

Е. И. Самохвалов¹, Л. И. Николаева¹, С. В. Альховский¹, И. Н. Хлопова¹, В. В. Макашова²,
Е. В. Петрова², Г. В. Сапронов³, Н. М. Беляева³, Д. К. Львов¹

Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе

¹ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития России, Москва; ²Клиническая инфекционная больница № 2, Москва; ³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

Московский регион относится к территориям с высокой инфицированностью вирусом гепатита С (ВГС). Анализ частоты выявления отдельных субтипов вируса обусловлен необходимостью прогностической оценки на ближайшее будущее в связи с развитием новых схем противовирусной терапии для отдельных генотипов ВГС. Установлено, что в Московском регионе преобладает субтип 1b (52,1%). Наблюдается увеличение обнаружения субтипа 3a (37,2%) на фоне снижения частоты субтипа 1b. У пациентов, инфицированных до 1990 г., часто преобладает ВГС субтипа 1b и выявляется цирроз печени (46,7%). Регистрируется межгенотипный рекомбинант 2k/1b с частотой 0,8% и около 2% случаев инфицирования несколькими субтипами ВГС.

Ключевые слова: вирус гепатита С, субтипы вируса в Московском регионе, мониторинг субтипов

Frequency of Detection of Different Hepatitis C Virus Subtypes in the Moscow Region

E. I. Samokhvalov¹, L. I. Nikolaeva¹, S. V. Alkhovskiy¹, I. N. Khlopova¹, V. V. Makashova²,
E. V. Petrova², G. V. Sapronov³, N. M. Belyaeva³, D. K. Lvov¹

¹ Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russia;

² Second Clinical Hospital of Infectious Diseases, Moscow, Russia; ³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

There is a high degree of the hepatitis C virus (HCV) infection in Moscow region. The analysis of different HCV subtypes is caused by the necessity of prognostic estimation of predominant subtypes for the near future because new schemes of antiviral therapy for several HCV genotypes are developed. It is established that subtype 1b (52.1%) prevails in Moscow region. The increase of subtype 3a (37.2%) against the decrease in subtype 1b is observed. In patients infected before 1990 HCV subtype 1b is predominant and liver cirrhosis is detected in 46.7% of cases. The intergenotypic recombinant 2k/1b is registered with the frequency of 0.8% and about 2% of cases of mixed HCV subtypes are detected.

Key words: hepatitis C virus, virus subtypes in Moscow region, monitoring of subtypes

Вирус гепатита С (ВГС) был идентифицирован в 1989—1990 гг. как этиологический агент гепатита ни А, ни В, передающийся парентерально [11, 12]. Выделить ВГС долгое время не удавалось, хотя о существовании этого гепатита, известно с 1970-х годов [15]. Благодаря развитию методов молекулярно-генетического клонирования от экспериментально инфицированного шимпанзе был изолирован геном вируса и по особенностям его структуры установлена принадлежность ВГС к семейству *Flaviviridae* к роду *Hepacivirus* [12, 14].

ВГС — оболочечный вирус сферической формы размером около 55 нм [15]. Под оболочкой вируса находится нуклеокапсид с включенной в него одноцепочечной линейной молекулой РНК, содержащей около 9600 нуклеотидных остатков. РНК ВГС имеет положительную полярность и содержит одну открытую рамку считывания, ограниченную с 5'- и 3'-концов нетранслируемыми областями. После образования активного комплекса этой РНК с рибосомой инфицированной клетки происходит биосинтез крупного вирусного белка — полипротеина. Из него с участием клеточных и вирусных ферментов образуются все полипептиды ВГС: core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a и NS5b.

Геном вируса полиморфен, что послужило причиной классификации ВГС на 6 генотипов и свыше 80 подтипов, или субтипов [16]. По молекулярно-эпидемиологическим данным генотипы ВГС сформировались около 500-2000 лет назад, вирусные субтипы существуют всего 300 лет [17]. Точное время проникновения вируса в человеческую популяцию установить сложно. Вероятно, в начальном периоде в распространении вируса значительную роль выполняли естественные пути передачи: половой и вертикальный от матери к ребенку. Некоторые религиозные ритуалы, войны, развитие хирургии, гемотрансфузии, трансплантации и другие парентеральные медицинские манипуляции, а в еще большей степени инъекционная наркомания дали возможность вирусу интенсифицировать процесс распространения, особенно в XVIII-XX веках.

Предполагается, что массированное проникновение ВГС на территорию СССР произошло в прошлом веке [1, 18]. По оценке международных экспертов, в 2004 г. этим вирусом было инфицировано около 3% населения нашей страны [19]. В последние 30 лет распространение ВГС-инфекции в России объяснялось в основном отсутствием диагностических тестов для выявления ВГС до 1994 г. и проникновением вируса в среду потре-

Контактная информация:

Николаева Людмила Ивановна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр.; e-mail: L.i.nikolaeva@mail.ru

бителей внутривенных наркотиков. Ожидается, что до середины 2020-х годов частота выявления лиц, инфицированных ВГС, будет высокой, поскольку не существует профилактической вакцины и сохраняется потребление инъекционных психоактивных препаратов [2].

Московский регион как густонаселенный промышленный центр относится к территориям с высокими показателями заболеваемости вирусным гепатитом С [3]. Актуальность исследования частоты выявления отдельных субтипов ВГС обусловлена необходимостью прогностической оценки на ближайшее будущее в связи с развитием новых схем терапии для отдельных генотипов вируса.

Материалы и методы

Объектом анализа были образцы крови пациентов с острым или хроническим вирусным гепатитом С, зарегистрированных в Московском регионе. Больные были обследованы в клинических инфекционных больницах №1 и 2 Москвы в период с 1987 по 2011 г. Общее количество участников исследования — 651 человек, из них 403 мужчины и 248 женщин.

Все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — инфицированные в период 1975—1989 гг., 2-я — в 1990—1999 гг. и 3-я — в 2000—2011 гг. Время инфицирования определяли по дате постановки диагноза "острый вирусный гепатит С", "гепатит ни А, ни В" (до 1994 г.) или "острый гепатит неустановленной этиологии", если при последующем обследовании через несколько месяцев выявлялись антитела к ВГС. При отсутствии этих данных время инфицирования устанавливали по факту высокого риска инфицирования и наличию жалоб (слабость, быстрая утомляемость, интоксикация и т. д.).

РНК ВГС выявляли с помощью обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), используя коммерческую тест-систему АмплиСенс-100-R ("ИнтерЛабСервис", Россия), и по методике, описанной ранее [4]. Образцы, в которых вирусная РНК не определялась, анализировали повторно, используя коммерческий тест РеалБест РНК ВГС с чувствительностью 15 МЕ/мл ("Вектор-Бест", Россия). Генотипирование и определение межгенотипной рекомбинации проводили посредством секвенирования

областей генома 5'-NTR-core и NS5b, сравнивая последовательности с данными GenBank NCBI (США).

Серологические маркеры инфицирования ВГС, иммуноглобулины М и G к вирусным антигенам core, NS3, NS4ab и NS5a выявляли с помощью иммуноферментных тест-систем Бест анти-ВГС IgM и Бест анти-ВГС-спектр ("Вектор-Бест", Россия).

Стадии фиброза печени определяли по гистологическому анализу биопсийного образца печени или методом кратковременной эластографии печени, выполненной с помощью аппарата Фиброскан ("Echo-sense", Франция). Стадии фиброза оценивали по системе METAVIR.

Статистически значимые различия в группах больных рассчитывали с помощью *t*-теста Стьюдента и χ^2 -критерия Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Интенсивность распространения ВГС во многом зависит от путей передачи. Поэтому в нашем исследовании сделан анализ наиболее вероятных факторов риска инфицирования участников исследования. Данные, которые были установлены по анамнезу участников трех групп, представлены в табл. 1. Наиболее часто ВГС инфицировал лиц молодого возраста, и эта тенденция сохраняется в течение последних 30 лет. Среди инфицированных преобладали молодые мужчины, особенно в 1990-е и 2000-е годы. Наблюдается увеличение доли больных ХГС, инфицированных при введении внутривенных наркотических веществ ($p = 0,012$ при сравнении 1-й и 3-й группы; $p = 0,001$ для 2-й и 3-й группы). В двух последних группах пациентов отмечается тенденция к снижению частоты заражения ВГС медицинских работников и пациентов после переливания крови, что связано с введением в нашей стране с 1994 г. тестирования крови и обследованием больных на наличие маркеров ВГС-инфекции. Вклад остальных факторов риска в распространение инфекции остался практически без изменения. Сохраняется довольно высокая вероятность заражения при хирургических операциях, особенно стоматологических, гинекологических и косметологических.

Таблица 1

Анамнестические данные по группам пациентов и факторы риска инфицирования

Сравниваемые параметры	Группа пациентов, инфицированных в 1975—1989 гг. ($n = 30$)	Группа пациентов, инфицированных в 1990—1999 гг. ($n = 240$)	Группа пациентов, инфицированных в 2000—2011 гг. ($n = 381$)
Средний возраст на момент инфицирования, годы	28,7 ± 1,9	26,9 ± 3,1	30,4 ± 1,8
Мужчины, %	56,7	60,8	64,5
Женщины, %	43,3	39,2	34,5
Профессиональная медицинская деятельность, %	6,7	6,0	3,6
Потребление внутривенных психоактивных веществ, %	10,0	18,5	3,6
Гемотрансфузии, %	13,3	6,0	4,5
Хирургические операции и стоматология, %	53,0	49,9	43,4
Сексуальный контакт с больным ХГС супругом, %	3,3	2,7	2,5
Причина неизвестна %	13,7	16,9	14,2

По данным других авторов, в начале 2000-х годов в Москве 3,1% медицинских работников, контактирующих с кровью, имели антитела к ВГС, что совпадает с нашими результатами [7]. Высокий риск инфицирования (50—60%) при различных хирургических операциях был отмечен в 1990-х годах в других центрах России [5, 6]. Доля лиц, инфицированных ВГС при внутривенном введении наркотиков, в Санкт-Петербурге в 1996—1999 гг. составила 33,3% [7]. Эти данные близки к значениям по Московскому региону, которые были получены в нашем исследовании в более поздний период (2000—2011).

ВГС генотипа 1 является преобладающим во многих странах мира и в России в том числе. Как установлено ранее, в Москве в образцах крови, собранных в конце 1980-х годов и начале 1990-х годов, также преобладал ВГС генотипа 1 [20]. Генотип 1 вируса хуже поддается терапии пегилированным ИФН- α и рибавирином, чем вирусы генотипов 2 и 3. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса, выявленная в трех группах пациентов, представлена в табл. 2.

В каждом из трех последних десятилетий преобладали субтипы 1b, 3a и 2a. Однако прослеживается уменьшение доли субтипа 1b и увеличение доли субтипа 3a ($p = 0,002$ при сравнении 1-й и 3-й группы; $p = 0,02$ для 2-й и 3-й группы). Эта закономерность проявляется в других регионах России и наблюдается в некоторых европейских государствах [8—10, 21]. В Узбекистане и Кыргызстане, которые граничат с Россией с юга, в 2001—2003 гг. преобладали те же субтипы вируса, что и в Московском регионе [9, 22]. В нашем исследовании почти у 2% лиц, инфицированных в последние 2 десятилетия, выявляется несколько субтипов вируса, что может привести к появлению нового межгенотипного рекомбинанта ВГС. В Московском регионе выявлен вирусный ре-

Таблица 2

Частота обнаружения отдельных субтипов ВГС в группах больных

Субтип ВГС, %	Группа пациентов, инфицированных в 1975—1989 гг. ($n = 30$)	Группа пациентов, инфицированных в 1990—1999 гг. ($n = 240$)	Группа пациентов, инфицированных в 2000—2011 гг. ($n = 381$)
1a	0,1 \pm 0,1*	1,7 \pm 0,8	3,8 \pm 1,0
1b	76,7 \pm 7,8	62,2 \pm 3,1	52,1 \pm 2,6
2k/1b	0,1 \pm 0,1	0,8 \pm 0,6	0,8 \pm 0,6
2a	10,0 \pm 5,6	4,4 \pm 1,3	7,2 \pm 1,3
2b	0,1 \pm 0,1	0,5 \pm 0,4	1,6 \pm 0,6
3a	16,7 \pm 6,9	32,1 \pm 3,0	37,2 \pm 2,5
1a + 1b	—	0,4 \pm 0,4	0,3 \pm 0,3
1b + 2b	—	—	0,3 \pm 0,3
1b + 3a	0,1 \pm 0,1	0,8 \pm 0,6	0,8 \pm 0,4
2a + 3a	—	0,8 \pm 0,6	0,5 \pm 0,4

Примечание. * — во всех случаях учитывалась ошибка выборки.

Таблица 3

Стадии фиброза и преобладающие субтипы вируса в трёх группах пациентов

Показатель	Группа пациентов, инфицированных в 1975—1989 гг.	Группа пациентов, инфицированных в 1990—1999 гг.	Группа пациентов, инфицированных в 2000—2011 гг.
Длительность ХГС:	21,4 \pm 1,2	8,6 \pm 0,7	5,4 \pm 0,6
среднее и диапазон, годы	17-31	1-20	1-11
Стадия фиброза F0 и субтипы вируса**, %	16,7*	8,3	9,1
		1b-60, 3a-20	1b-64, 3a-36
Стадия фиброза F1 и субтипы вируса, %	Нет	4,2	8,2
		1b-100	3a-66, 1b-43
Стадия фиброза F2 и субтипы вируса, %	Нет	9,2	2,7
		1b-71, 3a-15	1b-50, 2a-25
Стадия фиброза F3 и субтипы вируса, %	13,3	6,4	Нет
	1b-40, 3a-40	3a-44, 1b-34	
Стадия фиброза F4 и субтипы вируса, %	46,7	2,5	Нет
	1b-85, 3a-10	1b-100	
Первичная ГЦК и субтипы вируса, %	6,7	Нет	Нет
	1b-67, 3a-33		
Доля пациентов, у которых определение фиброза не проводилось, %	16,7	69,4	80,0

Примечание. * — в этой группе 16,7% составили пациенты с естественной элиминацией ВПС; ** — в этой строке и ниже отмечены только 2 доминантных субтипа.

комбинант 2k/1b, который был впервые обнаружен в Санкт-Петербурге в 2002 г. [24]. У потребителей инъекционных наркотиков в нашем исследовании определялись субтипы ВГС 3a (52%), 1b (36,5%), 2k/1b (5,8%) и 1a (5,8%).

В Московском регионе в последнее десятилетие доля лиц, инфицированных субтипом 1b, составляет почти 50—54%. Для этого субтипа ВГС характерна более высокая вирусная нагрузка, чаще отмечается тяжелое течение заболевания и реже достигается устойчивый вирусологический ответ (УВО) при противовирусной терапии. У пациентов, инфицированных вирусом субтипа 3a, чаще выявляют стеатоз печени, но у них больше вероятность, чем у пациентов с вирусом генотипа 1, достичь УВО при стандартной двойной терапии. На долю субтипа 3a, например, в Пакистане приходится до 58%, его высокий процент отмечен в Афганистане, Индии, Китае [23]. Интенсивное распространение этого субтипа в нашей стране связано с его проникновением в среду инъекционных наркоманов в 1980-е годы из стран Центральной и Юго-Восточной Азии [8, 22]. В Новосибирской области доля субтипа 3a выше, чем в Московском регионе, и составляет почти 45% [10].

Наиболее тяжелые последствия ХГС — это цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Поэтому нами был проведен анализ стадий фиброза печени и субтипов вируса в сравниваемых группах пациентов (табл. 3). В 1-й группе пациентов, которые были инфицированы в 1975—1989 гг., частота выявления цирроза печени была выше, чем ожидалось по литературным данным (около 30%) [25]. Среди больных ХГС в цирротической стадии во всех группах доминировал вирус субтипа 1b. У пациентов с фиброзом печени F3 преобладал вирус двух субтипов 1b и 3a, причем соотношение было почти равным. Вероятно, в ближайшее время увеличится доля больных ХГС в цирротической стадии, инфицированных вирусом субтипа 3a. В анализируемых группах пациентов также прослеживается зависимость степени выраженности фиброза печени от длительности заболевания. В первые 11 лет течения ХГС (3-я группа больных) был выявлен фиброз печени в стадиях F0-2. Однако через 20 лет (2-я группа пациентов) в 2 раза уменьшилась доля больных со стадией фиброза F1, в 3 раза увеличилась доля пациентов с фиброзом в стадии F2 и появились больные с фиброзом F3. Отметим, что для пациентов с субтипом 1b даже в стадиях фиброза F3 и F4 можно применить новую эффективную тройную терапию с более высокой вероятностью достижения УВО, чем при двойной. Для пациентов, инфицированных вирусом субтипа 3a, такой терапии пока нет.

Заключение

В Московском регионе среди лиц с ХГС преобладают пациенты, инфицированные вирусом субтипа 1b (более 50%), хотя это меньше, чем в предыдущие 2 десятилетия. Наблюдается увеличение доли лиц, инфицированных ВГС субтипа 3a (свыше 30%). Среди пациентов, инфицированных до 1990 г., преобладает вирус субтипа 1b и часто выявляется цирроз печени. Ожидается увеличение больных, инфицированных ВГС субтипа 3a, с цирротической стадией ХГС. Регистрируется межгенотипный рекомбинант 2k/1b с

частотой 0,8%, и около 2% приходится на долю инфицирования несколькими субтипами ВГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А. А., Исаева О. В., Михайлов М. И. Тенденции и анализ эпидемиологической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в Российской Федерации и отдельных регионах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2003; 4: 40—45.
2. Бычкова И. Г., Алымбаева Д. Б., Куватова Ж. Ю., Кобыльников Н. В. Частота встречаемости различных генотипов вируса гепатита С на территории Кыргызстана. Инфекционные болезни. 2004; 3: 32—34.
3. Гайдаренко А. Д. Прогнозирование проявлений эпидемиологического процесса гепатита С на основе компьютерного моделирования: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2009. 24 с.
4. Журкин А. Г., Хомченко И. В., Цинзерлинг В. А., Фирсов С. Л. Клинико-эпидемиологическая, социальная и морфологическая характеристика больных хроническим гепатитом С в Санкт-Петербурге. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002; 6: 33—36.
5. Закиров И. Г. Хронические гепатиты в условиях крупного промышленно-сельскохозяйственного региона (на примере Республики Татарстан). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003; 2: 19—21.
6. Константинов Д. Ю., Попова Л. Л., Суздальцев А. А. Генотипы HCV у больных с различными путями инфицирования. В кн.: Материалы VII Российской научно-практической конференции "Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика". Москва, 29—31 мая 2007. М.; 2007. 112—113.
7. Николаева Л. И., Зверев С. Я., Петрова Е. В. и др. Гуморальный ответ на антигены вируса гепатита С при коинфекции вирусом иммунодефицита человека 1-го типа. // Лабораторная диагностика. 2008; 7: 42—44.
8. Шахгельдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Характеристика отдельных групп высокого риска заражения вирусами гепатитов В, С и D. Дальневосточный журнал инфекционных болезней. 2004; 5: 3—11.
9. Шляхтенко Л. И. Системный подход к изучению эпидемиологического процесса гепатитов В и С. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003; 11: 15—19.
10. Шустов А. В., Кочнева Г. В., Сиволобова Г. Ф. и др. Встречаемость маркеров, распределение генотипов и факторы риска вирусного гепатита С среди некоторых групп населения Новосибирской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2004; 5: 20—25.
11. Attaullah S., Khan S., Ali I. Hepatitis C virus genotypes in Pakistan: a systemic review. Virol. J. 2011; 8: 433—438.
12. Choo Q.-L., Kuo G., Weiner A. J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989; 244: 359—362.
13. Choo Q.-L., Richman H., Han J. H. et al. Genetic organization and diversity of hepatitis C virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991; 88: 2451—2455.
14. Esteban J. L., Sauleda S., Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C infection in Europe. J. Hepatol. 2008; 48: 148—162.
15. Feinstone S., Kapikian A. Z., Purcell R. H. et al. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. N. Engl. J. Med. 1975; 292: 767—770.
16. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J. Clin. Pharmacol. 2004; 44: 20—29.
17. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S. et al. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. J. Virol. 2002; 76: 4034—4043.
18. Kurbanov F., Tanaka Y., Sugauchi F. et al. Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan. J. Med. Virol. 2003; 69: 367—375.
19. Lvov D. K., Samokhvalov E. I., Tsuda F. et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. Arch. Virol. 1996; 141: 1613—1622.
20. Miller R. H., Purcell R. H. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestivirus and flavivirus as well as member of two plant virus supergroups. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1990; 87: 2057—2061.
21. Nielsen S. U., Bassendine M. F., Martin C. et al. Characterization of hepatitis C RNA-containing particles from human liver by density and size. J. Gen. Virol. 2008; 89: 2507—2517.
22. Perz J. F., Armstrong G. L., Farrington L. A. et al. The contribution of the hepatitis B virus and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J. Hepatol. 2006; 45: 529—538.

23. *Simmonds P., Bukh J., Combet C. et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42: 962—973.
24. *Smith D. B., Simmonds P.* Review: molecular epidemiology of hepatitis C virus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12: 522—527.

25. *Tanaka Y., Kurbanov F., Mano S. et al.* Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology*. 2006; 130: 703—714.

Поступила 25.04.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013
УДК 615.373:578.833.291.012.6

*Т. К. Дзагурова¹, О. Н. Солопова², П. Г. Свешников², Н. А. Коротина¹, М. В. Баловнева¹,
О. А. Леонович¹, Н. Е. Варламов², Г. А. Малкин¹, С. Е. Соцкова¹, Е. А. Ткаченко¹*

Разработка иммуноферментной тест-системы на основе моноклональных антител для определения специфической активности вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом

¹ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН, Москва;
²Всероссийский научный центр молекулярной диагностики и лечения, Москва

В результате проведенных исследований получена и охарактеризована панель моноклональных антител к вирусам Пуумала, Добрава, Хантаан и Сеул – возбудителям геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). На основе антител к гликопротеиновым белкам (G_N:G_C) вируса Пуумала создан вариант иммуноферментной тест-системы Ханта-ПУУ, позволяющей выявлять поверхностный антиген вируса Пуумала. Другой вариант иммуноферментной тест-системы Ханта-Н, созданный на основе моноклональных антител к нуклеокапсидному белку (N) вирусов Пуумала и Добрава, давал возможность выявлять антигены всех четырех хантавирусов (без дифференциации по видам). Обе разработанные нами иммуноферментные тест-системы Ханта-ПУУ и Ханта-Н с одинаковой чувствительностью выявляли антигены как живого, так и инактивированного формалином вируса, что важно с точки зрения их применения для оценки специфической активности инактивированных вакцинных препаратов на технологических этапах их производства.

Ключевые слова: хантавирус, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, моноклональные антитела

Development of ELISA on the Basis of Monoclonal Antibodies for Detecting Specific Activity of the Vaccine against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

*T. K. Dzagurova¹, O. N. Solopova², P. G. Sveshnikov², N. A. Korotina¹, M. V. Balovneva¹, O. A. Leonovich¹,
N. E. Varlamov², G. A. Malkin¹, S. E. Sotskova¹, E. A. Tkachenko¹*

¹ Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;
² All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnosis and Treatment, Moscow, Russia

The monoclonal antibodies to Puumala, Dobrava, Hantaan, and Seoul hantaviruses were obtained using mice. The viruses were known to cause HFRS, and two variants of ELISA were designed. First, Hanta-PUU variant, was constructed using monoclonal antibodies to Puumala virus envelope glycoprotein (G_N:G_C) for detecting only Puumala virus antigen. The second, Hanta-N variant, was constructed using monoclonal antibodies to Dobrava and Puumala nucleocapsid proteins for detecting four above mentioned hantaviruses. Both Hanta-PUU and Hanta-N assays were reliable in detecting specific hantavirus antigens and the immunogenicity of hantavirus vaccines.

Key words: hantavirus, HFRS, monoclonal antibodies

Отсутствие тенденции к снижению заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), расширение ареала инфекции, участвовавшие вспышки ГЛПС, ассоциированные с новыми, ранее не известными в России хантавирусами, свидетельствуют о возрастающей значимости проблемы ГЛПС для здравоохранения России [1].

Из всего комплекса мер неспецифической профилактики ГЛПС наиболее распространенной остается дератизация. Дератизационные мероприятия обходятся довольно дорого и, кроме того, практически малоэффективны, так как их применение обеспечивает лишь кратковременное снижение численности грызунов — носителей хантавирусов, являющихся возбу-

дителями ГЛПС на обработанных территориях, и не решает проблему ликвидации природного резервуара хантавируса [2].

Наиболее эффективным методом борьбы с ГЛПС является вакцинопрофилактика, что было продемонстрировано в Китае и Южной Корее [7, 15]. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Хантаан и Сеул, не обладают защитными свойствами против вирусов Пуумала и Добрава — возбудителей ГЛПС у жителей европейской части России, на которых приходится около 98% всей заболеваемости, регистрируемой в России [2].

В России только в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН ве-

Контактная информация:

Дзагурова Тамара Казбековна, канд. мед. наук, зав. лаб.; e-mail: evgeniytkach@mtu-net.ru