

# ОБЗОРЫ

© КАЛИНИНА О.В., 2015  
УДК 578.891:578.2/8

Калинина О.В.

## Вирус гепатита С: механизмы изменчивости, классификация, ЭВОЛЮЦИЯ

ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, 197101, г. Санкт-Петербург

Вирус гепатита С (ВГС) является одним из наиболее динамично эволюционирующих патогенов вирусной природы. В последнее десятилетие обширные молекулярно-эпидемиологические исследования выявили огромное разнообразие вариантов ВГС. В настоящем обзоре рассмотрены механизмы изменчивости ВГС, описана современная классификация, представлены обобщенные данные о географической распространенности и эволюции различных вариантов этого вируса, включая природные рекомбинантные формы.

Ключевые слова: механизмы изменчивости вируса гепатита С; генотипы; рекомбинантные формы; эволюция.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2015; 60 (5): 5–10.

Kalinina O.V.

### Hepatitis C virus: variability mechanisms, classification, evolution

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

Hepatitis C virus (HCV) is one of the most dynamically evolving viral pathogens. In the last decade extensive molecular epidemiological studies demonstrated great HCV diversity. This review describes the HCV variability mechanisms and the current HCV classification, presents data on the geographical spread of different HCV subtypes and its evolution, including natural recombinant forms.

Key words: hepatitis C virus diversity; HCV recombinant forms; evolution.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 14-15-00546).

Received 28.04.14

For correspondence: Olga Kalinina, MD, PhD, ScD; e-mail: olgakalinina@mail.ru  
Citation: Voprosy virusologii. 2015; 60(5): 5–10. (In Russ.)

### Введение

Вирус гепатита С (ВГС) был открыт в 1989 г. и отнесен к семейству Flaviviridae, род *Hepacivirus* [1]. Его геном представлен (+)-цепью РНК длиной около 9600 нуклеотидов, которая кодирует полипротеин, расщепляющийся вирусными и клеточными протеазами на 10 белков: core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B.

Сегодня в мире более 150 млн человек инфицированы ВГС, и ежегодно более 350 тыс. человек умирают от болезни печени, ассоциированных с вирусным гепатитом С (ГС) (Инф. бюлл. № 164, ВОЗ, 2012). Высокая генетическая вариабельность ВГС обеспечивает “ускользание” вируса от факторов иммунной защиты организма человека, что способствует значительной частоте хронизации заболевания (до 70%). В связи с отсутствием эффективных профилактических мероприятий основным направлением борьбы с данным заболеванием является предотвращение распространения возбудителя, для чего крайне необходимо понимание механизмов изменчивости, лежащих в основе эволюции ВГС.

### Мутационный механизм изменчивости ВГС

ВГС характеризуется значительной генетической вариабельностью. Средняя частота мутаций на геном на сайт в течение года составляет  $1,92 \cdot 10^{-3}$  нуклеотидных замен [2–4]. При этом частота мутаций неравномерно распределена как по всему геному, так и внутри отдельных генов.

Скорость мутаций в генах core, NS3 и NS5 сопоставима со средней скоростью мутаций на протяжении всего генома. Некодирующие 5'- и часть 3'-области, которые содержат ключевые элементы репликации РНК и трансляции полипротеина, являются наиболее консервативными участками. Максимальной частотой мутаций характеризуется структурный ген E2 вследствие наличия гипервариабельных участков (HVR), наиболее подверженных селективному давлению со стороны иммунной системы и участвующих в формировании пула генетически близкородственных вариантов одного и того же изолята “предшественника”, получивших название квазивидов [5]. Высокая скорость мутаций и динамичная эволюция пула квазивидов являются необходимыми факторами, позволяющими ВГС эффективно накапливать адаптивные мутации, способствующие выживанию вируса под селективным давлением окружающей среды и формированию резистентности к противовирусным препаратам.

### Рекомбинационный механизм изменчивости ВГС

Долгое время полагали, что либо РНК-рекомбинация не свойственна ВГС, либо образующиеся природные рекомбинанты подвержены негативной селекции или не являются «жизнеспособными». Также предполагали, что другими факторами, обеспечивающими низкую частоту природной рекомбинации ВГС, могли быть неспецифическая клеточная резистентность к суперинфекции или

Таблица 1

## Межгенотипные природные рекомбинантные варианты ВГС

Страна идентификации, год	"Родительские" генотипы/субтипы	Расположение сайта рекомбинации*	Номенклатурное название
Россия, 2002	RF1_2k/1b	NS2 (3175/3176 н.о.)	RF2k/1b
Вьетнам, 2006	RF2_2i/6p	NS2/NS3 соединение (3405–3464 н.о.)	RF2i/6p
Филиппины, 2006	RF3_2b/1b	NS2/NS3 соединение (3399/3400 н.о.)	RF2b/1b_1
Франция, 2007	2/5	NS2/NS3 соединение	RF2/5
Тайвань, 2010	RF_2b/6w	NS2/NS3 соединение (3429 н.о.)	RF2b/6w
США, 2011	2b/1a	NS/NS3 соединение (3405–3416 н.о.)	RF2b/1a
Япония, 2011	RF3_2b/1b	NS3 (3443/3444 н.о.)	RF2b/1b_2
Япония, 2012	RF3_2b/1b	NS2 (3300–3303 н.о.)	RF2b/1b_3
Япония, 2012	RF3_2b/1b	NS2 (3300–3303 н.о.)	RF2b/1b_4

Примечание. \* – расположение сайта указано в авторской интерпретации.

иммунитет, обусловленный первичным инфицированием [3, 4].

В 2002 г. был идентифицирован первый природный рекомбинантный вариант ВГС, названный RF1\_2k/1b, который образовался в результате гомологичной рекомбинации геномов 1b и 2k по механизму непроцессивной смены матрицы на стадии синтеза (-)-цепи РНК [6, 7]. Анализ мозаичности его полноразмерного генома выявил единственный сайт рекомбинации внутри неструктурной NS2 области: 5'UTR-NS2-область до рекомбинационного сайта принадлежала к субтипу 2k, а от сайта рекомбинации до 3'UTR-конца – к наиболее агрессивному субтипу 1b. Точка рекомбинации была картирована в кодоне 949 (Val/Ile) между 3175/3176 нуклеотидными основаниями (н.о.) (согласно нумерации генома изолята рj6CF).

После доказательства явления рекомбинации в эволюции ВГС во всем мире возобновились исследования, посвященные поиску природных рекомбинантных вариантов ВГС. В результате было идентифицировано еще несколько межгенотипных рекомбинантов (табл. 1) [8–14]. Анализ мозаичности их полноразмерного генома выявил, как и в случае варианта RF1\_2k/1b, единственный сайт рекомбинации, расположение которого варьировало в пределах NS2- и NS2/NS3-областей (см. табл. 1).

Примечательно, что характерной особенностью всех известных природных межгенотипных рекомбинантов является принадлежность их 5'UTR-области до рекомбинационного сайта к генотипу 2, что, возможно, обеспечивает им селективное преимущество, связанное с повышением эффективности IRES-трансляции, которая, как было показано, зависит от генотипа вируса [15]. В экспериментах *in vitro* эффективность трансляции 5'UTR-области генома субтипа 2b была более высокой по сравнению с субтипами 1a, 1b, 3a, 4a, 5a и 6a и превышала таковую субтипа 6a в 3 раза, при этом эффективность IRES-трансляции остальных субтипов различалась незначительно [15].

Помимо межгенотипных обнаружены внутригенотипные рекомбинанты, образованные только субтипами генотипа 1. При ретроспективном анализе нуклеотидных последовательностей выявлены единичные изоляты ре-

комбинантов 1a/1c и 1a/1b [16]; при моделировании смешанной инфекции у шимпанзе были идентифицированы рекомбинантные варианты 1a/1b [17].

## Современная классификация ВГС

Классификация ВГС пересмотрена в 2005 г. Согласно шести основным ветвям филогенетического дерева, основанного на анализе полноразмерных геномов, все изоляты ВГС сгруппированы в 6 генетических групп, названных генотипами от 1 до 6, которые, как и ранее, состоят из субтипов [18]. Минимальное значение дивергенции между субтипами в пределах генотипа снижено до 15% (вместо 20%), а минимальное значение бутстрепинга – до 70% (вместо 90%). Ранее описанные варианты ВГС как генотипы 7, 8, 9, 10 и 11 переименованы в субтипы в соответствии с их принадлежностью к основным ветвям филогенетического дерева. Отличительными особенностями классификации 2005 г. стало введение новой номенклатурной единицы – рекомбинантной формы, а также критериев включения нового геноварианта в иерархическую структуру – необходимо идентифицировать как минимум три изолята ВГС нового геноварианта, выделенных от эпидемиологически несвязанных пациентов, и охарактеризовать полноразмерный геном одного из изолятов. Согласно этим критериям, в 2005 г. только рекомбинант RF1\_2k/1b был зарегистрирован как рекомбинантная форма RF 01\_1b/2k [18].

В 2014 г. в классификацию внесены изменения и принято решение о необходимости согласовывать название каждого нового геноварианта с Flaviviridae Study Group [19]. Изменено одно из условий включения нового генотипа и рекомбинантной формы в иерархическую структуру (достаточно идентифицировать один изолят вместо трех), название субтипов ограничено латинскими буквами от *a* до *w*, далее *xa*, *xb*...*xz*, *ya*...*yz*, *za*...*zz* (в совокупности генотип может содержать 101 субтип), максимальное значение дивергенции между изолятами в пределах субтипа установлено на уровне 13%. В результате выделено 7 генетических групп – генотипов, состоящих из 67 подтвержденных субтипов и 21 субтипа, которым пока не присвоены буквенные обозначения, согласно принятым критериям 2005 г. Для 20 субтипов, описанных ранее на основании только NS5B и/или core/E1 областей, зарезервированы буквенные обозначения. Кроме того, в классификацию включены все идентифицированные рекомбинантные формы (RF). Рекомбинантным формам с одинаковым составом генома, но различными сайтами рекомбинации присвоены числовые префиксы, например, RF2b/1b\_1 (см. табл. 1) [19].

## Географическое распространение и эволюция генотипов ВГС

Глобальное географическое распространение генотипов и субтипов ВГС хорошо документировано. Полагают, что возникновение большинства субтипов ВГС произошло более 300 лет назад, а генотипов – от 500 до 2000 лет назад [3, 4].

Наибольшее распространение получили генотипы 1, 2 и 3. Однако широко циркулирует лишь ограниченное число их субтипов, в частности 1a, 1b, 2a, 2b и 3a; лидирующее место в большинстве регионов мира, в том числе в России, занимает субтип 1b (табл. 2) [4, 6, 20–31]. Частота встречаемости каждого субтипа варьирует не только в разных географических зонах, но и в группах риска. В индустриально развитых странах субтипы 1b, 2a и 2b преобладают у пациентов старшего возраста, имеющих в анамнезе переливание крови, хирургические или внутривенные вмешательства; субтипы 1a и 3a ассоциированы с внутривенным употреблением наркотических средств лицами моложе 29 лет.

Таблица 2

## Географическое распространение генотипов/субтипов ВГС

Континент	Страна, регион	Генотипы/субтипы ВГС
Европа	Англия	1 (45%), 3a (40%), 2 (10%), 4 (5%)
	Германия	1 (61,7%), 3a (28%), 2 (6,9%), 4 (3,2%), 5, 6
	Швеция	1a (35%), 3a (31%), 2b (17%), 1b (6%), 4a (1,7%)
	Норвегия	1b (28%), 1a (28%), 3a (28%), 2b (10%)
	Франция	1b (27%), 3a (21%), 1a (18%), 2a (9%), 4 (11%), 5a (1%), 2k
	Швейцария	1 (51%), 3 (30%), 4 (10%), 2 (9%)
	Австрия	1b (54%), 1a (15,6%), 3a (15,6%), 4, 5
	Россия	1b (50%), 3a (45%), 2a (4,4%), 2c (0,3%), 1a, 4a, 2k
	Греция	1 (47%), 3 (27%), 4 (15,2%), 2 (8,3%)
	Португалия	1 (52,2%), 3 (34%), 4 (7%), 2 (2,4%)
	Испания	1b (41,3%), 1a (24,1%), 2a/c/q (3,1%), 3 (19,6%), 4 (11,6%), 5
	Италия	1b (49,2%), 2a/2c (22,4%), 3 (7,4%), 4 (6,2%), 1 (4,2%), 5
	Словения	1b (54,4%), 1a (24,6%), 2, 3a
	Румыния	1b (92,6%), 1a (5,4%), 4a (1,2%), 3a (0,8%)
	Венгрия	1b (85,5%), 1a (6%), 3 (3,4%), 2 (0,8%), 4 (1,7%), mix
	Чехия*	1a (40,5%), 1b (35%), 3 (23,5%)
	Чехия**	1b (66%), 3 (19,7%), 1a (13,3%), 2a, 2b
	Польша	1 (57,5%), 3 (31,3%), 4 (8,4%)
	Финляндия	3a (41%), 1b (24%), 2b, 1a
	Эстония	1b (32%), 1a/b (28%), 2a, 3a
Турция	1b (87,2%), 1a (9,9%), 3 (1,4%), 2 (0,9%), 4 (0,6%)	
Азия	Саудовская Аравия	4 c, d, h, e (74%), 1b, 2b, 3a, 5a, 6a
	Израиль	1 (70%), 3 (20%), 2 (8%), 4 (3%)
	Япония	1b (63%), 2a (25%), 1a, 2b, 3a, 4a, mix (12%)
	Тайвань	1b (60,1%), 2a (15,5%), 1a, 2b, 3a
	Тайвань*	1b (14,5%), 2a (58,9%), 1a (17,3%), 2b (8,9%), 3a, 1a+2b
	Таиланд	1b (39,1%), 3a (39,1%), 1a, 3b, 6a
	Китай	1b (66,2%), 2a (13,7%), 3b, 6a
	Гонконг	1b (58,8%), 6a (27%), 1a, 2a, 2b, 3a
	Узбекистан	1b (64,2%), 3a (25%), 2a, 1a, 2b, 3b
	Индия	3a (61–80%), 2 (25%), 1 (31,2%), 3g, 3k, 1c, 4f, 4d, 6
	Пакистан	3a (81,4%), 3b (9,3%), 3k (2,3%), 1a (1,5%), 1c (1,5%), 1b (0,8%), 2a (0,8%)
	Корея	1b (47,7%), 2a (42,6%), 1a (1,3%), 2b (2,4%), 3a (1,6%), 2v, 1v, 4a, 4c, 4d
	Мьянма	6n (38,6%), 3b (29,7%), 3a (9,6%), 6m (9%), 1b (6,9%), 1a (4,1%), 2a
	Индонезия**	1b (57,8%), 2a (17,2%), 3b (10,9%), 1a, 2b
	Вьетнам**	6a (51,5%), 3a (30,9%), 1b (9,6%), 3b (1,6%), mix (5,9%)
	Америка	Доминиканская Республика
Бразилия		1a (32%), 1b (31%), 3a (26%), 2a, 2b
Перу		1 (86%), 3a (10%), 2 (2%)
Аргентина		1 (59,1%), 2 (21,7%), 3 (17,8%), 4 (1,3%)
Мексика		1a (54,3%), 1b (21,8%), 2b (13%), 2a (4,4%), 3a (6,5%), 4a, 5
Венесуэла		1b (48,0%), 1a (22%), 2 (26%)
Колумбия**		1b (82,8%), 1a (5,7%), 2a (5,7%), 2b (2,8%), 3a (2,8%)
США		1a (58%), 1b (21%), 2b (13%), 2a, 3a, 4a
Канада		1a (48%), 1b (19%), 3a (22%), 2a (6%), 2b, 2k, 4a
Африка	Камерун	4f (38%), 2f (38%), 1a (24%)
	Габон	4 (100%)
	Египет	4 (93%), из них 4a (63%), 1 (6%), 3 (1%)
	Конго	4 (20%), 4c (16%), 4r (16%), 4k (6%), 4h (4%), 2 (1%)
	ЮАР	5 (40%), 1 (33%), 2, 3, 4
	Марокко	1b (75, 2%), 2i (19,1%), 2a/c, 2k, 1a
Австралия	Штат Квинсленд	3a (36,8%), 1a (34,8%), 1b, 2a, 2b
	Штат Новый Южный Уэльс	1 (52%), 3 (32%), 2, 4, 6

Примечание. Жирным шрифтом выделены преобладающие генотипы/субтипы ВГС; в скобках указан процент встречаемости; \* – исследование проведено среди употребляющих ВНС, \*\* – среди доноров крови.

Генотипы 4, 5, 6 характеризуются более локальным распространением и являются эндемичными в Африке и Юго-Восточной Азии, кроме субтипа 4а, который присутствует во многих регионах мира, но выявляется в большинстве из них, как правило, эпизодически, тогда как в Египте его доля составляет более 63% (см. табл. 2) [3, 4, 20–22, 32–34]. Молекулярно-эволюционный анализ, основанный на теории нейтральной эволюции, показал, что субтип 4а в Египте претерпел экспоненциальный рост в 1940–1980 гг. в период широкого использования внутривенных инъекций препаратов сурьмы для лечения шистосомозов [32]. По этой же причине в 20-е годы XX века данный субтип получил распространение в Японии [33].

Обширные молекулярно-эпидемиологические исследования, проведенные в странах Африки и Азии, выявили огромное разнообразие субтипов ВГС генотипов не только 4 и 6, но и 1, 2, 3: на территории Южной Азии – генотипа 3 [20, 22, 34], в Юго-Восточной Азии – генотипа 6 [35, 36], во многих странах Центральной Африки – генотипов 1 и 4 [4, 22, 37], тогда как в странах Западной Африки и Камеруне – генотипа 2 [38, 39]. Такое многообразие вариантов ВГС на ограниченных территориях и в замкнутых коллективах объясняется длительной циркуляцией ВГС в этих зонах, рассматривающихся сейчас как потенциальный пул «будущих» эпидемических вариантов ВГС, которые в прошлом в силу социальных, исторических и экономических причин не распространялись за пределы отдельных регионов Африки и Азии.

Использование теории коалесценции в совокупности с байесовским методом позволило установить время дивергенции различных вариантов ВГС и возможные пути их распространения. Так, время дивергенции вариантов ВГС генотипа 2 в Западной Африке и Камеруне приходилось на 1380–1680 и 1470–1760 гг. соответственно [39]. На протяжении нескольких веков генотип 2 эволюционировал независимо от принадлежности к этим двум регионам. В странах Западной Африки его широкое распространение произошло между 1700–1900 гг. и было обусловлено национальными традициями, характерными только для этой части Африканского континента, в частности «братанием на крови» между воинами различных племен, тогда как в Камеруне это произошло в начале XX века и было связано с началом широкой вакцинации [39].

В индустриально развитые страны варианты ВГС, широко циркулирующие сейчас в этих регионах в группах риска, были занесены в начале XX века из стран Африки (генотипы 1 и 2) и Азии (генотип 3) [14, 20, 39, 40]. В Англии экспоненциальный рост популяции ВГС субтипа 1а начался в период с 1924 по 1953 г., когда произошло внедрение этого субтипа в когорту людей, начавших употреблять опиаты внутривенно [41]. В большинстве стран Европы популяция вируса субтипа 3а претерпела эпидемический рост в первые десятилетия XX века. Предположительно субтип 3а начал распространяться в результате различных инвазивных медицинских вмешательств в период Первой мировой войны, а также в связи с началом употребления солдатами наркотических средств внутривенно. Далее его распространение приобрело экспоненциальный характер среди лиц, употреблявших внутривенные наркотические средства (ВНС). При изучении развития эпидемии, вызванной ВГС субтипа 1b в Греции, Турции и на Кипре, оказалось, что распространение этого субтипа началось с Греции в начале XX века, затем перешло на соседние страны Кипр и Турцию. При этом в течение более полувека (1940–1999) в Турции экспоненциальный рост популяции ВГС субтипа 1b происходил исключительно за счет распространения изоля-

тов, циркулировавших только внутри страны, которые в настоящее время формируют на филогенетическом древе четкую монофилитическую группу, отличную от изолятов, циркулирующих в соседних странах Средиземноморья [29].

Изучение предшественников изолятов ВГС генотипа 5, циркулирующих на территории Европы, показало, что во Францию они были занесены в 40-е годы прошлого столетия [42], тогда как в бельгийской провинции Западная Фландрия их распространение началось более 150 лет назад в середине XIX века, когда бельгийской колонией была Демократическая Республика Конго [43].

В последнее десятилетие во многих регионах отмечают изменение паттернов генотипов современной структуры популяции ВГС, что в значительной степени обусловлено активной миграцией населения, а также «вбросом» новых вариантов ВГС в среду лиц, употребляющих ВНС. В Канаде обнаружены субтипы 2d, 2e, 2j, 2m, 2g африканского происхождения [44]. В странах Южной Америки, например в Венесуэле, выявление субтипа 2j связывают с миграцией представителей этнических групп из стран Африки [45]. В свою очередь в Южной Африке, где ранее циркулировал в основном генотип 5, значительно возросла доля генотипов 1 (19%) и 4 (19%) и стали регистрироваться не типичные для этого региона субтипы 4k, 4q, 4r [46]. В странах Западной Европы возросла доля 4 генотипа: в Греции она превысила 15% [47], в Дании значительно увеличилась среди употребляющих ВНС [48], тогда как в Польше – среди доноров крови [30]. В Италии стали встречаться субтипы 4с, 4d [49], на Кипре идентифицирован новый субтип 4v [31].

В России, как и в европейских странах, возрастает доля генотипа 2, а в некоторых районах – генотипа 4. Во всех регионах России по-прежнему отмечается доминирование субтипа 1b в основной популяции, а также у пациентов отделений гемодиализа и гемотрансфузии, тогда как субтипа 3а – у лиц, употребляющих ВНС, с разной частотой обнаруживаются субтипы 1a, 2a, 2b и 2с [23–27]. Несмотря на то, что Россия имеет общие границы со многими азиатскими странами, в целом структура субтипов ВГС, циркулирующих на ее территории, подобна таковой в странах Европы.

### Географическое распространение рекомбинантных вариантов ВГС

Широкое распространение получил только рекомбинант RF2k/1b, изоляты которого идентифицированы у пациентов всех возрастных категорий различных групп населения в 5 регионах России (Санкт-Петербург, Москва, Московская и Тамбовская области, Сибирь), а также в Эстонии, Белоруссии, Узбекистане, Азербайджане, Швеции, Ирландии, Голландии, Франции, на Кипре и в Канаде [6, 7, 24, 25, 28, 31, 50–58].

Учитывая, что в Швеции, Ирландии, Голландии, Франции и на Кипре изоляты RF2k/1b обнаружены только у эмигрантов из Грузии или России (единичные случаи), можно заключить, что рекомбинация произошла на территории Советского Союза. Использование теории коалесценции в совокупности с байесовским методом при изучении изолятов RF<sub>2k</sub>/1b, выделенных в Голландии, позволило ограничить время рекомбинационного события между 1923–1956 гг. [56]. Этот период включает создание в 1926 г. первого в мире Научно-практического института переливания крови в Москве, начало широкого использования гемотрансфузий на всей территории Советской Республики, Великую Отечественную войну. Дальнейший период истории обусловил распространение рекомбинанта RF2k/1b в пределах Советского Союза. Перестрой-

ка, активная эмиграция, свободное перемещение жителей бывшего СССР за пределы стран проживания, а также масштабное использование наркотических средств открыли новую эру в распространении этого рекомбинанта по всему миру. Идентификация в Канаде изолята, отнесенного к рекомбинанту RF2k/1b согласно организации генома и расположению сайта рекомбинации, но наиболее дивергентного по сравнению с остальными изолятами данного варианта ВГС, и наличие кластера, сформированного изолятами, выделенными только на территории Российской Федерации, свидетельствует в пользу того, что некоторое время назад произошло "территориальная" дивергенция изолятов RF2k/1b [57, 58].

Другие межгенотипные природные рекомбинанты представлены пока только единичными изолятами, но при этом выявлены в разных странах мира и на различных континентах: во Вьетнаме, Франции, на Тайване, в США, на Филиппинах (см. табл. 1). Особое внимание вызывают межгенотипные рекомбинанты 2b/1b, все четыре изолята которых имеют отдельные префиксы в классификации, хотя, по-видимому, образование рекомбинантов RF2b/1b\_3 и RF2b/1b\_4 произошло в результате одного и того же рекомбинационного события, исходя из организации генома и расположения сайта рекомбинации [14].

Статья подготовлена при поддержке гранта 14-15-00546 Российского Научного Фонда.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1–22, 24, 28–50, 52, 53, 56, 58 см. REFERENCES)

23. Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Мпширо С., Тсуда Ф., Селиванов Н.А., Окамото Х. и др. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ. *Вопросы вирусологии*. 1997; 4: 157–61.
25. Гаврилова И.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А., Баяндин Р.Б., Нетесов С.В. Распространенность, генотипическое разнообразие и факторы риска гепатита С среди больных с хроническими вирусными гепатитами в Новосибирской области. *Инфекционные болезни*. 2007; 5 (3): 9–15.
26. Ковалев С.Ю., Малиушенко О.И., Глинских Н.П. Генетические варианты вирус гепатита С, циркулирующие в Уральском регионе. *Вопросы вирусологии*. 2003; 48 (5): 11–4.
27. Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Заботина Е.Е., Кудрявцева Е.Н., Крель П.Е., Корабельникова М.И. и др. Структура генотипов вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 3: 33–8.
51. Чуб Е.В., Кочнева Г.В., Гранитов В.М., Нетесов С.В. Рекомбинанты вируса гепатита С типа 2k/1b у населения Алтайского края. *Инфекционные болезни*. 2007; 5 (4): 5–11.
54. Кюрегян К.К. *Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов*: Дисс. ... докт. биол. наук. М.; 2012.
55. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В., Хлопова И.Н., Макашова В.В., Петрова Е.В. и др. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58 (1): 36–40.
57. Калинин О.В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита С RF1\_2k/1b. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2 (4): 677–86.

#### REFERENCES

1. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244 (4902): 359–62.
2. Ogata N., Alter H.J., Miller R.H., Purcell R.H. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88 (8): 3392–6.
3. Smith D.B., Pathirana S., Davidson F., Lawlor E., Power J., Yap P.L. et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J. Gen. Virol.* 1997; 78 (2): 321–8.
4. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus—15 years on. *J. Gen. Virol.* 2004; 85 (11): 3173–88.
5. Farci P., Shimoda A., Coiana A., Diaz G., Peddis G., Melpolder J.C.

- et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science*. 2000; 288 (5464): 339–44.
6. Kalinina O., Nordner H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002; 76 (8): 4034–43.
7. Kalinina O., Nordner H., Magnius L.O. Full-Length Open Reading Frame of a Recombinant hepatitis C Virus Strain from St. Petersburg: Proposed mechanism for its formation. *J. Gen. Virol.* 2004; 85 (7): 1853–7.
8. Bhattacharya D., Accola M.A., Ansari I.H., Striker R., Rehrauer W.M. Naturally occurring genotype 2b/1a hepatitis C virus in the United States. *J. Virol.* 2011; 8: 458.
9. Lee Y.M., Lin H.J., Chen Y.J., Lee C.M., Wang S.F., Chang K.Y. et al. Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form\_2b/6w. *J. Med. Virol.* 2009; 82 (1): 57–68.
10. Legrand-Abravanel F., Claudinon J., Nicot F., Dubois M., Chapuy-Regaud S., Sandres-Saune K. et al. New natural intergenotypic (2/5) recombinant of hepatitis C virus. *J. Virol.* 2007; 81 (8): 4357–62.
11. Noppornpanth S., Lien T.X., Poovorawan Y., Smits S.L., Osterhaus A.D., Haagmans B.L. et al. Identification of a Naturally Occurring Recombinant Genotype 2/6 Hepatitis C Virus. *J. Virol.* 2006; 80 (15): 7569–77.
12. Kageyama S., Agdamag D.M., Alesna E.T., Leano P.S., Heredia A.M., Abellanosa-Tac-An I.P. et al. A natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant of hepatitis C virus in the Philippines. *J. Med. Virol.* 2006; 78 (11): 1423–8.
13. Yokoyama K., Takahashi M., Nishizawa T., Nagashima S., Jirintai S., Yotsumoto S. et al. Identification and characterization of a natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant hepatitis C virus in Japan. *Arch. Virol.* 2011; 156: 1591–601.
14. Hoshino H., Hino K., Miyakawa H., Takahashi K. Inter-genotypic recombinant hepatitis C virus strains in Japan noted by discrepancies between immunoassay and sequencing. *J. Med. Virol.* 2012; 1024: 1018–24.
15. Collier A.J., Tang S., Elliott R.M. Translation efficiencies of the 5' untranslated region from representatives of the six major genotypes of hepatitis C virus using a novel bicistronic reporter assay system. *J. Gen. Virol.* 1998; 79 (10): 2359–66.
16. Colina R., Casane D., Vasquez S., Garcia-Aguirre L., Chunga A., Romero H. et al. Evidence of intratypic recombination in natural populations of hepatitis C virus. *J. Gen. Virol.* 2004; 85 (1): 31–7.
17. Gao F., Nainan O.V., Khudyakov Y., Li J., Hong Y., Gonzales A. et al. Recombinant hepatitis C virus in experimentally infected chimpanzees. *J. Gen. Virol.* 2007; 88 (1): 143–47.
18. Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deléage G., Enomoto N., Feinstone S. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42 (4): 962–73.
19. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment WEB resource. *Hepatology*. 2014; 59 (1): 318–27.
20. Pybus O.G., Charleston M.A., Gupta S., Rambaut A., Holmes E.C., Harvey P.H. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science*. 2001; 292 (5525): 2323–5.
21. Cornberg M., Razavi H., Alberti A., Bernasconi E., Buti M., Cooper C. et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011; 31 (Suppl. 2): 30–60.
22. Sievert W., Altraif I., Razavi H.A., Abdo A., Ahmed E.A., Alomair A. et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int.* 2011; 31 (Suppl. 2): 61–80.
23. L'vov D.K., Samokhvalov E.I., Mishiro S., Tsuda F., Selivanov N.A., Okamoto H. et al. Regularities in the spread of hepatitis C virus and its genotypes in Russian and countries within the former USSR. *Voprosy virusologii*. 1997; 4: 157–61. (in Russian)
24. Shustov A.V., Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Grazhdantseva A.A., Gavrilova I.V., Akinfeeva L.A. et al. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Western Siberia. *J. Med. Virol.* 2005; 77 (3): 382–9.
25. Gavrilova I.V., Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Grazhdantseva A.A., Bayandin R., Netesov S.V. Prevalence, genotypic diversity and risk factors for hepatitis C among patients with chronic viral hepatitis in the Novosibirsk region. *Infektsionnye bolezni*. 2007; 5 (3): 9–15. (in Russian)
26. Kovalev S.Iu., Maliushenko O.I., Glinских N.P. Genetic variations of hepatitis C virus circulating in the Ural region. *Voprosy virusologii*. 2003; 48 (5): 11–4. (in Russian)
27. Kuzin S.N., Samokhvalov E.I., Zabolina E.E., Kudriavtseva E.N.,

- Krel' P.E., Korabel'nikova M.I. et al. Hepatitis virus genotype structure in patients with chronic hepatitis C. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2011; 3: 33–8. (in Russian)
28. Tallo T., Norder H., Tefanova V., Krispin T., Schmidt J., Ilmoja M. et al. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (4): 374–82.
  29. Ciccozzi M., Ciccaglione A.R., Presti A.Lo, Yalcinkaya T., Taskan Z.P., Equestre M. et al. Reconstruction of the evolutionary dynamics of the hepatitis C virus 1b epidemic in Turkey. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11 (5): 863–8.
  30. Chlabicz S., Flisiak R., Kowalczyk O., Grzeszczuk A., Pytel-Krolczuk B., Prokopowicz D. et al. Changing HCV genotypes distribution in Poland—relation to source and time of infection. *J. Clin. Virol.* 2008; 42 (2): 156–9.
  31. Demetriou V.L., van de Vijver D.A., Cyprus HCV Network, Kostrikis L.G., Chimonides S., Evgeniou A. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C infection in Cyprus: evidence of polyphyletic infection. *J. Med. Virol.* 2009; 81 (2): 238–48.
  32. Tanaka Y., Agha S., Saudy N., Kurbanov F., Orito E., Kato T. et al. Exponential spread of hepatitis C virus genotype 4a in Egypt. *J. Mol. Evol.* 2004; 58 (2): 191–5.
  33. Mizokami M., Tanaka Y. Tracing the evolution of hepatitis C virus in the United States, Japan, and Egypt by using the molecular clock. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3 (10): 82–5.
  34. Chaudhuri S., Das S., Chowdhury A., Santra A., Bhattacharya S.K., Naik T.N. Molecular epidemiology of HCV infection among acute and chronic liver disease patients in Kolkata, India. *J. Clin. Virol.* 2005; 32 (1): 38–46.
  35. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R., Lemey P., Markov P.V., Rasachak B. et al. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *J. Virol.* 2009; 83 (2): 1071–82.
  36. Lu L., Murphy D., Li C., Liu S., Xia X., Pham P.H. et al. Complete genomes of three subtype 6t isolates and analysis of many novel hepatitis C virus variants within genotype 6. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (2): 444–52.
  37. Bracho M.A., Carrillo-Cruz F.Y., Ortega E., Moya A., González-Candelas F. A new subtype of hepatitis C virus genotype 1: complete genome and phylogenetic relationships of an Equatorial Guinea isolate. *J. Gen. Virol.* 2006; 87 (6): 1697–702.
  38. Jeannel D., Fretz C., Traore Y., Kohdjo N., Bigot A., Pê Gamy E. et al. Evidence for high genetic diversity and long-term endemicity of hepatitis C virus genotypes 1 and 2 in West Africa. *J. Med. Virol.* 1998; 55 (2): 92–7.
  39. Pouillot R., Lachenal G., Pybus O.G., Rousset D., Njouom R. Variable epidemic histories of hepatitis C virus genotype 2 infection in West Africa and Cameroon. *Infect. Genet. Evol.* 2008; 8 (5): 676–81.
  40. Pybus O.G., Markov P.V., Wu A., Tatem A.J. Investigating the endemic transmission of the hepatitis C virus. *Int. J. Parasitol.* 2007; 37 (8): 839–49.
  41. Pybus O.G., Cochrane A., Holmes E.C., Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect. Genet. Evol.* 2005; 5 (2): 131–9.
  42. Henquell C., Guglielmini J., Verbeeck J., Mahul A., Thibault V., Lebray P. et al. Evolutionary history of hepatitis C virus genotype 5a in France. a multicenter ANRS study. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11 (2): 496–503.
  43. Verbeeck J., Maes P., Lemey P., Pybus O.G., Wollants E., Song E. et al. Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a. *J. Virol.* 2006; 80 (9): 4220–6.
  44. Li C., Cao H., Lu L., Murphy D. Full-length sequences of 11 hepatitis C virus genotype 2 isolates representing five subtypes and six unclassified lineages with unique geographical distributions and genetic variation patterns. *J. Gen. Virol.* 2012; 93 (6): 1173–84.
  45. Sulbarán M.Z., Di Lello F.A., Sulbarán Y., Cosson C., Loureiro C.L., Rangel H.R. et al. Genetic history of hepatitis C virus in Venezuela: high diversity and long time of evolution of HCV genotype 2. *PLoS One.* 2010; 5 (12): e14315.
  46. Gededzha M.P., Selabe S.G., Kyaw T., Rakgole J.N., Blackard J.T., Mphahlele M.J. Introduction of new subtypes and variants of hepatitis C virus genotype 4 in South Africa. *J. Med. Virol.* 2012; 84 (4): 601–7.
  47. Katsoulidou A., Sypsa V., Tassopoulos N.C., Boletis J., Karafoulidou A., Ketikoglou I. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in Greece: temporal trends in HCV genotype-specific incidence and molecular characterization of genotype 4 isolates. *J. Viral. Hepat.* 2006; 13 (1): 19–27.
  48. Eriksen M.B., Jorgensen L.B., Krarup H., Laursen A.L., Christensen P.B., Moller A. et al. Molecular and epidemiological profiles of hepatitis C virus genotype 4 in Denmark. *J. Med. Virol.* 2010; 82 (11): 1869–77.
  49. Ciccozzi M., Equestre M., Costantino A., Marascio N., Quirino A., Lo Presti A. et al. Hepatitis C virus genotype 4d in Southern Italy: Reconstruction of its origin and spread by a phylodynamic analysis. *J. Med. Virol.* 2012; 84 (10): 1613–9.
  50. Moreau I., Hegarty S., Levis J., Sheehy P., Crosbie O., Kenny-Walsh E. et al. Serendipitous identification of natural intergenotypic recombinants of hepatitis C in Ireland. *Virol. J.* 2006; 3: 95.
  51. Chub E. V., Kochneva G.V., Granitov V.M., Netesov S. Recombinant hepatitis C virus type 2k/1b in the Altai Krai. *Infektsionnye bolezni.* 2007; 5 (4): 5–11. (in Russian)
  52. Kurbanov F., Tanaka Y., Chub E., Maruyama I., Azlarova A., Kamitsukasa H. et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1\_2k/1b. *J. Infect. Dis.* 2008; 198 (10): 1448–56.
  53. Morel V., Descamps V., François C., Fournier C., Brochot E., Capron D. et al. Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed hepatitis C infection: a case report. *J. Clin. Virol.* 2010; 47 (4): 382–6.
  54. Kyuregyan K.K. *Molecular-biological Bases of the Control of Viral Hepatitis*: Diss. Moscow; 2012. (in Russian)
  55. Samokhvalov E.I., Nikolaeva L.I., Al'khovskiy S.V., Khlopova V.V., Petrova E.V., Sapronov G.V. et al. Frequency of detection of different hepatitis C virus subtypes in the Moscow region. *Voprosy virusologii.* 2013; 58 (1): 36–40. (in Russian)
  56. Raghwanji J., Thomas X.V., Koekkoek S.M., Schinkel J., Molenkamp R., van de Laar T. et al. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J. Virol.* 2012; 86 (4): 2212–20.
  57. Kalinina O. V. Genome organization and geographical distribution of the natural intergenotyping recombinant of hepatitis C virus RF1\_2k/1b. *Infektsiya i immunitet.* 2012; 2 (4): 677–86. (in Russian)
  58. Newman R.M., Kuntzen T., Weiner B., Beral A., Charlebois P., Kuiken C. et al. Whole Genome Pyrosequencing of Rare Hepatitis C Virus Genotypes Enhances Subtype Classification and Identification of Naturally Occurring Drug Resistance Variants. *J. Infect. Dis.* 2013; 208 (1): 17–31.

Поступила 28.04.14