

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

В.В. Герасимова¹, И.А. Левакова², М.А. Бичурина², Н.Р. Максимова¹

¹ ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, г. Якутск, Россия

² ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Вирусный гепатит В является серьезной проблемой здравоохранения всего мира, России и ее регионов. Причиной этого является его широкая распространенность в разных этнических и географических группах, разнообразие проявления клинических форм, а также исходов. По данным ВОЗ, около 50 млн человек в мире ежегодно заражаются вирусом гепатита В. Развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило расширить представления о биологии возбудителя. Генетическая вариабельность генома вируса гепатита В привела к появлению 10 различных географически распространенных генотипов, которые обозначены буквами от А до J. Внутри ряда генотипов выявлены субгенотипы, отличающиеся между собой на 4–8% полных геномных последовательностей. В работе дана таблица географической распространенности различных генотипов вируса гепатита В в мире. Географическое распределение генотипов вируса гепатита В тесно связано с эндемичными регионами и коренным населением, проживающим в них. Так генотипы В и С связаны с населением азиатских стран, генотипы А и D распространены среди европейских стран и в США. Генотип D является преобладающим типом среди пациентов с гепатитом В в различных регионах Турции. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей изолятов вируса гепатита В в африканских регионах показал наличие трех субгенотипов — А1, А2, А3. В странах Азии распространено шесть субгенотипов В: В1 — в Японии, В2–В5 и В7 — в Восточной Азии. Субгенотип В6 встречается среди коренных народов, проживающих в арктических регионах, в том числе на Аляске, севере Канады и в Гренландии. Генотип С имеет пять серотипов (С1–С5), которые распространены в Восточной и Юго-Восточной Азии. Генотип D также имеет пять субгенотипов (D1–D5), которые распространены в Африке, Индии, Средиземноморском регионе, Европе. Генотип F имеет четыре субгенотипа (F1–F4), которые циркулируют в Центральной и Южной Америке. Субгенотипы пока не выявлены среди генотипов E, G, H, I и J. На территории Российской Федерации циркулируют 3 генотипа вируса гепатита В (А, С, D). Среди них доминирует генотип D, распространенность которого составляет 88%.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, молекулярная эпидемиология, генотип, субгенотипы, вирусная нагрузка, мутации.

MOLECULAR-EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF HEPATITIS B VIRUS

Gerasimova V.V.^a, Levakova I.A.^b, Bichurina M.A.^b, Maksimova N.R.^a

^a North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

^b St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Abstract. Hepatitis B virus is a serious issue of public health services all over the world, particularly in Russia and its regions. The cause can be determined due to its higher incidence rate in different ethnic and geographical groups, variety of manifestation of clinical forms as well as outcomes. According to WHO data, about 50 million people in the world are annually infected with hepatitis B virus. Development of molecular-genetic methods of research has allowed to expand representations about the activator biology. Genetic variability of hepatitis B virus genome has been subject to identification of 10 various geographically widespread genotypes designated by letters from A to J. In a number of genotypes subgenotypes differing from one another on 4–8% full genome sequences are revealed. In the work a table of geographical prevalence of various genotypes

Адрес для переписки:

Герасимова Виlena Васильевна
677000, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск,
ул. Кулаковского, 46, Арктический Инновационный Центр.
Тел.: 8 (914) 223-11-67.
E-mail: virlab@mail.ru

Contacts:

Vilena V. Gerasimova
677000, Russian Federation, Republic Sakha (Yakutia), Yakutsk,
Kulakovsky str., 46, Arctic Innovative Center.
Phone: +7 (914) 223-11-67.
E-mail: virlab@mail.ru

Библиографическое описание:

Герасимова В.В., Левакова И.А., Бичурина М.А., Максимова Н.Р.
Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного
гепатита В // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 4. С. 297–302.
doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-297-302

Citation:

Gerasimova V.V., Levakova I.A., Bichurina M.A., Maksimova N.R. Molecular-epidemiological features of hepatitis B virus // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 297–302. doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-297-302

of hepatitis B virus in the world is presented. The geographic distribution of genotypes of hepatitis B virus is closely connected with endemic regions and indigenous population, living there. So the genotypes B and C are connected with the population of Asian countries, genotypes A and D are extended among European countries and in the USA. The genotype D is considered to be a prevailing type among patients with hepatitis B in several regions of Turkey. The phylogenetic analysis of nucleotide sequences of hepatitis B virus isolates in African regions has shown presence of three subgenotypes — A1, A2, A3. In the countries of Asia the following six subgenotypes B are noted: B1 in Japan, B2–B5 and B7 in East Asia Subgenotip B6 is found among indigenous population living in the Arctic regions, including Alaska, northern Canada and Greenland. The genotype C has five serotypes (C1–C5) which are extended in East and South East Asia. The genotype D, also has five subgenotypes (D1–D5) which are extended in Africa, India, the Mediterranean region, Europe. Genotype F has four subgenotypes (F1–F4) which circulate in Central and the South America. Subgenotypes are not revealed among genotypes E, G, H, I and J. In the territory of the Russian Federation the highest incidence of hepatitis B virus is noted in 3 genotypes (A, C, D). Among them the genotype D comprising 88% of them is the prevailing one.

Key words: hepatitis B virus, molecular epidemiology, genotypes, subgenotypes, virus loading, mutations.

Гепатит В — инфекция человека, возбудителем которой является вирус гепатита В. Характерными симптомами в клинически выраженных случаях признаны острые поражения печени и интоксикация. Однако у широко распространенного заболевания, вызываемого вирусом гепатита В, выявлено большое количество клинических проявлений и исходов [1].

Такие факторы, как генотип вируса гепатита В (ВГВ), вирусная нагрузка и специфические вирусные мутации, влияют на прогрессирование заболевания. Известно, что генотип ВГВ не только влияет на прогноз клинических исходов заболевания и эффективность лечения интерфероном.

Генетическая вариабельность генома ВГВ позволяет развиваться различным генотипам, субгенотипам и серотипам вследствие эволюции генома вируса, на который оказывают влияние многообразные селективные факторы. Сегодня определены 10 различных географически распространенных генотипов ВГВ, идентифицируемых латинскими буквами от А до J [21]. В нуклеотидной последовательности полных геномов ВГВ различных генотипов отмечены различия не менее чем на 8%. Проведенные исследования генотипов ВГВ А, В, С, D и F способствовали определению внутри них ряда субгенотипов, неидентичность полных геномных последовательностей, которых составляет от 4 до 8%. Кроме того, показано, что при одновременной инфекции, вызванной вирусами гепатита В различных генотипов, могут образовываться рекомбинантные генотипы [19, 43].

Острая инфекция, вызванная генотипами А и D ВГВ, приводит к более высокой частоте хронизации, чем вызванная генотипами В и С [30]. Пациенты с генотипами С и D, в отличие от больных с генотипами А и В, имеют более низкие показатели спонтанной сероконверсии (HBeAg в анти-HBe). Генотип С ВГВ имеет более высокую частоту мутаций в основном промоторе гена С (BCP) A1762T/G1764A и демонстрирует более высокую вирусную нагрузку, чем генотип В [30]. Аналогичным образом, генотип D имеет более высокую распространенность мутации в области (BCP) A1762T/G1764A, чем генотип А. Эти наблюдения позволяют предположить важные

различия в патогенезе инфекций, вызванных разными генотипами ВГВ. Определенные генотипы, например, С и D, могут способствовать более тяжелому течению заболеваний печени, в том числе формированию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, пациенты, инфицированные генотипами А и В, лучше отвечают на интерферонотерапию, чем пациенты с генотипами С и D [30].

Следовательно, определение генотипа возбудителя у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией может помочь практикующим врачам определить лиц, подверженных риску прогрессирования заболевания, и назначить оптимальную противовирусную терапию.

В клинической картине заболевания, путях передачи вируса, характеристике каждой фазы заболевания, ответной реакции на противовирусную терапию, развитии цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы наблюдаются существенные различия, зависящие от географического положения, о чем свидетельствуют данные, полученные в Азии, Западной Европе, Северной Америке и Африке (табл.) [26].

В 1988 г. Х. Окамото и другие предложили первую генетическую классификацию для штаммов ВГВ — определение генотипа как вирусной последовательности с нуклеотидным межтипным расхождением более чем на 8% в расчете на весь геном. Позже Х. Нордер было предложено нуклеотидное расхождение на 4,2% с использованием последовательности поверхностного гена S [33]. Согласно их открытию, для каждого нового генотипа был определен тот же критерий обозначения буквами в алфавитном порядке от А до J.

Однако учитывая широкое разнообразие геномов ВГВ по всему миру, несколько авторов предложили уточнить критерии определения и описания конкретного генотипа/субгенотипа [27, 32, 38, 39].

Ф. Курбанов и др. поддержали эту идею и предложили свои рекомендации: использование целых последовательностей генома, расхождение $\geq 7,5\%$ для обозначения генотипов и от > 4 до $< 7,5\%$ в случае субгенотипов [28]. Географическое распределение генотипов ВГВ рассматривается в тесной связи с эндемичным регионом

и коренным населением: генотипы В и С ВГВ связаны с населением азиатских стран, а генотипы А и D распространены среди европейских стран и в США [35]; генотипы Е и F обнаруживаются в странах Африканского континента и Америки (Центральная и Южная Америка) [34]. ВГВ генотипа G впервые обнаружен во Франции [40], но распространился повсеместно, а ВГВ генотипа H впервые был выявлен в Центральной Америке [13]. Высока распространенность ВГВ генотипа G в Северной и Южной Америке, особенно среди населения Мексики [37].

В Китае генотипы В, С и D ВГВ распределены следующим образом: преобладающий генотип В (67,12%), на втором месте — С (32,19%) и в незначительном проценте генотип D (0,68%) [31].

В работе французских ученых изучалась молекулярная эпидемиология инфекции ВГВ на острове Мартиника. С этой целью образцы крови у 86 инфицированных ВГВ пациентов из центральных больниц острова были ретроспективно проанализированы: прямое секвенирование области *pre-S1* или *pre-core/core* или полное секвенирование генома, после чего был выполнен филогенетический анализ. Были выявлены генотипы: ВГВ/A1 (68,6%), ВГВ/A2 (10,5%), ВГВ D (D3 и D4) (8,1%), ВГВ/F (3,5%), а также ВГВ/E (2,3%) — в двух изолятах, выделенных от двух западноафриканских пациентов [18].

Гепатит В представляет собой важную проблему здравоохранения в странах Магриба (Алжир, Ливия, Мавритания, Марокко и Тунис). Эззикури С., Пино П., Банжеллон С. [22] изучили молекулярные особенности вирусных штаммов, циркулирующих в регионе. Анализ данных показывает, что в регионе Магриба широко распространены генотип D, подтип D7, преобладают мутации в *pre-core/core* области генома ВГВ.

Генотип D является преобладающим типом среди пациентов с гепатитом В в различных регионах Турции [21].

Результаты исследований, проведенных в Италии, показали следующее распределение генотипов, выделенных от больных ВГВ: 53% — генотип D, 44% — генотип А и 3% — генотип Е [23].

Филогенетическим анализом S-генных последовательностей определены генотипы Е и А ВГВ, которые распределились следующим образом: Е — 87% и А — 13% в Кот-д'Ивуаре; Е — 100% в Гане и 33% в Камеруне. Среднее и максимальное различие между нуклеотидными последовательностями ВГВ Е оказались равны 1,9 и 6,4% соответственно, что свидетельствует о большем генетическом разнообразии внутри этого генотипа, чем сообщалось ранее ($p < 0,001$) [24].

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей изолятов ВГВ с Африканского континента подтвердил предположение о распространении субгенотипов А1, А2, А3 [24].

Изучение геномной гетерогенности вируса гепатита В стало одним из важнейших вопросов

ТАБЛИЦА. ГЕОГРАФИЧЕСКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

Генотип ВГВ	Географическое распространение
A	США, Центральная Африка, Индия, Северо-Западная Европа
B1	Китай, Индонезия
B2	Вьетнам
C	Восточная Азия, Корея, Китай, Япония, Тайвань, Вьетнам, Полинезия, Австралия, США
D	Россия, Среднеземноморье, Средний Восток, Индия, США
E	Западная Африка
F	США (редко), Центральная и Южная Америка, Полинезия
G	Европа, США (редко)
H	Центральная и Южная Америка
I	Вьетнам, Лаос
J	Япония

в исследованиях в Марокко [17], направленных на понимание связи между мутантами ВГВ и широким спектром клинических и патологических состояний, связанных с инфекцией ВГВ. Генотипы ВГВ были определены у 221 хронического носителя с использованием INNO-LiPA HBV анализа и ПЦР. Филогенетический анализ проводили на 70 изолятах, мультиплексный метод ПЦР использовался для подтверждения некоторых результатов генотипирования. Распределение генотипов было следующим: D — в 90,5% случаев, E — 1 случай (5,9%), и смешанные генотипы (5 A/D и 2 D/F) — 3,2% больных. ВГВ в образцах с генотипом D могут быть отнесены к D7 (63,3%), D1 (32,7%) и по 2% штаммов к D4 и D5. Все изоляты генотипа А принадлежат к А2 субгенотипу. Изоляты генотипа Е субгенотипировать не удалось. При изучении 70 исследованных штаммов в геноме мутации были обнаружены в 88,6% случаях, в том числе мутации в стоп-кодоне РС — у 40% больных, у 21,5% присутствовала смесь геномов дикого типа и мутации G1896A ВСР. В целом, мутации в области ВСР были обнаружены в 65,7% случаев [17].

В Японии генотипы В и С являются преобладающими генотипами у больных хроническим гепатитом В [42]. В целом, генотип В вируса ГВ широко распространен в странах Азии, имеет место распространение шести подтипов генотипа В: В1 — в Японии, В2–В5, В7 — в Восточной Азии. Субгенотип В6 встречается среди коренных народов, проживающих в арктических регионах, в том числе на Аляске, севере Канады и в Гренландии.

Генотип А широко распространен в странах Африки южнее Сахары (подтип А1), Северной Европе (подтип А2) и Западной Африке (подтип А3). Генотипы В и С широко распространены в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Показатели распространенности генотипов В и С изменяются среди различных азиатских стран [29]. Напри-

мер, генотип С ВГВ является более распространенным, чем генотип В в Китае, Японии и Корее, в то время, как генотип В является более распространенным генотипом в Тайване и Вьетнаме [30]. Особо следует отметить тот факт, что почти все больные хроническим гепатитом В в Корее инфицированы генотипом С [29].

Генотип С, имеющий подтипы С1–С5, находят в Восточной и Юго-Восточной Азии.

Генотип D, который имеет подтипы D1–D5, распространен в Африке, Индии, Средиземноморском регионе, Европе.

Распространенность генотипа E ограничивается регионом Западной Африки. Генотип F, который имеет 4 подтипа (F1–F4), циркулирует в Центральной и Южной Америке; генотип G — во Франции, Германии, США; генотип H — в Центральной Америке [20, 25]. Позднее генотип I был выделен во Вьетнаме и Лаосе [36] и генотип J — в Японии [41].

Исследования распространения отдельных генотипов вируса ГВ на территории России немногочисленны.

По результатам молекулярно-генетических исследований, проводимых в стране с участием Референс-центра по мониторингу за гепатитами, установлено, что на территории Российской Федерации циркулируют 3 генотипа вируса гепатита В (D, A, C). Из трех генотипов вируса ГВ, встречающихся на территории страны во всех федеральных округах с разными популяционными частотами, доминирует генотип D (так же, как и в Европе, Украине, Средней Азии), распространенность которого в целом по России составляет около 88% [11].

На территории Северо-Западного региона России (Санкт-Петербурге, Ленинградской области и Республике Карелия) преимущественным генотипом ВГВ является генотип D — 81,0%, доля генотипа А составляет 16,4% и микст D+A — 2,7% [3, 4].

Изучение нуклеотидных последовательностей вирусной ДНК в 143 ВГВ-положительных образцах, отобранных в 5 регионах Сибири, показало, что 130 (90,9%) из них принадлежали к генотипу D, 10 (7%) — к генотипу С, 3 (2,1%) — к генотипу А. 120 из 130 изолятов генотипа D ВГВ были отнесены к субгенотипам D1 (34,3%), D2 (22,4%), D3 (27,3%), в 10 (7%) изолятах генотипа D

субгенотип не был установлен. Полученные данные говорят в пользу существования нескольких различных источников инфекции ВГВ в популяциях коренного населения Сибири [10].

Определение первичной структуры 42 изолятов ВГВ, выделенных у пациентов инфекционного отделения городской больницы г. Барнаула, показало доминирование генотипа D (97,6%) и 2,4% относились к генотипу А [2].

Данные, полученные при изучении генотипов ВГВ у коренных народностей Сибири, показали, что генотип D встречается у 98% населения, генотипы А и С — по 1% каждый [6, 7].

В Республике Саха (Якутия) у больных ХГВ были обнаружены 3 генотипа ВГВ, генотип D составил — 38%, А — 24,1%, С — 24,1%. По результатам проведенных исследований выявлена коинфекция генотипами А и D, доля которого составила 13,8%. Высокая эндемичность среди населения Якутии по гепатиту В возможно является причиной большого числа случаев инфицирования двумя генотипами одновременно, а также может быть причиной высокого риска повторного заражения [12].

Независимо друг от друга отдельными группами авторов проведено определение генотипов ВГВ у пациентов с хроническими формами НВ-вирусной инфекции. Так, С.И. Семенов и соавт. [8, 13], изучив 16 изолятов, выделенных у больных из Усть-Алданского района методом «гнездовой» ПЦР, обнаружили присутствие 3 генотипов вирусного гепатита В: А (44%), D (44%) и С (12%). В работах С.С. Слепцовой [15] определены 2 генотипа с частотой — D (66,7%), А (33,3%).

У эвенков, проживающих в Нерюнгринском районе, южной части Якутии, выделен только генотип D ВГВ [5].

По результатам выборочных исследований среди якутской популяции выявлено наличие 3-х генотипов ВГВ: генотип D — 30,9%, генотип А — 27,3%, генотип С — 24,1%, а также генотип ни А ни D — 17,7%. Данные исследований также показали наличие смешанных форм генотипов А и D, генотипов А и С в остальных случаях [14].

Таким образом, на примере возбудителя вирусного гепатита В раскрывается возможность и перспектива использования молекулярно-генетических подходов для изучения характеристики эпидемического процесса при этой инфекции.

Список литературы/References

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты: энциклопедический словарь. 2-е изд. М.: Амипресс, 1999. 302 с. [Balayan M.S., Mikhailov M.I. *Virusnye gepatity: entsiklopedicheskiy slovar* [Virus hepatitis: encyclopaedic dictionary]. 2nd ed. Moscow: Amipress, 1999, 302 p.]
2. Баяндин Р.Б., Шустов А.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А., Локтев В.Б., Гранитов В.М., Нетесов С.В. Частота обнаружения маркеров, генотипы вируса и факторы риска гепатита В у пациентов инфекционного отделения городской больницы Барнаула // *Инфекционные болезни*. 2007. Т. 5, № 1. С. 5–10. [Bayandin R.B., Shustov A.V., Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Grazhdantseva A.A., Loktev V.B., Granitov V.M., Netesov S.V. Frequency of detection of markers, genotypes of virus and hepatitis B risk factors at patients of the Infectious Disease Ward of the Barnaul City Hospital. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2007, vol. 5, no. 1, pp. 5–10. (In Russ.)]

3. Елпаева Е.А., Порецкова Е.А., Писарева М.А., Ковеленов А.Ю., Аликиан И.С., Гольбрайт Р.Б., Грудинин М.П., Эсауленко Е.В. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009. № 15. С. 55–58. [Elpaeva E.A., Poretskova E.A., Pisareva M.A., Kovelonov A.J., Alikiyan I.S., Golbreich R.B., Grudinin M.P., Esaulenko E.V. Genotypic characteristic of hepatitis B virus at chronically infected patients. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = Far East Journal of Infectious Pathology*, 2009, no. 15, pp. 55–58. (In Russ.)]
4. Елпаева Е.А., Писарева М.М., Никитина О.Е., Кижло С.Н., Грудинин М.П., Дудаева О.П. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2014. № 6. С. 41–46. [Elpaeva E.A., Pisareva M.M., Nikitina O.E., Kizhlo S.N., Grudinin M.P., Dudaeva O.P. A role of mutant forms of hepatitis B virus in advanced chronic hepatitis B. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta = Proceedings of Petrozavodsk State University*, 2014, no. 6, pp. 41–46. (In Russ.)]
5. Зотова А.В., Попова О.Е., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Михайлов М.И. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди оленеводов-кочевников в Республике Саха (Якутия) // Медицинская вирусология. 2007. Т. XXIV. С. 181–186. [Zotova A.V., Popova O.E., Kjuregyan K.K., Isaeva O.V., Mihajlov M.I. Prevalence of virus hepatitis B and C among reindeer breeders-nomads in the Republic Sakha (Yakutia). *Meditinskaya virusologiya = Medical Virology*, 2007, vol. 24, pp. 181–186. (In Russ.)]
6. Кочнева Г.В., Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Чуб Е.В., Баяндин Р.Б., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А., Нетесов С.В. Генотипы и субтипы изолятов вируса гепатита В на территории Сибири // Проблемы особо опасных инфекций. 2011. № 3 (109). С. 31–35. [Kochneva G.V., Manujlov V.A., Netesova I.G., Chub E.V., Bayandin R.B., Sivolobova G.F., Grazhdantseva A.A., Netesov S.V. Genotypes and subgenotypes of hepatitis B virus isolates in the territory of Siberia. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2011, no. 3 (109), pp. 31–35. (In Russ.)]
7. Кочнева Г.В., Гражданцева А.А., Сиволобова Г.Ф., Шустов А.В., Гаврилова И.В., Чуб Е.В., Баяндин Р.Б., Терновой В.А., Чаусов Е.В., Акинфеева Л.А., Гранитов В.М., Сахарова Е.Г., Губанова Л.И., Орловский В.Г., Нетесов С.В. Этиология острых гепатитов и генотипическое разнообразие вирусов гепатитов А, В, С и Е в трех регионах Сибири // Инфекционные болезни. 2005. Т. 3, № 1. С. 26–31. [Kochneva G.V., Grazhdantseva A.A., Sivolobova G.F., Shustov A.V., Gavrilova I.V., Chub E.V., Bayandin R.B., Ternova V.A., Chausov E.V., Akinfeeva L.A., Granitov V.M., Saharova E.G., Gubanov L.I., Olovskiy V.G., Netesov S.V. Etiology of acute hepatitis and genotypic variety of hepatitis A, B, C and E viruses in three regions of Siberia. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2005, vol. 3, no. 1, pp. 26–31. (In Russ.)]
8. Кузин С.Н., Забелин Н.Н., Самохвалов Е.И., Семенов С.И., Павлов Н.Н., Терехова М.В., Зверьева И.К., Кузина Л.Е., Кожевников А.А. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Республики Саха (Якутия) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2008. № 5. С. 10–15. [Cuzin S.N., Zabelin N.N., Samohvalov E.I., Semenov S.I., Pavlov N.N., Terekhova M.V., Zvereva I.K., Kuzina L.E., Kozhevnikov A.A. Genetic variety of hepatitis B virus in the territory of Republic Sakha (Yakutia). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccination*, 2008, no. 5, pp. 10–15. (In Russ.)]
9. Мануйлов В.А., Чуб Е.В., Нетесова И.Г. Различная встречаемость субгенотипов вируса гепатита В и субтипов HBsAg у коренного населения Сибири // Мир вирусных гепатитов. 2007. № 4. С. 9–10. [Manuilov V.A., Chub E.V., Netesova I.G. Various occurrence of subgenotypes of hepatitis B virus and subtypes HBsAg at indigenous population of Siberia. *Mir virusnykh gepatitov = The World of Virus Hepatitis*, 2007, no. 4, pp. 9–10. (In Russ.)]
10. Мануйлов В.А., Осипова Л.П., Нетесова И.Г., Чуб Е.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. [Manuilov V.A., Osipova L.P., Netesova I.G., Chub E.V. Prevalence of various genotypes and subtypes HBs-antigen of hepatitis B virus in groups of indigenous population of Siberia. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2015, no. 1, pp. 28–35. (In Russ.)]
11. О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации // Постановление Главного Государственного санитарного врача Российской Федерации. № 9 от 11 марта 2013 г. [O meropriyatiyakh, napravlennykh na stabilizatsiyu zabolevaemosti parenteral'nyimi virusnymi gepatitami v Rossiyskoy Federatsii] [On measures directed on prevention of parenteral virus hepatitis in the Russian Federation]. *The Decision of the chief state health officer of the Russian Federation*, no. 9, March of 11th, 2013. (In Russ.)]
12. Рафаилова М.А., Слепцова С.С., Федосеева Л.Р., Алексеева М.А. Генотипы HBV в Республике Саха (Якутия) с учетом клинической формы заболевания // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2005. № 7. С. 14–19. [Rafailova M.A., Sleptsova S.S., Fedoseeva L.R., Alekseeva M.A. HBV genotypes in the Republic Sakha (Yakutia) in respect to the disease clinical form. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = Far East Journal of Infectious Pathology*, 2005, no. 7, pp. 14–19. (In Russ.)]
13. Семенов С.И., Павлов Н.Н., Кривошапкин В.Г. Генотипы вируса гепатита В и субтипы HBsAg в Якутии // Якутский медицинский журнал. 2009. № 2 (26). С. 114–117. [Semenov S.I., Pavlov N.N., Krivoshapkin V.G. Genotypes of hepatitis B virus and HBsAg subtypes in Yakutia. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = The Yakutsk Medical Journal*, 2009, no. 2 (26), pp. 114–117. (In Russ.)]
14. Семенов С.И., Кривошапкин В.Г., Саввин Р.Г., Индеева Л.Д., Павлов Н.Н. Хронические вирусные гепатиты В, С и D в условиях Крайнего Севера. Якутск: Триада, 2003. 119 с. [Semenov S.I., Krivoshapkin V.G., Savvin R.G., Indeeva L.D., Pavlov N.N. *Khronicheskie virusnye gepatity V, S i D v usloviyakh Kraynego Severa* [Chronic virus hepatitis B, C and D in the conditions of the Far North]. *Yakutsk: Triad*, 2003. 119 p.]
15. Слепцова С.С. Роль генотипов вирусов гепатитов В, С и D в развитии первичного рака печени // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 4. С. 67–73. [Sleptsova S.S. A role of genotypes of hepatitis B, C and D viruses in development of liver primary cancer. *VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV-infection and Immune Suppressions*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 67–73. (In Russ.)]
16. Arauz-Ruiz P., Norder H., Robertson B.H., Magnus L.O. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J. Gen. Virol.*, 2002, vol. 83, pp. 2059–2073. doi: 10.1099/0022-1317-83-8-2059
17. Baha W., Ennaji M.M., Lazar F., Melloul M., El Fahime E., El Malki A., Bennani A. HBV genotypes prevalence, precore and basal core mutants in Morocco. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 6, pp. 1157–1162. doi: 10.1016/j.meegid.2012.04.026
18. Brichler S., Lagathu G., Chekaraou M.A., Le Gal F., Edouard A., Dény P., Césaire R., Gordien E. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. *J. Gen. Virol.*, 2013, vol. 94, pp. 2318–2329. doi: 10.1099/vir.0.055459-0
19. Cui C., Shi J., Hui L., Xi H., Zhuoma, Quni, Tsedan, Hu G. The dominant hepatitis B virus genotype identified in Tibet is a C/D hybrid. *J. Gen. Virol.*, 2002, vol. 83, pp. 2773–2777. doi: 10.1099/0022-1317-83-11-2773

20. Datta S. An overview of molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) in India. *Viol. J.*, 2008, vol. 5, p. 156. doi: 10.1186/1743-422X-5-156
21. Emekdas G., Tezcan S., Aslan G., Serin M.S., Sezgin O., Uçbilek E., Ülger M., Altıntaş E., Döğen A. Determination of hepatitis B virus genotypes in chronic hepatitis B patients in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyol. Bul.*, 2012, vol. 46, no. 3, pp. 432–445.
22. Ezzikouri S., Pineau P., Benjelloun S. Hepatitis B virus in the Maghreb region: from epidemiology to prospective research. *Liver Int.*, 2013, vol. 33, no. 6, pp. 811–819. doi: 10.1111/liv.12135
23. Ferraro D., Urone N., Pizzillo P., Gussio M., Magliocco S., Cacopardo B., Craxi A., Di Marco V., Di Stefano R. Phylogenetic analysis of isolates from new cases of HBV infection in Southern Italy. *Infect. Genet. Evol.*, 2012, vol. 12, no. 8, p. 1591. doi: 10.1016/j.meegid.2012.07.006
24. Forbi J.C., Ben-Ayed Y., Xia G.L., Vaughan G., Drobeniuc J., Switzer W.M., Khudyakov Y.E. Disparate distribution of hepatitis B virus genotypes in four sub-Saharan African countries. *J. Clin. Virol.*, 2013, vol. 58, no. 1, pp. 59–66.
25. Kao J.H., Chen D.S. HBV genotypes: epidemiology and implications regarding natural history. *Curr. Hepat. Rep.*, 2006, vol. 5, pp. 5–13.
26. Kim B.K., Revill P.A., Ahn Sh. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir. Ther.*, 2011, vol. 16, no. 8, pp. 1169–1186. doi: 10.3851/IMP1982
27. Kramvis A., Kew M., François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine*, 2005, vol. 23, pp. 2409–2423. doi:10.1016/j.vaccine.2004.10.045
28. Kurbanov F., Tanaka Y., Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol. Res.*, 2010, vol. 40, pp. 14–30. doi: 10.1111/j.1872-034X.2009.00601.x
29. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B viral factors and clinical outcomes of chronic hepatitis B. *J. Biomed. Sci.*, 2008, vol. 15, pp. 137–145.
30. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, suppl. 1, pp. 123–130. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x
31. Ma M., He M., Liao L., Guo Y., Yu D., Xiong Z., Liu Y., Zeng P., Liao P. Molecular epidemiology and population dynamics of hepatitis B virus in Dianjiang County, Chongqing, China. *Arch. Virol.*, 2014, vol. 159, no. 1, pp. 117–124. doi: 10.1007/s00705-013-1765-9
32. Miyakawa Y., Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology*, 2003, vol. 46, no. 6, pp. 329–338. doi:10.1159/000074988
33. Nordor H., Hammas B., Löfdahl S., Couroucé A.M., Magnius L.O. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J. Gen. Virol.*, 1992, vol. 73 (pt. 5), pp. 1201–1208. doi: 10.1099/0022-1317-73-5-1201
34. Nordor H., Couroucé A.M., Magnius L.O. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology*, 1994, vol. 198, pp. 489–503. doi:10.1006/viro.1994.1060
35. Okamoto H., Tsuda F., Sakugawa H., Sastrosoewignjo R.I., Imai M., Miyakawa Y., Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J. Gen. Virol.*, 1988, vol. 69 (pt. 10), pp. 2575–2583. doi: 10.1099/0022-1317-69-10-2575
36. Phung T.B., Alestig E., Nguyen T.L., Hannoun C., Lindh M. Genotype X/C recombinant (putative genotype I) of hepatitis B virus is rare in Hanoi, Vietnam: genotypes B4 and C1 predominate. *J. Med. Virol.*, 2010, vol. 82, pp. 1327–1333. doi: 10.1002/jmv.21775
37. Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G. *World J. Gastroenterol.*, 2013, vol. 19, no. 33, pp. 5446–5453. doi: 10.3748/wjg.v19.i33.5446
38. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World J. Gastroenterol.*, 2007, no. 13, pp. 14–21.
39. Schaefer S., Magnius L., Nordor H. Under construction: classification of hepatitis B virus genotypes and subgenotypes. *Intervirology*, 2009, vol. 52, pp. 323–325. doi: 10.1159/000242353
40. Stuyver L., De Gendt S., Van Geyt C., Zoulim F., Fried M., Schinazi R.F., Rossau R. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J. Gen. Virol.*, 2000, vol. 81, pp. 67–74. doi: 10.1099/0022-1317-81-1-67
41. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Nakayoshi T., Wakuta M., Miyakawa Y., Mizokami M. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, pp. 10538–10547. doi: 10.1128/JVI.00462-09
42. Uchida Y., Kouyama J.I., Naiki K., Sugawara K., Inao M., Nakayama N., Mochida S. Novel hepatitis B virus strain developing due to recombination between genotypes H and B strains isolated from a Japanese patient. *Hepatol. Res.*, 2014, vol. 44, no. 11, pp. 1130–1141. doi: 10.1111/hepr.12238
43. Wang Z., Liu Z., Zeng G., Wen S., Qi Y., Ma S., Naoumov N.V., Hou J. A new intertype recombinant between genotypes C and D of hepatitis B virus identified in China. *J. Gen. Virol.*, 2005, vol. 86, pp. 985–990. doi: 10.1099/vir.0.80771-0

Авторы:

Герасимова В.В., научный сотрудник учебно-научной лаборатории геномной медицины клиники медицинского института ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия;
Левакова И.А., зав. отделением диагностики и профилактики вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Бичурина М.А., д.м.н., старший научный сотрудник, зав. лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Максимова Н.Р., д.м.н., профессор, руководитель учебно-научной лаборатории геномной медицины клиники медицинского института ФГАОУ ВПО Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия.

Authors:

Gerasimova V.V., Researcher of the University Laboratory of Genome Medicine, Clinic of Medical Institute, Northeast Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russian Federation;
Levakova I.A., Head of Department of Diagnostics and Prevention of Viral Hepatitis, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Bichurina M.A., PhD, MD (Medicine), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Etiology and Control of Viral Infections, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Maksimova N.R., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the University Laboratory of Genome Medicine, Clinical of Medical Institute Federal State Independent Educational Institution of Higher Professional Education, Northeast Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 10.08.2015
 Отправлена на доработку 24.08.2015
 Принята к печати 24.09.2015

Received 10.08.2015
 Revision received 24.08.2015
 Accepted 24.09.2015