва, 29-31 мая 2007 г. – С. 64-65.

5. Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Безуглова Л.В., Norder H., Magnus L.O., Нетесов С.В. Встречаемость HBsAg, субтипов HBsAg и субгенотипов вируса гепатита В в группах коренного населения Сибири. // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика – 2014». Москва, 18-20 марта 2014 г. – Т. 1. – С. 143-145.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВГВ – вирус гепатита В

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЯНАО – Ямало-Ненецкий автономный округ

HBsAg – hepatitis B surface antigen (поверхностный антиген вируса гепатита В)

UPGMA – unweighted pair group method using arithmetic averages, метод невзвешенных попарных средних