

УДК: 061.62:[578.2'21:616.9-036.22]:001.8(571.6)"2022"

ОБЗОР НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ХАБАРОВСКОГО НИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА, ПОЛУЧЕННЫХ В 2022 ГОДУ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

О.Е. Троценко, Т.В. Корита, Е.Ю. Сапега, В.О. Котова, Л.А. Балахонцева, Л.В. Бутакова, Е.А. Базыкина

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, город Хабаровск, Российская Федерация

В процессе эволюции энтеровирусов, ротавирусов, норовирусов, вируса иммунодефицита человека, вирусов гепатитов В и С, а также нового коронавируса происходят различные генетические перестройки, приводящие к возникновению новых генетических вариантов, обуславливающих осложнение эпидемической ситуации в различных регионах. В настоящее время в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации, благодаря более широкому использованию молекулярно-генетических методов исследования с использованием анализа нуклеотидных последовательностей генома возбудителей, имеется возможность установления эпидемиологических связей между случаями заболеваний и оценки единства или множественности источников в очагах указанных инфекций. Показано, что постоянный мониторинг за циркуляцией вышеперечисленных вирусов необходим для выявления признаков ухудшения эпидемической ситуации в конкретной географической зоне. Одним из таких признаков является обнаружение среди населения нового генетического варианта возбудителя, преимущественно вследствие его заноса из разных территорий России или из других стран мира.

Ключевые слова: Дальневосточный федеральный округ, молекулярно-генетический мониторинг, фрагментное секвенирование, очаги вирусных инфекций, генетические варианты возбудителей

REVIEW OF SCIENCE-TO-PRACTICE ACTIVITY OF THE Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumers Rights Protection and Human Wellbeing Including Molecular-Genetic Research Obtained During Year 2022

O.E. Trotsenko, T.V. Korita, E.Yu. Sapega, V.O. Kotova, L.A. Balakhontseva, L.V. Butakova, E.A. Bazykina

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation

Various genetic rearrangements occur in the process of evolution of the enteroviruses, rotaviruses, noroviruses, HIV, HBV, HCV and SARS-CoV-2. They lead to emergence of new genetic variants that cause aggravation of the epidemic situation in various regions of the country. Currently, wide application of molecular-genetic methods based on the analysis of nucleotide sequences of causative agent's genome in the Far Eastern Federal District of the Russian Federation allows to establish epidemiological relationship between disease cases and estimate whether the foci of infection were formed due to a single pathogen or several causative agents. It has been shown that constant surveillance of the above mentioned viruses circulation is necessary to identify signs of epidemic situation deterioration in a particular geographical area. One of these signs is detection of a new genetic variant of pathogen that was most likely imported from a different constituent entity of the Russian Federation or other countries.

Key words: Far Eastern Federal district, molecular-genetic surveillance, sequencing and fragment analysis, foci of viral infections, genetic variants of causative agents

В 2022 году ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (ХНИИЭМ) выполнял научные исследования в рамках отраслевой научно-исследовательской программы «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней», которые осуществлялись в тесном взаимодействии с территориальными органами и организациями Роспотребнадзора Дальневосточного федерального округа (ДФО).

Результаты проведенного в ДФО исследования в очередной раз продемонстрировали важность такого компонента эпидемиологического надзора за энтеровирусными инфекциями, острыми кишечными инфекциями, вирусными гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией, а также новой коронавирусной инфекцией, как молекулярно-генетический мониторинг циркуляции возбудителей, проводимый на высокотехнологичном уровне и позволяющий осуществлять не только генотипирование, но и выявлять возможные эпидемиологические связи случаев заболеваний. При этом, выраженное генетическое разнообразие возбудителей указанных вирусных инфекций обуславливает клинические и эпидемиологические особенности вызываемых ими заболеваний [1, 2, 3].

В настоящее время в лабораторной практике используются как скрининговые молекулярно-генетические методы диагностики, так и методы углубленных исследований геномов возбудителей. К числу первых относится наиболее распространенный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Благодаря ПЦР стало возможным не только идентифицировать возбудителя и анализировать большое количество исследуемых проб, но и в ряде случаев при использовании типоспецифических праймеров определять генетический вариант возбудителя, а также вирусную нагрузку или концентрацию возбудителя в исследуемом материале [2, 11].

Среди методов углубленных молекулярно-генетических исследований широко распространен анализ нуклеотидных последовательностей наиболее приемлемой части генома возбудителей (так называемое фрагментное секвенирование). Данный метод используется и в ХНИИЭМ с целью определения генетического варианта возбудителя (генотипирования), выявления маркеров резистентности и мутаций, проведения филогенетического анализа сходства или различия анализируемого возбудителя с другими вариантами возбудителей, выделенных от разных больных и в различных географических зонах. При этом высокая степень генетического сходства изолированных штаммов указывает на возможную эпидемиологическую связь вызванных ими случаев заболеваний.

В частности, по эпидемическим показаниям молекулярно-генетическими методами в 2022 г. были установлены генотипы возбудителей в 6 очагах групповой заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ). Так, в Амурской области идентифицирован норовирус генотипа *GII.4* [P16] во время расследования очага групповой заболеваемости ОКИ в ГАУ СО АО «Архаринский дом-интернат для престарелых и инвалидов», где пострадали 22 человека. Второй очаг ОКИ в Амурской области зарегистрирован среди сотрудников и учащихся МОБУ «Ромненская средняя общеобразовательная школа имени И.А. Гончарова». В биологическом материале от заболевших выявлен норовирус другого генотипа – *GII.17* [P17].

В Хабаровском крае с помощью метода секвенирования установлены возбудители в 4 очагах ОКИ [4]. Так, в МБДОУ с. Восточное, с числом пострадавших 11 человек, идентифицирован норовирус генотипа *GII.4* [P16], в МКДОУ «Детский сад с. Чумикан» (32 человека пострадавших) – норовирус генотипа *GII.6* [P7]. Следует отметить, что данные геноварианты норовируса циркулируют по всему миру. Нами выявлено их сходство по анализируемому участку генома на 97-99% со штаммами аналогичных генотипов, выделенных в 2016-2021 гг. в странах Азии, Северной и Южной Америки, Европы.

В июле 2022 г. зарегистрированы 5 случаев ОКИ среди сотрудников металлургического предприятия в п. Многовершинный Хабаровского края [5]. Полученные от заболевших нуклеотидные последовательности норовируса принадлежали генотипу *GII.17* [P17], который так же получил широкое распространение в мире и циркулировал в 2013-2022 гг. в Китае, Японии, странах Южной Америки, США и России. Стоит напомнить, что в 2015 г. в п. Многовершинный регистрировалась крупная водная вспышка норовирусной инфекции с количеством пострадавших 79 человек, обусловленная этим же генотипом норовируса [7]. Факторами передачи, приведшими к инфицированию заболевших в обоих очагах 2015 и 2022 гг., были употребление заболевшими сырой питьевой воды и отсутствие в течение длительного времени должного обслуживания на водозаборе поселка [5, 7]. Таким образом, отмечена длительная циркуляция норовируса генотипа *GII.17* в п. Многовершинный Хабаровского края с реализацией водного пути передачи норовирусной инфекции в результате продолжительно сохраняющихся проблем с водоснабжением.

Следует отметить, что сравнительный анализ нуклеотидных последовательностей позволил выявить полную идентичность выделенных норовирусов отдельно в каждом очаге, что свидетельствовало о едином источнике инфицирования.

Более, в 2022 г. в городе Хабаровске выявлен полиэтиологический очаг ОКИ в МАДОУ «Детский сад № 75». Методом секвенирования в пробах от 4 заболевших детей и одного контактного взрослого (инструктор по физической культуре) идентифицирован генотип норовируса *GII.17* [P17],

длительно циркулирующий в Хабаровском крае. В то же время в образцах от других 4 детей с признаками ОКИ из данного детского сада типирован ротавирус А генотипа G3P[8], который оказался на 94-95% идентичен штаммам, циркулировавшим в России, Словакии, Таиланде и Китае в 2014-2020 гг.

Таким образом, на территории ряда южных субъектов ДФО отмечена активная циркуляция норовирусов генотипов GII.17 [P17], GII.6 [P7], GII.4 [P16] и ротавируса А генотипа G3P[8], которые обусловили вспышечную заболеваемость среди детей в образовательных коллективах и среди взрослых на промышленном предприятии. Проводимый в ряде субъектов ДФО молекулярно-генетический мониторинг за норо- и ротавирусной инфекцией стал неотъемлемым инструментом эпидемиологического надзора, способствующим расследованию очагов групповой заболеваемости, а также позволяющим отслеживать циркуляцию и распространение различных генотипов кишечных вирусов на территории Российской Федерации.

Дальневосточный федеральный округ, особенно Хабаровский край и Сахалинская область, является территорией РФ с ежегодно регистрируемым повышенным уровнем заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ). При этом, генетическое разнообразие энтеровирусов (ЭВ) определяет полиморфную клиническую картину и прогноз заболеваемости энтеровирусной инфекцией [10]. Особую диагностическую сложность представляют не типизируемые на культуре ткани ЭВ или ЭВ, не способные размножаться в культуре клеток. Следовательно, использование только классических вирусологических методов диагностики ЭВИ недостаточно информативно. В настоящее время в ДФО для эпидемиологической характеристики территорий и с целью принятия необходимых профилактических мер применяется комплекс классических вирусологических и современных молекулярно-генетических методик, включая ПЦР и фрагментное секвенирование.

В 2022 г. молекулярно-генетическими методами исследован биологический материал из 10 курируемых субъектов Дальневосточного федерального округа: Хабаровского, Приморского, Камчатского, Забайкальского краев; Еврейской автономной, Магаданской, Сахалинской, Амурской областей; Республик Бурятия, Саха (Якутия). Методом секвенирования получены 483 нуклеотидных последовательности энтеровирусов, из них: 415 – от лиц с подозрением на энтеровирусную инфекцию и 68 – из объектов окружающей среды.

Установлено, что, как и в предыдущие годы, у пациентов с ЭВИ в целом по курируемым субъектам ДФО преобладали энтеровирусы вида А, удельный вес которых в 2022 г. составил 53,3%. На энтеровирусы видов В, С и D пришлось 45,3%, 1,2% и 0,2% соответственно. Среди энтеровирусов вида А в 2022 г. лидировал вирус Коксаки А-16 (56,1%), который преимущественно циркулировал в Сахалинской области и обусловил возникновение в данном субъекте 15 очагов групповой заболеваемости ЭВИ в дошкольных учреждениях. Другие энтеровирусы вида А (вирусы Коксаки А-10 и А-6) также обнаружены при расследовании 2-х очагов ЭВИ в дошкольных учреждениях Забайкальского края. Энтеровирусы видов В, С и D групповую заболеваемость ЭВИ в 2022 г. не вызывали.

В отдельных субъектах соотношение выявленных видов энтеровирусов в 2022 г. было различным. Так, в Хабаровском крае в прошедший эпидемический сезон рост заболеваемости ЭВИ был обусловлен в первую очередь энтеровирусами вида В, в особенности вирусом ЕСНО-6 (49,3% от всех выявленных в крае ЭВ). На филогенетическом дереве нуклеотидные последовательности эховируса 6-го типа 2022 г. вошли в одну группу со штаммами, циркулировавшими в г. Хабаровске в 2006 г. во время крупной вспышки энтеровирусного менингита, и штаммами 2016 г., обнаруженными при расследовании очага групповой заболеваемости ЭВИ (катаральная форма) в детском доме г. Николаевска-на-Амуре. Вследствие этого сделано предположение о том, что в Хабаровском крае в течение многих лет в циркуляции преобладал один геновариант эховируса 6-го типа. К 2022 году по причине широкомасштабных противозидемических мероприятий, проводимых в период разгара пандемии COVID-19 (2020-2021 гг.), произошел рост прослойки населения, особенно детского населения, восприимчивого к ЭВ, в том числе и к вирусу ЕСНО-6, что могло стать одной из причин роста заболеваемости ЭВИ в Хабаровском крае в 2022 г. Среди других энтеровирусов вида В в Хабаровском крае часто выявлялись эховирусы 11-го и 13-го типов, а также Коксаки В-2.

Как было упомянуто выше, значительный вклад в эпидемическое неблагополучие по ЭВИ в Сахалинской области в 2022 г. внес вирус Коксаки А-16, относящийся к виду энтеровирусов А. Тем не менее, похожие штаммы в прошлые годы (до пандемии COVID-19) уже циркулировали, как в самой Сахалинской области, так и в других субъектах РФ. Существенный рост в 2022 году заболеваемости населения Сахалинской области ЭВИ, этиологически обусловленный активной циркуляцией Коксаки А-16, также мог быть вызван снижением иммунной прослойки населения к данному возбудителю, произошедшей в период действия противозидемических мер к COVID-19. Кроме этого не исключена и возможность завоза вируса из других территорий в связи с увеличением туристических потоков.

В остальных субъектах ДФО выраженного преобладания какого-либо типа энтеровируса в 2022 году не выявлено.

Следовательно, проведенный в 2022 году молекулярно-генетический мониторинг за циркуляцией ЭВ среди населения ДФО позволил еще раз подтвердить, что важной особенностью эпидемиологии энтеровирусной инфекции является доминирование определенного типа ЭВ или обнаружение

нескольких геновариантов одного и того же типа энтеровируса различного происхождения. В целом, проведенный мониторинг позволил использовать информацию, необходимую для проведения противоэпидемических мероприятий в регионах ДФО, эндемичных по энтеровирусной инфекции.

С учетом того, что Сахалинская область к концу 2020 г. стала лидером в ДФО и по уровням заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) и хроническим гепатитом С (ХГС), в данном субъекте с целью поиска причин неблагополучия были проведены углублённые молекулярно-генетические исследования. В результате этих исследований у населения Сахалинской области выявлено генетическое разнообразие вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV). Показано, что развитие эпидемического процесса ХГВ на данной территории обусловлено циркуляцией двух генотипов HBV: преимущественно D (в 71,4%) и в меньшем проценте случаев А (28,6%). Среди исследованных образцов генотип D HBV был представлен тремя субгенотипами D1, D2, D3. Более того, филогенетический анализ 2 образцов субгенотипа D1 выявил формирование двух небольших кластеров, что могло свидетельствовать о разном происхождении последовательностей субгенотипа D1 HBV, относящихся к каждому из кластеров. При этом, не была исключена возможность импортирования субгеновариантов D1 из зарубежных стран.

Нуклеотидные последовательности двух других субгенотипов (D2 и D3) оказались наиболее филогенетически близкими штаммам, выявленным в 2016 году в Хабаровском крае, что может свидетельствовать о возможной эпидемиологической связи случаев заболеваний ХГВ, возникших в пределах географии указанных регионов ДФО.

Молекулярно-генетическое исследование HCV, циркулирующего на территории Сахалинской области, проведённое методом ПЦР, с последующим филогенетическим анализом нуклеотидных последовательностей области NS5b генома HCV, выявило циркуляцию четырёх субтипов: 1a, 1b, 2a и 3a с преобладанием субтипа 3a. При этом, все полученные нуклеотидные последовательности субтипа 3a HCV вошли в один кластер с последовательностями, выделенными в разные годы в различных регионах Российской Федерации и других стран мира. Штаммы субтипа 1b равномерно распределились на древе между референс-штаммами, представленными в международной базе данных GenBank из стран ближнего и дальнего зарубежья (Узбекистан, Греция, США, Германия, Италия, Китай, Бразилия). Два образца генотипа 2 образовали единый кластер с изолятами, принадлежавшими субтипу 2a из Франции, а 1 образец оказался на 98% сходным с изолятами субтипа 1a, выделенными в 2007 г. в США и в 2012 г. в Италии.

Полученные в Сахалинской области результаты молекулярно-генетического исследования позволили предположить завозные случаи заболеваний ХГВ и ХГС, отследить территориальную специфику распространения генетических вариантов вирусов гепатитов В и С, значительно дополнив существующие представления об их циркуляции на территории Российской Федерации.

Изучение генетических характеристик ВИЧ-1 является особенно актуальным в связи с тем, что геноварианты вируса могут различаться биологическими свойствами, скоростью эволюции и прогрессирования заболевания [3, 6]. В 2022 г. научно-исследовательская работа по данному направлению проведена по трём аспектам: оценено молекулярно-генетическое разнообразие вируса на отдельных территориях ДФО; представлен анализ мутаций лекарственной устойчивости (ЛУ); установлены вероятные источники инфицирования вирусом иммунодефицита человека в рамках эпидемиологического расследования, проведенного в Приморском крае с целью исключения возможности криминального или нозокомиального заражения.

Необходимость постоянного молекулярно-генетического мониторинга ВИЧ-1, в том числе в субъектах ДФО, обусловлена постоянными изменениями в географическом распределении подтипов возбудителя, а также более частым появлением рекомбинантных форм вируса, что является неблагоприятным признаком [8]. Проведенное в 2022 г. молекулярно-генетическое исследование показало, что среди обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территориях ДФО (в Республике Якутия, Хабаровском и Приморском краях, Амурской и Сахалинской областях) продолжает доминировать суб-субтип А6, который был обнаружен в 64,6±5,9%. В 18,5±4,8% определен генотип В, в 6,2±2,9% - генотип С. В 10,8% случаев были выявлены рекомбинантные формы вируса.

Для выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на исследуемых территориях ДФО, был проведен филогенетический анализ 65 нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу. При этом отмечена кластеризация суб-субтипа А6 по географическому признаку. Так, 6 образцов из Приморского края и 6 образцов из Сахалинской области (с уровнем bootstrap-поддержки 89% и 99%) сформировали соответственно два кластера, что может указывать на существование эпидемиологической связи в анализируемых группах пациентов. Благодаря филогенетическому анализу удалось подтвердить завозной случай циркулирующей рекомбинантной формы CRF02_AG ВИЧ-1 в Хабаровский край из Таджикистана.

Комплексное использование методик, в виде применения специализированных онлайн программ для геномного типирования REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3) и jpHMM, а также программы SimPlot, позволило в нескольких случаях установить наличие мозаичной структуры и рекомбинации

между субтипом А и рекомбинантной формой 06_srx (Сахалинская область), между субтипами В и С, А и С (Приморский край). Возрастание доли рекомбинантных форм ВИЧ-1, выявленных среди ВИЧ-инфицированных пациентов указанных субъектов ДФО, свидетельствует о быстрой эволюции и изменчивости ВИЧ-1 и может оказывать существенное влияние на изменение биологических характеристик вируса, в том числе на его восприимчивость к антиретровирусным препаратам и, соответственно, на исход заболевания.

Известно, что одним из серьезных препятствий, ограничивающих успех терапии при ВИЧ-инфекции, является формирование лекарственной устойчивости, при которой вирус в составе генома приобретает мутации, влияющие на его чувствительность к препаратам [3,7]. В 2022 г. установлено, что в структуре мутаций, определяющих резистентность ВИЧ к АРВП среди населения ДФО, продолжают доминировать замены, обуславливающие иммунологическую и вирусологическую неэффективность препаратов групп НИОТ и ННИОТ [9]. Среди обследованных пациентов 36 имели опыт антиретровирусной терапии, наиболее распространенной схемой лечения среди них были комбинации ZDV/3TC/EFV, ZDV/3TC/NVP и ZDV/3TC/LPV/rvt.

Первичные мутации лекарственной устойчивости (из перечня Стэнфордской базы данных), а значит, и необходимость замены терапии, были выявлены у 9 (25,0±7,3%) пациентов, получающих АРВП. Мутации, определяющие резистентность ВИЧ к препаратам НИОТ, обнаружены у 3 человек (33,3%), к препаратам группы ННИОТ — у 1 пациента (11,1%), у 5 пациентов (55,6%) выявлен штамм ВИЧ-1, резистентный сразу к двум указанным классам препаратов. Наиболее часто встречающейся мутацией ЛУ (66,7%) к препаратам класса НИОТ, явилась замена M184V, которая появляется в участке гена *pol*, кодирующего ОТ, и впоследствии закрепляется на фоне недостаточного вирусологического ответа на большинство схем, включающих НИОТ ламивудин (3TC) и эмтрицитабин (FTC). Чувствительность вируса к этим препаратам снижается более чем в 100 раз, при этом мутация M184V существенно повышает чувствительность вируса к азидотимидину (AZT), ставудину (d4T), тенофовиру (TDF), что обуславливает целесообразность сохранения указанных комбинаций препаратов в текущей схеме терапии. Наряду с M184V мутации K65R и G190S были наиболее распространенными в гене ОТ ВИЧ-1.

Мутации в гене протеазы, в основном, были представлены минорными (вторичными) мутациями, которые характеризуются тем, что не затрагивают активный центр фермента, часто обнаруживаются в разных участках генома ВИЧ-1 и призваны, в большей или меньшей степени, восстановить утраченную жизнеспособность вирусов, имеющих первичные мутации.

В результате проведенного анализа 29 нуклеотидных последовательностей гена обратной транскриптазы и гена протеазы ВИЧ, изолированных от ВИЧ-инфицированных пациентов ДФО, не получавших АРВП, все выявленные мутации были отнесены либо к мутациям полиморфизма, либо к вторичным мутациям, т.е. мутациям, которые могут вносить свой вклад в формирование устойчивости, но в присутствии первичных мутаций и сами по себе резистентность не вызывают.

Следовательно, постоянное слежение за лекарственно-устойчивыми штаммами ВИЧ-1 становится всё более важной задачей в сфере эффективного лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией во всём мире. В связи с увеличением масштабов лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, в том числе в ДФО, актуальным направлением является изучение распространенности первичной резистентности ВИЧ среди недавно инфицированных пациентов.

В проводимых в ДФО в 2022 году исследованиях генотипирование и филогенетический анализ использованы в качестве дополнительного инструмента при проведении эпидемиологического исследования случаев ВИЧ-инфекции в двух сложных с эпидемиологической точки зрения случаях заражения в Приморском крае. В ходе расследования было показано, что штаммы ВИЧ-1, полученные от инфицированных пациентов, по участкам нуклеотидных последовательностей гена *pol* оказались генетически более близки друг с другом, чем со штаммами из групп сравнения, и принадлежат одному геноварианту (суб-субтипу А6 в первом случае и субтипу В во втором), что указывало на высокую степень вероятности наличия эпидемиологической связи между ними.

На основании изложенного можно сделать вывод о том, что в настоящее время молекулярно-генетический мониторинг, включающий слежение за формированием и циркуляцией резистентных форм ВИЧ-1, анализ распространения различных геновариантов вируса (в том числе новых рекомбинантных форм) в конкретных регионах, очагах, группах риска стал в ДФО важной составной частью системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

С февраля 2021 года в ХНИИЭМ на постоянной основе осуществляется молекулярно-генетический мониторинг возбудителей новой коронавирусной инфекции с целью выявления штаммов SARS-CoV-2, вызывающих озабоченность и несущих опасность здоровью населения. В ежедневном режиме проводится фрагментное секвенирование вируса SARS-CoV-2 для шести подконтрольных субъектов РФ, располагающихся на территории Дальневосточного федерального округа.

Всего в 2022 году получено 3427 сиквенсов нового коронавируса, в том числе в материале из Амурской области – 660, Еврейской автономной области – 280, Приморского края – 568, Сахалинской области – 540, Хабаровского края – 735, из Республики Саха (Якутия) – 644. При этом в 2022 году

большинство сиквенсов принадлежали геноварианту *Omicron* (84,4%), в том числе в 981 пробе (33,9%) выявлена линия B.1.1.529, в 816 пробах (28,2%) – линия BA.2 и в 1095 пробах (37,9%) – линии BA4/BA5. В 535 пробах (15,6%) идентифицирован геновариант B.1.614.2 (*Delta*).

Причем, в ДФО к началу 10-ой календарной недели (7-13 марта) 2022 года произошла замена геноварианта B.1.614.2 (*Delta*) на штамм Омикрон двух генетических линий (B.1.1.529 и BA.2), что сопровождалось уменьшением показателей летальности от новой коронавирусной инфекции при увеличении степени заразности возбудителя и росте регистрируемой заболеваемости, в том числе среди вакцинированных против COVID-19 лиц [12]. Долевое соотношение указанных генетических линий Омикрона изменялось в динамике с постепенным увеличением доли BA.2. Однако данная закономерность прослеживалась на пяти из шести территорий ДФО. Исключение составила Республика Саха (Якутия), где доля генетической линии B.1.1.529 довольно длительно преобладала над долей BA.2 – на протяжении с января по апрель 2022 года. Выявленная в Республике Саха (Якутия) особенность распространения геновариантов штамма Омикрон могла стать одной из причин наиболее высоких в ДФО еженедельных показателей заболеваемости COVID-19 в зимне-весенний период.

В 29-ую календарную неделю (18-24 июля) 2022 года впервые на всех шести анализируемых территориях ДФО была выявлена другая генетическая линия Омикрона (BA.4/BA.5), которая к концу 2022 года стала явно доминирующей. Указанная смена генетических линий штамма Омикрон привела к летнему подъему заболеваемости COVID-19 в ДФО на протяжении 8-ми недель – с 28-ой (11-17 июля) до 35-ой недели (29 августа – 4 сентября) 2022 года, с максимальным темпом прироста (+133,1%) на 31-ой календарной неделе (1-7 августа 2022 г.).

Следовательно, динамика обнаружения различных геновариантов Омикрона соответствовала характеру эпидемической ситуации в анализируемых регионах ДФО, что подтверждает важность в эпидемиологическом надзоре проведения молекулярно-генетического мониторинга, необходимого для принятия управленческих решений в отношении предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции среди населения [1].

Таким образом, исследования, проведенные в 2022 году в Дальневосточном федеральном округе, продемонстрировали существенную значимость молекулярно-биологического мониторинга с использованием метода фрагментного секвенирования в эпидемиологическом надзоре за вирусными инфекциями.

Показано, что диагностические возможности молекулярно-генетических методов в эпидемиологии не исчерпываются их использованием только для выявления источников инфекции и эпидемиологической связи случаев заболеваний во время эпидемических вспышек. Важным назначением молекулярно-генетических методов в эпидемиологическом надзоре является молекулярно-генетический мониторинг, позволяющий отслеживать популяционную структуру возбудителей инфекции и выявлять предвестники осложнения эпидемиологической ситуации. Данное осложнение может произойти вследствие возможного заноса инфекции или перестройки популяции возбудителей, приводящей к формированию эпидемически значимых генетических вариантов в конкретной географической зоне. Особую угрозу при заносе представляют международные эпидемические варианты возбудителей, благодаря своим вирулентным свойствам и повышенной контагиозности. Такие штаммы способны преодолевать большие расстояния и охватывать обширные территории, включая страны и даже континенты. Следовательно, результаты молекулярно-генетического мониторинга необходимы для прогнозирования ситуации и обоснования своевременного вмешательства в ход эпидемического процесса.

Литература

1. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Х., Дубоделов Д.В., Углева С.В. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Том 99, №4. – С. 381-396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>.
2. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология / М.: Медицина. – 1989. – 416 с.
3. Бобкова М.Р. Молекулярно-генетические методы в изучении эпидемиологии инфекций, возбудители которых передаются парентеральным путем: Автореф. дисс. ... д-ра. биол. наук. – М., 2002. – 42 с.
4. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е., Каравянская Т.Н., Карлов И.С. и др. Расследование очага групповой заболеваемости норовирусной инфекцией в дошкольном образовательном учреждении Хабаровского края (случай из практики) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. - №42. – С. 139-141.
5. Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Карлов И.С. Водные вспышки норовирусной инфекции в пос. Многовершинный Хабаровского края // Материалы XII Съезда ВНПОЭМП (26-28 октября 2022 г., Москва) / под ред. профессора А.Ю. Поповой, академика РАН, профессора В.Г. Акимкина. – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. – 654 с. (С. 334-335).

6. Зайцева Н.Н., Ефимов Е.И., Носов Н.Н., Парфенова О.В., Пекшева О.Ю. Современные молекулярно-генетические методы исследования в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией // МЕДИАЛЬ. – 2014. - №2 (12). – С. 122-133.
7. Зайцева Т.А., Каравянская Т.Н., Чистяк В.М., Гарбуз Ю.А., Резник В.И., Лебедева Л.А., Троценко О.Е., Корита Т.В. Роль водного фактора в возникновении вспышечной заболеваемости острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии (на примере Хабаровского края) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. - №29. – С. 17-25.
8. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, выделенных на территориях Дальневосточного федерального округа (анализ за 2021-2022 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. - №43. – С. 84-92.
9. Котова В.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Мутации резистентности ВИЧ к у пациентов Сахалинской области и Республики Саха (Якутия) // Материалы XII Съезда ВНПОЭМП (26-28 октября 2022 г., Москва) / под ред. профессора А.Ю. Поповой, академика РАН, профессора В.Г. Акимкина. – М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. – 654 с. (С. 392-393).
10. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Курганова О.П. и др. Особенности эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов в 2021 г. и прогноз заболеваемости на 2022 г. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. - №42. – С. 70-79.
11. Троценко О.Е., Котова В.О., Сапега Е.Ю., Балахонцева Л.А., Бутакова Л.В. и др. Внедрение методов молекулярно-генетического анализа в практику этиологической расшифровки очагов инфекционных болезней в Хабаровском крае // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2016. - №31. – С. 6-11.
12. Троценко О.Е., Корита Т.В., Котова В.О., Сапега Е.Ю., Курганова О.П., Зайцева Т.А. и др. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности инфекции COVID-19 в пятую волну пандемии в субъектах Дальневосточного федерального округа Российской Федерации // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2022. - №42. – С. 54-69.

Сведения об ответственном авторе:

Троценко Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, директор ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, adm@hniiet.ru