



Результаты исследования распространённости и активности циркуляции парвовируса B19 (*Parvoviridae*, *Parvovirinae*, *Erythroparvovirus*, *Primate erythroparvovirus 1*) среди социально значимых категорий населения

Никишов О.Н.¹, Кузин А.А.¹, Зобов А.Е.¹, Лаврентьева И.Н.², Антипова А.Ю.², Останкова Ю.В.², Хамитова И.В.², Никишов С.Н.³

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, 194044, Санкт-Петербург, Россия;

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, 197101, Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», 430005, Саранск, Россия

В настоящее время наряду с возрастающей потребностью медицинских организаций в препаратах крови ощущаются и недостатки существующей системы, поскольку не для всех инфекций с гемоконтактным механизмом передачи разработаны алгоритмы лабораторного обследования доноров крови. Примером может служить инфекция, вызываемая парвовирусом B19.

Цель исследования – изучение распространённости носительства маркеров гуморального иммунитета и активности циркуляции возбудителей парвовирусной инфекции среди социально значимых категорий населения.

Материал и методы. Материалами исследования послужили образцы крови от доноров, проживающих в Санкт-Петербурге, а также изоляты парвовируса B19, выделенные из ДНК-положительных образцов плазмы.

Результаты и обсуждение. По результатам лабораторного обследования доноров была установлена высокая доля носителей вирусспецифических антител класса IgG, что свидетельствует о перенесённой ранее парвовирусной инфекции B19 и иллюстрирует её высокую распространённость в данной социально значимой группе. По результатам исследования препаратов крови с помощью метода полимеразной цепной реакции в значительном числе образцов обнаружена ДНК парвовируса B19. Это указывает на остропотекающий инфекционный процесс парвовирусной инфекции у обследованных доноров и обуславливает высокую эпидемиологическую опасность получаемых от них гемопродуктов. В результате секвенирования и филогенетического анализа фрагмента гена *VP1* у исследуемых изолятов выявлена принадлежность к генотипу A1 и его подтипу 1A2, что показывает наибольшее сходство с генотипами парвовируса B19, циркулирующими в странах Евросоюза и Азии. Кроме того, были выделены два неизвестных ранее изолята парвовируса B19, нуклеотидные последовательности которых депонированы в международную базу данных GenBank.

Заключение. По итогам работы обоснована целесообразность включения тестирования проб крови на маркеры парвовирусной инфекции B19 в алгоритмы лабораторного обследования доноров, что позволит обеспечить предупреждение гемоконтактного заражения реципиентов крови парвовирусом B19.

Ключевые слова: парвовирус B19; филогенетический анализ; секвенирование; доноры; аминокислотные последовательности; вирусная безопасность.

Для цитирования: Никишов О.Н., Кузин А.А., Зобов А.Е., Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю., Останкова Ю.В., Хамитова И.В., Никишов С.Н. Результаты исследования распространённости и активности циркуляции парвовируса B19 (*Parvoviridae*, *Parvovirinae*, *Erythroparvovirus*, *Primate erythroparvovirus 1*) среди социально значимых категорий населения. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(3): 143-149.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-3-143-149>

Для корреспонденции: Никишов Олег Николаевич, преподаватель кафедры общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, Санкт-Петербург. E-mail: nikishov.oleg2015@yandex.ru

Участие авторов: Никишов О.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Кузин А.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Зобов А.Е. – сбор данных литературы, статистическая обработка, редактирование; Лаврентьева И.Н. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; Антипова А.Ю. – сбор и обработка материала, статистическая обработка; Останкова Ю.В. – сбор и обработка материала; Хамитова И.В. – сбор и обработка материала, редактирование; Никишов С.Н. – сбор данных литературы, редактирование.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.05.2020

Принята в печать 09.06.2020

Results of a study of parvovirus B19 (*Parvoviridae*, *Parvovirinae*, *Erythroparvovirus*, *Primate erythroparvovirus 1*) prevalence and circulation activity in socially significant categories of the population

Oleg N. Nikishov¹, Alexander A. Kuzin¹, Andrey E. Zobov¹, Irina N. Lavrentieva², Anastasiya Yu. Antipova², Yuliya V. Ostankova², Irina V. Khamitova², Sergey N. Nikishov³

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia;

² Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, 197101, Russia;

³ National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk, 430005, Russia

Currently, along with the increasing need of medical organizations for blood preparations, algorithms for laboratory testing of blood donors are not available for all infections with hemo-contact mechanism of transmission. A representative example is infection caused by parvovirus B19.

Purpose of the study. The article presents the results of the original study, the purpose of which was to study the prevalence of antibodies to parvovirus B19 and the activity of the circulation of this virus in socially important categories of the population.

Material and methods. The materials of the study were blood samples from blood donors of Saint Petersburg, as well as parvovirus B19 sequences isolated from DNA-positive plasma samples.

Results and discussion. According to the results of the laboratory examination, a high proportion of carriers of virus-specific IgG antibodies was found in studied group of donors, which confirms the previous infection of parvovirus B19 in them and illustrates the high prevalence of infection in this socially significant group. Based on the results of the blood preparations testing, the presence of parvovirus DNA B19 in a significant number of samples was determined by polymerase chain reaction method. This indicates an current parvovirus infection in the examined donors and points to a high epidemiological risk of the blood products obtained from them. Sequencing and phylogenetic analysis of a fragment of the VP1 gene demonstrated that the studied isolates belonged to A1 genotype and its subtype 1A2, which correlates with the genotypes of parvovirus B19 circulating in the European Union and Asia. In addition, two previously unknown B19 parvovirus isolates were isolated, the nucleotide sequences of which were deposited into the international GenBank database.

Conclusion. Based on the results of the study, it is justified to include testing of blood samples for markers of B19 parvovirus infection in existing algorithms of laboratory examination of donors, which will ensure prevention of hemo-contact infection of blood recipients with parvovirus B19.

Keywords: *parvovirus B19; phylogenetic analysis; sequencing; donors; amino acid sequences; viral safety.*

For citation: Nikishov O.N., Kuzin A.A., Zobov A.E., Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu., Ostankova Yu.V., Khamitova I.V., Nikishov S.N. Results of a study of parvovirus B19 (*Parvoviridae*, *Parvovirinae*, *Erythroparvovirus*, *Primate erythroparvovirus 1*) prevalence and circulation activity in socially significant categories of the population. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology)*. 2020; 65(3): 143-149. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-3-143-149>

For correspondence: Oleg N. Nikishov, teacher of the Department (general and military epidemiology), S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, 194044, Russia. E-mail: nikishov.oleg2015@yandex.ru

Information about the authors:

Nikishov O.N., <https://orcid.org/0000-0002-3677-1734>

Kuzin A.A., <https://orcid.org/0000-0001-9154-7017>

Zobov A.E., <https://orcid.org/0000-0001-7791-8993>

Lavrentieva I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2188-6547>

Antipova A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7763-535X>

Ostankova Yu.V., <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Khamitova I.V., <https://orcid.org/0000-0003-1966-7860>

Nikishov S.N., <https://orcid.org/0000-0002-1573-6825>

Contribution: Nikishov O.N. – concept and design of research, material collection and processing, text writing; Zobov A.E. – literature data collection, statistical processing, text editing; Kuzin A.A. – concept and design of research, text writing and editing; Lavrentieva I.N. – concept and design of research, material collection and processing, text writing and editing; Antipova A.Yu. – material collection and processing, statistical processing; Ostankova Yu.V. – material collection and processing; Khamitova I.V. – material collection and processing, text editing; Nikishov S.N. – literature data collection, text editing;

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 15 May 2020

Accepted 09 June 2020

Введение

В настоящее время потребность медицинских организаций в препаратах крови значительно возросла, что связано с совершенствованием оказания медицинской помощи населению, особенно с внедрением специализированных высокотехнологичных методов лечения. При этом принципиально важно использование для этих целей сырья, либо полностью освобождённого от гемоконтактных вирусов, либо имеющего минимальную вирусную нагрузку [1, 2]. Данное требование закреплено постановлением Правительства РФ от 22.06.2019 № 797 в Правилах заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и её компонентов.

Эпидемиологическая безопасность гемотрансфузий – один из важных компонентов профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [2]. Предупреждение гемоконтактной передачи возбудителей вирусной природы (гепатиты В, С, D, ВИЧ-инфекция) является её обязательным элементом. В отношении данных инфекций осуществляется эпидемиологический мониторинг и нормативно закреплены алгоритмы лабораторного обследования лиц, являющихся донорами крови. Вместе с тем известны вирусные инфекции, которые могут распространяться посредством гемоконтактного механизма передачи.

К ним относится парвовирусная инфекция человека (ПВИ) В19, впервые обнаруженная Y. Cossart и соавт. при тестировании пробы плазмы крови от здорового донора на вирусный гепатит В [3]. Наименование возбудителя: парвовирус В19 (далее – PV В19) – связано с обозначением лунки лабораторного планшета, где находился исследуемый биологический материал плазмы крови, из которого был выделен патоген.

Гемоконтактный механизм передачи PV В19 особенно актуален для пациентов гематологического и хирургического профиля, являющихся реципиентами препаратов крови. Поэтому с позиции эпидемиологии весьма важно, что устойчивость PV В19 к традиционным режимам дезинфекции (стерилизации) обуславливает эпидемиологическую опасность продуктов крови, особенно со значительной вирусной нагрузкой ($\geq 10^4$ копий/мл), как фактора передачи данной инфекции, способного приводить к заражению до 50% реципиентов [4, 5]. Кроме того, известно, что при развитии острой ПВИ в крови появляются нейтрализующие антитела, а собственно период вирусемии, несмотря на сравнительно малую продолжительность (не более 3 нед), сопровождается высокой концентрацией ДНК PV В19 в крови ($\geq 10^{12}$ копий/мл) [6]. В свою очередь появление специфических антител класса IgM к PV В19, циркулирующих в крови до 3 мес, сопряжено со снижением уровня вирусной ДНК, а антитела класса IgG к PV В19, обеспечивающие напряжённый иммунитет, появляются в крови начиная с 14–15-го дня от начала заболевания [7, 8]. В связи с этим обнаружение в крови доноров антител того или иного класса может свидетельствовать о наличии или отсутствии острой ПВИ и, соответственно, об уровне эпидемиологической опасности данной кроводачи.

Таким образом, роль серопозитивных к PV В19 доноров крови в развитии эпидемиологического процесса ПВИ весьма значима, однако их активное выявление в нашей стране, к сожалению, не предусмотрено. При этом в некоторых странах Европы и в США, в отличие от Российской Федерации, внедрены прямые указания на тестирование крови доноров на PV В19 наряду с возбудителями других гемоконтактных инфекций (гепатиты В, С, D и др.).

Цель исследования – изучение распространённости носительства маркеров гуморального иммунитета и активности циркуляции возбудителей ПВИ среди социально значимых категорий населения (на примере результатов обследования доноров крови, проживающих в Санкт-Петербурге).

Материал и методы

500 образцов плазмы крови доноров из Санкт-Петербурга исследовали на маркеры ПВИ – IgG-антитела и ДНК вируса.

Использовали эпидемиологические (эпидемиологический анализ), математико-статистические, молекулярно-генетические (диагностику методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), секвенирование, филогенетический анализ) и серологический (иммуноферментный анализ, ИФА) методы исследования.

Для лабораторной диагностики ПВИ применяли ИФА – стандартный метод определения вирусспецифических антител [9]. Антитела к PV В19 классов IgM и IgG выявляли с помощью тест-систем «recomWELLParvovirus В19 IgM» и «recomWELLParvovirus В19 IgG» (Microgen GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Методом ПЦР с помощью диагностического набора реагентов «АмплиСенс®Parvovirus В19-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) определяли наличие ДНК PV В19 и вирусную нагрузку положительных образцов плазмы серопозитивных к PV В19 доноров. ДНК для генотипирования выделяли из образцов с наибольшей вирусной нагрузкой.

Выделенную ДНК амплифицировали по методике, описанной ранее [10, 11]. Генотипирование проводили по участку (локусу), по которому кодируется фрагмент гена *NS1* и область гена *VP1* (VP1u) возбудителя, что необходимо для филогенетического анализа изолятов PV В19. Для этого использовали специфические праймеры (ООО «Синтол», Россия), которые подбирали с помощью программы NCBI/Primer-BLAST с учётом данных литературы и в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

В работе были использованы праймеры:

ParvoB19 1F CAATTGTCACAGACACCAGTA;

ParvoB19 2F CCCGCGCTCTAGTACGCCCA и ParvoB19 1R ACTTAGCCAGTTGGCTATACCT;

ParvoB19 2R TTGCGGGGGCCAGCTTGTA.

Секвенирующую реакцию проводили в соответствии с инструкцией к набору реагентов ABI PRISM BigDyeTerminator v3.1 (Applied Biosystems, США) в трёх повторах, на прямых и обратных праймерах. Очищенный осадок денатурировали в формамиде.

Продукт секвенирующей реакции анализировали на специальном оборудовании – генетическом анализаторе ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

При исследовании генетических элементов использовали программу NCBI Blast с выравниванием последовательностей нуклеотидов посредством программы MEGA 7.0 (алгоритм CluslW). Полученные результаты сравнивали с международными данными, представленными в GenBank. В филогенетическом анализе методом «присоединения соседей» оценивали расстояние между нуклеотидными последовательностями и строили филогенетическое дерево с учётом критерия сбалансированной эволюции. Кроме того, проведён бутстреп-анализ для 500 доноров, что позволило оценить достоверность построенного филогенетического дерева возбудителя.

Математические расчёты и статистический анализ выполнены с использованием методов, применяемых в медицинских исследованиях. При этом вычисляли частотные показатели и определяли 95% доверительный интервал (ДИ) по методу Вальда–Уилсона.

Результаты

В результате проведённых исследований у 426 (85,2%) обследованных в сыворотках крови были обнаружены вирусспецифические антитела класса IgG. С одной стороны, это свидетельствует о перенесённой ПВИ В19, а с другой – показывает её распространённость в данной социально значимой группе населения (см. таблицу).

Как показали результаты исследований, в общей когорте обследованных доноров оказалось 79,4 (95% ДИ 75,6–83,2) мужчин и 5,8 (95% ДИ 3,9–7,7) женщин, серопозитивных к PV В19, на 100 человек. При этом наибольшая частота Ig-маркеров PV В19 выявлена в возрастной группе 18–20 лет: 38,0, особенно среди мужчин (37,0). В то же время среди лиц 40 лет отмечена невысокая распространённость маркеров специфического противовирусного иммунитета: 4,4 у мужчин и 1,8 у женщин на 100 обследованных.

Для определения вирусной нагрузки 426 (85,2%) образцов крови доноров, содержащих IgG-антитела к PV В19, были исследованы методом ПЦР. В результате в 17,4% пробах плазмы крови обнаружена вирусспецифическая ДНК, подтверждающая наличие

PV В19 у доноров. При этом отмечена неоднородность вирусной нагрузки: в 13,5% случаев ДНК PV В19 составила 10^4 копий/мл, в 1,6% – 10^4 – 10^5 и в 2,4% – более 10^5 . С одной стороны, это свидетельствует об острой ПВИ В19, а с другой – об эпидемической опасности таких гемопродуктов, особенно при значительной вирусной нагрузке. Полученный вывод согласуется с данными как отечественных, так и зарубежных исследователей [4, 9, 12, 13].

Была проанализирована частота встречаемости ДНК PV В19 в зависимости от возраста доноров: 18–20 лет (1-я группа), 21 год – 30 лет (2-я группа), 31 год – 40 лет (3-я группа), 41 год и старше (4-я группа). Анализ показал, что 67,6% положительных проб ПЦР были получены от доноров 1-й группы. Кроме того, в основном у лиц этой группы были обнаружены образцы плазмы крови с высокой вирусной нагрузкой (10^4 – 10^8 копий/мл ДНК PV В19). Среди доноров 2-й группы (21 год – 30 лет) доля лиц с высокой вирусной нагрузкой в клиническом материале составила 28,4%, в 3-й и 4-й возрастных группах – по 2%.

Из образцов плазмы крови с вирусной нагрузкой 10^6 – 10^7 копий/мл ДНК PV В19 были выделены два изолята PV В19 – RUS15.15 и RUS15.15.2, их нуклеотидные последовательности депонированы в международную базу данных GenBank: MG779501 и MG779500 соответственно. Полученные последовательности MG779501 и MG779500 оказались идентичными.

При сравнении с референсным изолятом NC000883 из базы GenBank в изолятах RUS 15.15 и RUS 15.15.2 были отмечены изменения качественного состава аминокислот, связанные с мутациями на генном уровне (VP1, VP1u). Выявлены уникальные значимые мутации в следующих последовательностях аминокислот: E14K, V30L, S98N, D107N. Здесь необходимо отметить, что в структурном белке PV В19 (VP1, VP1u) имеется уникальная область, которая является своеобразной антигенной мишенью, нейтрализуемой специфическими антителами. Поэтому происходящие в этой области мутации могут способствовать распространению новых генотипов PV В19 в популяции людей. Однако требуются дополнительные исследования, результаты которых позволят установить эпидемиологическую значимость таких мутаций.

IgG-маркеры ПВИ В19 у доноров по гендерным и возрастным признакам, на 100 человек (95% доверительный интервал)

Prevalence of IgG antibodies to parvovirus B19 in donors by gender and age, per 100 people (95% CI)

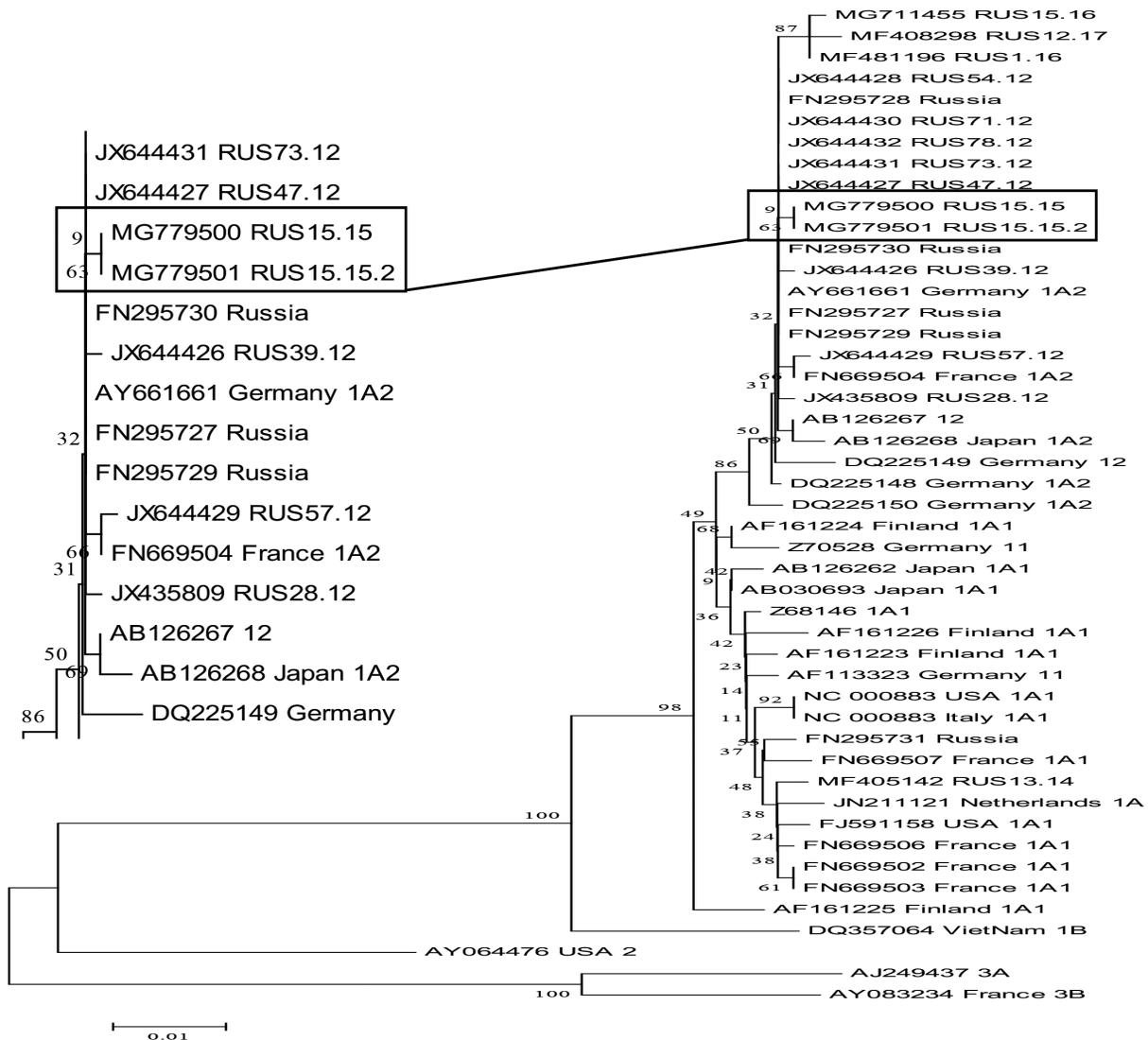
Возраст, годы Age group	Пол Sex		Итого Total
	мужчины Men	женщины Women	
18–20	37,0 (33,1–40,9)	1,0 (0,9–1,1)	38,0 (33,9–42,1)
21–30	27,2 (24,7–29,7)	1,8 (1,2–2,4)	29,0 (24,8–33,2)
31–40	10,8 (9,3–12,3)	1,2 (0,7–1,7)	12,0 (9,9–14,1)
41–50	3,2 (2,8–3,6)	1,4 (0,8–2,0)	4,6 (3,4–5,8)
51–60	1,2 (0,9–1,5)	0,4 (0,1–0,7)	1,6 (0,7–2,5)
Всего... Total...	79,4 (75,6–83,2)	5,8 (3,9–7,7)	85,2 (82,5–87,9)

Для филогенетического анализа полученные в данном исследовании нуклеотидные последовательности группировали с последовательностями наиболее широко распространённого в мире генотипа 1А. Генотип 1А включает два клэйда: 1А1 и 1А2. По результатам генотипирования обнаруженные изоляты отнесены к подтипу 1А2. Похожие на RUS15.15 и RUS15.15.2 последовательности PV B19 были выделены и депонированы в GenBank из Российской Федерации, из европейских (Франция, Германия) и азиатских стран (Япония), что подтверждает значительную распространённость инфекции, связанной с PV B19 (см. рисунок).

Обсуждение

К настоящему времени известно три генотипических варианта PV B19, которые на 10–15% различают-

ся по нуклеотидному составу [14–16]. При всём разнообразии на генетическом уровне существует только один серотип этого возбудителя [9, 17, 18]. Эпидемиологическую значимость представляет исследование, направленное на выявление распространённости PV B19 в группе доноров, так как возбудитель может передаваться посредством гемоконтактного механизма, в частности, при использовании препаратов крови и её продуктов. В ходе исследования проб плазмы крови в 85,2% случаев были обнаружены вирусспецифические IgG-антитела, что свидетельствует о перенесённой ПВИ B19. В 14,8% исследованных образцов обнаружена ДНК возбудителя. Нуклеотидная идентичность выделенных из образцов плазмы крови двух изолятов PV B19: RUS15.15 (MG779500) и RUS15.15.2 (MG779501) – составила 100%, что свидетельствует о циркуляции парвовируса среди обследованных до-



Результаты сравнительного филогенетического анализа выделенных и депонированных в GenBank изолятов парвовируса B19. Results of comparative phylogenetic analysis of isolated parvovirus B19 sequences deposited in the GenBank.

норов. Изоляты относятся к генотипу G1A2 и имеют уникальные мутации, не представленные ранее в коллекции GenBank.

Как следует из данных литературы, наиболее часто PV B19 инфицируются лица детского и подросткового возраста [19], но, как показывают проведенные исследования, актуальность ПВИ сохраняется и для взрослых лиц, особенно из организованных воинских коллективов.

Заключение

Полученные в исследовании данные показывают необходимость дальнейшей разработки проблемы эпидемической безопасности, связанной с ПВИ B19, в гематологии и трансфузиологии. Одно из её направлений – мониторинг специфической ДНК и вирусной нагрузки ($>10^4$ копий/мл) в образцах крови, полученной от доноров. Это позволит своевременно отбраковывать эпидемически опасные гемопродукты, что имеет важное практическое значение в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В связи с этим для предупреждения гемоконтактного заражения пациентов PV B19 целесообразно включить в существующие алгоритмы лабораторного обследования доноров тестирование проб крови на маркеры PV B19 (IgM- и IgG-антитела, ДНК PV B19 с вирусной нагрузкой).

ЛИТЕРАТУРА

1. Попцов А.Л., Парамонов И.В., Фетищева Н.Ю. Верификация методики выявления и количественного определения ДНК парвовируса B19 методом ПЦР в плазме для фракционирования. *Вестник службы крови России*. 2014; (1): 48-53.
2. Элижбаева М.А., Февралева И.С., Глинщикова О.А., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А. и др. Выявление парвовируса B19 в крови российских доноров. *Гематология и трансфузиология*. 2011; 56(2): 10-3.
3. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975; 1(7898): 72-3. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91074-0](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91074-0)
4. Парамонов И.В., Попцов А.Л., Рылов А.В. Опыт внедрения системы утвреждения доноров плазмы для фракционирования. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 87-91. DOI: <http://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-2-87-91>
5. Kleinman S.H., Glynn S.A., Lee T.H., Tobler L., Montalvo L., Todd D., et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007; 47(10): 1756-64. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01341.x>
6. Филатова Е.В., Новикова Н.А., Зубкова Н.В., Голицына Л.Н., Кузнецов К.В. Определение маркеров парвовируса B19 в образцах крови доноров. *Микробиология, эпидемиология и иммунология*. 2010; (5): 67-70.
7. Mossong J., Hens N., Friederichs V., Davidkin I., Broman M., Litwinska B., et al. Parvovirus B19 infection in the European countries: seroepidemiology, force of infection, and maternal risk of infection. *Epidemiol. Infect.* 2008; 136(8): 1059-68. DOI: <http://doi.org/10.1017/S0950268807009661>
8. Anderson L.J., Gillespie S.M., Torok T.J., Hurwitz E.S., Tsou C.J., Gary G.W. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19. *Behring Inst. Mitt.* 1990; (85): 60-3.
9. Anderson L.J., Tsou C., Parker R.A., Chorba T.L., Wulff H., Tattersall P., et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1986; 24(4): 522-6.
10. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю., Семенов А.В., Бичурина М.А. Генотипы изолятов парвовируса B19, циркулирующих на территории Северо-западного федерального округа России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2013; 90(6): 36-43.

11. Хамитова И.В., Останкова Ю.В., Антипова А.Ю., Семёнов А.В., Лаврентьева И.Н. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов парвовируса B19, циркулирующих на территории северо-западного федерального округа. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2018; 95(6): 55-61. DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-6-55-61>
12. Candotti D., Etiz N., Parsyan A., Allain J.P. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J. Virol.* 2004; 78(22): 12169-78. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12169-12178.2004>
13. Ke L., He M., Li C., Liu Y., Gao L., Yao F., et al. The prevalence of human parvovirus B19 DNA and antibodies in blood donors from four Chinese blood centers. *Transfusion*. 2011; 51(9): 1909-18. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03067.x>
14. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю. Парвовирус B19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3(4): 311-22. DOI: <http://doi.org/10.15789/2220-7619-2013-4-311-322>
15. Baylis S.A. Standardization of nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays for different genotypes of parvovirus B19: a meeting summary. *Vox Sang.* 2008; 94(1): 74-80. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00992.x>
16. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(Pt. 6): 459-75. DOI: <http://doi.org/10.1099/jmm.0.05485-0>
17. Blümel J., Eis-Hübinger A.M., Stühler A., Bönsch C., Gessner M., Löwer J. Characterization of Parvovirus B19 genotypes 2 in KU812Ep6 cells. *J. Virol.* 2005; 79(22): 14197-206. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14197-14206.2005>
18. Lou S., Xu B., Huang Q., Zhi N., Cheng F., Wong S., et al. Molecular characterization of the newly identified human parvovirus 4 in the family Parvoviridae. *Virology*. 2012; 422(1): 59-69. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2011.09.033>
19. Смеликов Я.А. Парвовирусная (B19) инфекция у детей на современном этапе (обзор). *Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева*. 2011; (4): 20-4.

REFERENCES

1. Poptsov A.L., Paramonov I.V., Fetishcheva N.Yu. Verification of the method of detection and quantitative determination of parvovirus B19 DNA by PCR in plasma for fractionation. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2014; (1): 48-53. (in Russian)
2. Elizhbaeva M.A., Fevrалева I.S., Glinshchikova O.A., Sil'veystrova O.Yu., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., et al. Detection of B19 parvovirus in the blood of Russian donors. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011; 56(2): 10-3. (in Russian)
3. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975; 1(7898): 72-3. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)91074-0](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)91074-0)
4. Paramonov I.V., Poptsov A.L., Rylov A.V. Experience of implementation of the system of qualification of donors of plasma for fractionation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016; 61(2): 87-91. DOI: <http://doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-2-87-91> (in Russian)
5. Kleinman S.H., Glynn S.A., Lee T.H., Tobler L., Montalvo L., Todd D., et al. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007; 47(10): 1756-64. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01341.x>
6. Filatova E.V., Novikova N.A., Zubkova N.V., Golitsyna L.N., Kuznetsov K.V. Determination of parvovirus B19 markers in blood samples from donors. *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunologiya*. 2010; (5): 67-70. (in Russian)
7. Mossong J., Hens N., Friederichs V., Davidkin I., Broman M., Litwinska B., et al. Parvovirus B19 infection in the European countries: seroepidemiology, force of infection, and maternal risk of infection. *Epidemiol. Infect.* 2008; 136(8): 1059-68. DOI: <http://doi.org/10.1017/S0950268807009661>
8. Anderson L.J., Gillespie S.M., Torok T.J., Hurwitz E.S., Tsou C.J., Gary G.W. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19. *Behring Inst. Mitt.* 1990; (85): 60-3.
9. Anderson L.J., Tsou C., Parker R.A., Chorba T.L., Wulff H., Tattersall P., et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1986; 24(4): 522-6.

- rus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1986; 24(4): 522-6.
10. Lavrent'eva I.N., Antipova A.Yu., Semenov A.V., Bichurina M.A. Genotyping of parvovirus B19 isolates circulating in Northwestern Federal District of Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2013; 90(6): 36-43. (in Russian)
 11. Khamitova I.V., Ostankova Yu.V., Antipova A.Yu., Semenov A.V., Lavrent'eva I.N. Molecular-genetic characteristics of parvovirus B19 isolates circulating in the North-Western Federal District. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2018; 95(6): 55-61. DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-6-55-61> (in Russian)
 12. Candotti D., Etiz N., Parsyan A., Allain J.P. Identification and characterization of persistent human erythrovirus infection in blood donor samples. *J. Virol.* 2004; 78(22): 12169-78. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12169-12178.2004>
 13. Ke L., He M., Li C., Liu Y., Gao L., Yao F., et al. The prevalence of human parvovirus B19 DNA and antibodies in blood donors from four Chinese blood centers. *Transfusion.* 2011; 51(9): 1909-18. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03067.x>
 14. Lavrent'eva I.N., Antipova A.Yu. Human parvovirus B19: virus characteristics, distribution and diagnostics of parvovirus infection. *Infektsiya i immunitet.* 2013; 3(4): 311-22. DOI: <http://doi.org/10.15789/2220-7619-2013-4-311-322> (in Russian)
 15. Baylis S.A. Standardization of nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays for different genotypes of parvovirus B19: a meeting summary. *Vox Sang.* 2008; 94(1): 74-80. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00992.x>
 16. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(Pt. 6): 459-75. DOI: <http://doi.org/10.1099/jmm.0.05485-0>
 17. Blümel J., Eis-Hübinger A.M., Stühler A., Bönsch C., Gessner M., Löwer J. Characterization of Parvovirus B19 genotypes 2 in KU812Ep6 cells. *J. Virol.* 2005; 79(22): 14197-206. DOI: <http://doi.org/10.1128/JVI.79.22.14197-14206.2005>
 18. Lou S., Xu B., Huang Q., Zhi N., Cheng F., Wong S., et al. Molecular characterization of the newly identified human parvovirus 4 in the family Parvoviridae. *Virology.* 2012; 422(1): 59-69. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2011.09.033>
 19. Smel'kov Ya.A. Parvovirus (B19) infection at children at present stage (review). *Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva.* 2011; (4): 20-4. (in Russian)