

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-78>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021



Дельта-подобные вирусы (*Kolmioviridae: Deltavirus*) животных и происхождение вируса гепатита D (hepatitis D virus) человека

Исаева О.В.^{1,2}, Кюрегян К.К.^{1,2}, Михайлов М.И.^{1,2}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

Вирус гепатита D (дельта, δ) (hepatitis D virus, HDV) открыт более 40 лет назад, однако представления о его происхождении и эволюции крайне ограничены. Причиной этому служило отсутствие до недавнего времени данных о существовании каких-либо вирусов, подобных HDV. Обнаружение в последние годы последовательностей новых дельта-подобных вирусов у широкого спектра представителей позвоночных (*Vertebrata*) и беспозвоночных (*Invertebrata*) позволило пересмотреть взгляды на возникновение HDV и способствовало пониманию места этого уникального вируса среди зоонозных инфекционных агентов вирусной природы. Целью данного обзора является анализ недавно опубликованных исследований, посвящённых новым дельта-подобным вирусам и их биологической характеристике.

Ключевые слова: вирус гепатита D (дельта) (HDV); HDV-подобные вирусы; обзор

Для цитирования: Исаева О.В., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Дельта-подобные вирусы (*Kolmioviridae: Deltavirus*) животных и происхождение вируса гепатита D (hepatitis D virus) человека. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(5): 340-345. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-78>

Для корреспонденции: Исаева Ольга Владиславовна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Участие авторов: Исаева О.В. – анализ литературы, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Кюрегян К.К. – анализ литературы, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи, общее руководство; Михайлов М.И. – утверждение окончательного варианта статьи, общее руководство.

Финансирование. Исследование выполнено за счёт государственного бюджета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.08.2021

Принята в печать 07.10.2021

Опубликована 31.10.2021

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-78>

Animal delta-like viruses (*Kolmioviridae: Deltavirus*) and the origin of the human hepatitis D virus (HDV)

Ol'ga V. Isaeva^{1,2}, Karen K. Kyuregyan^{1,2}, Mikhail I. Mikhailov^{1,2}¹FSBSI «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 105064, Moscow, Russia;²FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia

Hepatitis D (delta, δ) virus (HDV) was discovered more than 40 years ago, but the understanding of its origin and evolution is poor. This is mainly due to the lack, until recently, of data on the existence of any viruses similar to HDV. The discovery in recent years of sequences of new delta-like agents in a wide range of vertebrate (*Vertebrata*) and invertebrate (*Invertebrata*) species has facilitated a revision of views on the origin of HDV and contributed to understanding the place of this unique virus among other animals' viral agents. The purpose of this review is to analyze the latest published data on new delta-like agents and their biological characteristics.

Keywords: hepatitis D (delta) virus (HDV); delta-like agents; review

For citation: Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Animal delta-like viruses (*Kolmioviridae: Deltavirus*) and the origin of the human hepatitis D virus (HDV). *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(5): 340-345 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-78>

For correspondence: Ol'ga V. Isaeva, Ph.D. (Biol.), Lead Researcher of the Viral Hepatitis Laboratory, FSBSI «I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», 105064, Moscow, Russia; Lead Researcher of the Molecular and Personalized Medicine Research Institute, FSBEI FPE «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, 125993, Moscow, Russia. E-mail: isaeva.06@mail.ru

Information about the authors:

Isaeva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>
Kyuregyan K.K., <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>
Mikhailov M.I., <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

Contribution: Isaeva O.V. – literature analysis, writing of the text, approval of the final version of the article; Kyuregyan K.K. – literature analysis, editing of the article, approval of the final version of the article, general guidance; Mikhailov M.I. – approval of the final version of the article, general guidance.

Funding. The research was funded by the State budget.

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

Received 20 August 2021
Accepted 07 October 2021
Published 31 October 2021

Введение

Вирус гепатита D (дельта, δ) (*Deltavirus italicense*; hepatitis D virus, HDV), вызывающий у лиц, коинфицированных вирусом гепатита B (*Hepadnaviridae*; *Orthohepadnavirus: Hepatitis B virus*) (HBV), тяжёлый быстро прогрессирующий гепатит, открыт более 40 лет назад [1]. Хронический вирусный гепатит D ассоциирован с ускоренным прогрессированием в цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному и является в настоящее время наиболее трудно поддающимся терапии заболеванием печени вирусной природы [2]. По расчётным данным, коинфекцию HDV имеют примерно 5% инфицированных HBV [3]. HDV выделен в род *Deltavirus*, не отнесённый пока ни к одному семейству [4], и характеризуется самыми малыми размерами среди известных РНК-вирусов человека. Геном вируса имеет ряд отличительных особенностей и представлен ковалентно замкнутой кольцевой одноцепочечной РНК отрицательной полярности, образующей вириодоподобную самокомплементарную неразветвлённую палочковидную структуру длиной 1700 п.н. [5]. Отличительная черта как HDV, так и вириодов – репликация РНК по принципу катящегося кольца, важным этапом которой является саморазрезание с помощью рибозима, кодируемого геномной и антигеномной вирусными РНК [6]. Геном HDV кодирует единственный белок – дельта-антиген (HDAg, δ Ag), участвующий в репликации и формировании рибонуклеокапсида вируса [7].

Проблема происхождения и распространения HDV в человеческой популяции на сегодняшний день остаётся нерешённой. До недавнего времени отсутствовали данные о существовании каких-либо вирусов, подобных HDV человека. Это оказало большое влияние на теории его возникновения и эволюции [8, 9]. Ещё в 1996 г. обсуждался вопрос о том, что капсидный белок HDV (HDAg) имеет сходство последовательностей с человеческими белками [10]. В 2006 г. K. Salehi-Ashtiani и соавт. предположили, что этот вирус, возможно, возник как ускользнувший челове-

ский ген [11]. Была также предложена гипотеза о том, что рибозим HDV произошёл от интрона в гене белка 3, связывающего цитоплазматический элемент полиаденилирования человека, либо от кольцевой клеточной РНК, найденной в гепатоцитах [5]. Однако обнаружение в последние годы последовательностей новых дельта-подобных вирусов у широкого спектра видов позвоночных (*Vertebrata*) и беспозвоночных (*Invertebrata*) [12] позволило пересмотреть взгляды на происхождение HDV и способствовало пониманию места этого уникального микроорганизма среди зоонозных вирусных патогенов. Целью настоящей работы явился анализ недавно опубликованных данных, посвящённых новым HDV-подобным вирусам и их биологической характеристике.

Дельта-подобные вирусы животных

Первым шагом на пути к изучению разнообразия дельтавирусов (ДВ) стало открытие HDV-подобных вирусов у птиц (*Aves*) в 2018 г. [9] и змей (*Serpentes*) в 2019 г. [13]. M. Wille и соавт. проанализировали данные, полученные при анализе смешанных образцов из ротоглоток и клоак уток (*Anatinae*). Эти образцы были отобраны в 2012–2013 гг. при отлове водоплавающих птиц Австралии. В результате методом сборки полноразмерного транскрипта на основании данных секвенирования РНК (RNA-Seq) без использования эталонного генома получены 15 последовательностей РНК HDV-подобного вируса птиц (avHDV). Авторы представили сравнительные характеристики геномов этого вируса и HDV человека, продемонстрировав сходства и различия в их строении. Этими же исследователями высказана гипотеза о возможности непарентеральной передачи avHDV. Важно отметить, что в наборе последовательностей, содержащем его геном, отсутствовали таковые ортогепаднавируса (*Hepadnaviridae; Orthohepadnavirus*) уток, который, исходя из аналогии с HDV человека и HBV, представлялся необходимым в качестве вируса-помощника для дельта-вируса птиц.

U. Hetzel и соавт. открыли HDV-подобный вирус у змей (sHDV) [13]. В качестве образцов для исследования были взяты мозг, кровь и печень пары удавов (*Boa constrictor*) и их потомства, а также водяного питона (*Liasis*) из той же колонии змей. Установлено, что РНК sHDV длиной 1711 п.н. имеет кольцевую структуру, напоминающую таковую HDV человека. Аминокислотная последовательность антигена sHDV (sHDAg) имела 55 и 37% сходства с антигенами HDV (HDAg) и avHDV (avHDAg) соответственно. Доказательством активной репликации вновь открытого вируса послужили следующие данные: вирусная РНК определялась в различных количествах в разных тканях; вирус обнаруживался у некоторых, но не у всех потомков (вертикальная передача <100%); уровень экспрессии sHDAg варьировал в положительных клетках, при этом экспрессия sHDAg наблюдалась не в каждой клетке; большая (L-) и малая (S-) формы sHDAg присутствовали в печени, но только L-sHDAg определялся в головном мозге. Обнаружение авторами РНК sHDV у потомства водяного питона, содержащегося вместе с инфицированными удавами, позволило сделать предположение как о вертикальной, так и о горизонтальной передаче вируса.

Новые дельта-подобные вирусы позвоночных и беспозвоночных описали в 2019 г. W. Chang и соавт. [12]. Они провели скрининг на HDV-подобные вирусные последовательности в обеднённых рибосомальной РНК (рРНК) библиотеках полученных ранее комплементарных ДНК (кДНК) амфибий (*Amphibia*), рыб (*Pisces*), рептилий (*Reptilia*) и беспозвоночных [14, 15]. Все идентифицированные последовательности образовывали самокомплементарные неразветвлённые палочковидные структуры. Поиск консервативных доменов продемонстрировал, что предсказанные дельта-антигены в HDV-подобных вирусах тритона (*Lissotriton*) (amHDAg), жабы (*Bufo*) (tfHDAg), рыб (fiHDAg) и термитов (*Isoptera*) (tHDAg) кодировали белки из 225, 186, 180 и 184 а.о. соответственно.

В 2021 г. список HDV-подобных вирусов ещё более расширился; M. Iwamoto и соавт. идентифицировали новые дельта-вирусы у воробьиных (*Passeridae*), сурков (*Marmota*) и белохвостых оленей (*Odocoileus virginianus*) с помощью метатранскриптомного анализа [16]. Всего авторами описано 5 вирусов – tgDeV (вирус зебровой амадины (*Taeniopygia guttata*)), scDeV (вирус домашней канарейки (*Serinus canaria*)), egDeV (вирус гульдовой амадины (*Erythrura gouldiae*)), mmDeV (вирус восточного сурка (*Marmota monax*)) и ovDeV (вирус белохвостого оленя). Кроме того, подобные tgDeV последовательности идентифицированы этой же группой исследователей ещё у нескольких представителей семейства воробьиных: черноголовой овсянки (*Emberiza melanocephala*) и желтобрюхой синицы (*Pardaliparus venustulus*). Последовательности tgDeV, mmDeV и ovDeV, содержащие ~1700 п.н., кодировали одну открытую рамку считывания с последовательностью и были на 36,0–66,7% идентичны аналогичной структуре генов HDAg. Авторами

установлено, что глубина считывания предсказанных транскрибируемых областей (участков, кодирующих HDAg) оказалась намного большей по сравнению с другими геномными участками, что указывает на происхождение большинства прочтений вирусного генома из матричных РНК (мРНК) вирусов. Эти данные являются косвенным подтверждением того, что новые ДВ реплицируются в своих хозяевах.

Выполненный исследователями филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей HDV человека и новых HDV-подобных вирусов опроверг первоначальное предположение о длительной коэволюции ДВ и их хозяев [16]. Так, нуклеотидные последовательности tgDeV, выделенные от разных видов воробьиных, отделившихся от общего предка свыше 40 млн лет назад, оказались схожими между собой более чем на 98%. Для дельта-вирусов млекопитающих (*Mammalia*) также показано несоответствие топологии филогенетических деревьев с эволюцией предполагаемых видов-хозяев. В частности, выявленный у оленей вирус ovDeV оказался наиболее близким человеческому HDV, а обнаруженный у сурков mmDeV продемонстрировал значительную эволюционную дистанцию от другого ДВ, выделенного ранее S. Paraskevopoulou и соавт. у грызунов (*Rodentia*) [17]. Приведённые факты указывают на вероятную передачу ДВ среди разных видов животных и их эволюцию в результате межвидового перехода.

Таким образом, к настоящему времени описано значительное количество вирусов, подобных HDV человека. Это привело к необходимости классифицировать их. В результате P. Walker с соавт. предложили выделить новое семейство *Kolmioviridae*, включающее в себя род *Deltavirus* и 7 новых родов, содержащих 15 видов [18].

Биологические свойства новых дельта-подобных вирусов

Следует отметить, что новые HDV-подобные вирусы выявляются не только в печени. Они обнаружены одновременно в различных органах и в крови животных; продемонстрирована их способность реплицироваться в клетках разных типов [19]. По-видимому, ДВ способны инфицировать различные ткани, а также вызывать системную инфекцию и виремию. Кроме того, для змеиного sHDV показана возможность репликации в организме млекопитающих [19], а для вирусов tgDeV и mmDeV – в клетках человека [16]. В **таблице** представлены характеристики геномов известных в настоящее время дельта-подобных вирусов в сравнении с геномом HDV человека.

Для всех выявленных к настоящему времени геномных последовательностей HDV-подобных вирусов характерны черты, присущие HDV человека – одноцепочечная РНК длиной 1500–1700 п.н., кольцевая палочковидная структура, самокомплементарность, наличие одной открытой рамки считывания, кодирующей δAg, и присутствие последовательности, ответственной за кодирование рибозима. Первоначально HDV-подобные рибозимы были описаны только у ДВ

амниот (*Amniota*) [9, 13, 17], но не у вирусов амфибий, рыб и беспозвоночных [12]. Однако позднее M. de la Peña и соавт. обнаружили характерные для HDV последовательности рибозимов у ДВ тритонов и рыб [20]. Кроме того, у HDV-подобных вирусов жаб и термитов этой группой авторов описаны рибозимы другого ти-

па (hammerhead-рибозимы III типа), характерные для растений и их вириодов. Полученные в условиях *in vitro* транскрипты последовательностей, кодирующих предполагаемые рибозимы, продемонстрировали способность к самонарезанию, что подтвердило функциональность обнаруженных мотивов. Таким образом,

Сравнительная характеристика геномов вируса гепатита D человека и HDV-подобных вирусов
Comparative characteristics of human hepatitis D virus genomes and HDV-like viruses

Хозяин Host	Год открытия вируса The year the virus was discovered	Вирус Virus	Размер генома (п.н.) Genome length (bp)	Содержание GC (%) GC content (%)	Сходство аминокислот- ных последовательностей с вирусом гепатита D (%) Amino acid sequences homology with hepatitis D virus (%)	Тип рибозима Ribozyme type
Человек Human <i>Homo sapiens</i>	1977	HDV	1700	60	–	HDVR
Водоплавающие птицы Waterfowl	2018	avHDV	1706	51	32,2	HHR I, II типа HHR type I, II
Ложноногие змеи Boas <i>Boidae</i>	2019	sHDV	1711	53,3	55	Нет данных No data
Карликовый тритон Chinese fire belly newt <i>Cynops orientalis</i>	2019	amHDAg	1735	53,8	23	Атипичный HHR III типа, Atypical HHR type III
Жаба Toad <i>Bufo</i>	2019	tfHDAg	1547	54,3	26	Атипичный HHR типа III, Atypical HHR type III
Рыбы (лучепёрые, хрящевые и бесчелюстные) Fishes (ray-finned fishes, cartilag- inous fishes and jawless fishes) <i>Actinopterygii, Chondrichthyes, Agnatha</i>	2019	fiHDAg	1606	46,3	23	Атипичный HHR III типа, Atypical HHR type III
Термиты Termites <i>Isoptera</i>	2019	tHDAg	1591	56,8	26	Атипичный HHR III типа, Atypical HHR type III
Восточный сурок Woodchuck <i>Marmota monax</i>	2021	mmDeV	1712	53,4	60	HHR I, II типа HHR type I, II
Белохвостый олень White-tailed deer <i>Odocoileus virginianus</i>	2021	ovDeV	1690	56,4	66,7	HHR I, II типа HHR type I, II
Зебровая амадина Zebra finch <i>Taeniopygia guttata</i>	2021	tgDeV	1706	56,6	63,3	HHR I, II типа HHR type I, II
Домашняя канарейка Canary <i>Serinus canaria</i>	2021	scDeV	761*	54,4	36	HHR I, II типа HHR type I, II
Гульдовая амадина Gouldian finch <i>Erythrura gouldiae</i>	2021	egDeV	596*	59,4	62,4	HHR I, II типа HHR type I, II
Желтобрюхая синица Yellowbellied tit <i>Pardaliparus venustulus</i>	2021	pvDeV	1708	55,8	62,4	HHR I, II типа HHR type I, II
Бенгальский зяблик Bengalese finch <i>Lonchura striata var. domestica</i>	2021	isDeV	1708	56,2	62,9	HHR I, II типа HHR type I, II

Примечание. * – известна только частичная нуклеотидная последовательность генома; HDVR – рибозим вируса гепатита D; HHR – hammerhead-рибозим.

Note. *, only a partial nucleotide sequence of the genome is known; HDVR, hepatitis D virus ribozyme; HHR, hammerhead ribozyme.

у всех описанных к настоящему времени HDV-подобных вирусов установлено наличие рибозимов.

Для HDV человека характерно наличие 2 форм HDAg – малой (S-HDAg с молекулярной массой 24 кДа) и большой (L-HDAg, 27 кДа). Обе они транслируются с одной мРНК, при этом L-HDAg синтезируется в результате редактирования клеточным белком ADAR1 стоп-кодона, заменяемого на кодон триптофана (Trp, W). Дополнительные 19 аминокислотных остатков на С-конце L-HDAg содержат сайт пренилирования, необходимый для связывания с поверхностным белком HBV [21]. В отличие от HDV человека у большинства дельта-подобных вирусов, в т.ч. наиболее эволюционно близкого человеческого HDV ДВ оленя (ovDeV), не обнаружено редактирование РНК, приводящее к образованию L-HDAg, способного связываться с поверхностными белками гепаднавирусов (*Hepadnaviridae*) [9, 15–17].

Возможные вирусы-помощники новых дельта-подобных вирусов

Для сборки, репликации и инфицирования *in vivo* HDV человека необходима обязательная вспомогательная функция, обеспечиваемая поверхностными белками HBV, которые формируют внешнюю оболочку рибонуклеопротеина HDV [22]. При этом HBV не является единственным вирусом, белковые структуры которого могут использоваться человеческим HDV при формировании инфекционной вирусной частицы, по крайней мере в условиях эксперимента. Эту функцию способны выполнять поверхностные белки другого гепаднавируса – вируса гепатита сурков (WHV), что обеспечивает возможность экспериментальной коинфекции HDV/WHV [23]. Более того, в опытах *in vitro* показано, что белки оболочки вирусов из нескольких родов, включая везикуловирусы (*Vesiculoviridae*), флавивирусы (*Flaviviridae*) и гепацивирусы (*Hepaciviridae*), могут образовывать внешнюю оболочку рибонуклеопротеина HDV, обеспечивать успешную продукцию его вирионов в коинфицированных клетках и последующее проникновение в клетки, экспрессирующие соответствующие рецепторы [24].

До настоящего времени не обнаружено какой-либо связи между HDV-подобными вирусами животных и гепаднавирусами. Несмотря на то что ассоциация с HBV считается ключевым явлением в биологии HDV человека, ни один из недавно описанных ДВ не выявлен в связи с коинфекцией гепаднавирусами. Даже ДВ сурков (mmDeV) был обнаружен у животных, не имевших инфекции WHV, что исключает возможность функционирования данного агента в качестве вируса-помощника [16]. Вместо этого ряд последовательностей других вирусов обнаружен в соответствующих библиотеках, где присутствовали последовательности ДВ. Так, с последовательностями HDV-подобного вируса рыб оказались ассоциированными аренавирусы (*Arenaviridae*), хантавирусы (*Hantaviridae*) и реовирусы (*Reoviridae*); астровирусы (*Astroviridae*) присутствовали в библиотеках, содер-

жащих последовательности HDV-подобного вируса тритонов, а вместе с последовательностями ДВ жабы были идентифицированы таковые вируса гриппа (*Orthomyxoviridae: Influenzavirus*) и астровируса [15]. Содержащие последовательности ДВ термитов библиотеки также включали множество других вирусных агентов (таких как вирусы, подобные вирусу Мононега–Чу (Mononega–Chu-like viruses); вирус, подобный вирусу Нарна–Леви (Narna–Levi-like virus); флавиподобный вирус), в отношении которых в настоящее время проводятся углублённые исследования [12]. Пока неизвестно, способствуют ли какие-либо из них процессу репликации новых HDV-подобных вирусов. U. Hetzl и соавт. показали, что белки оболочки 2 вирусов – рептаренавируса (*Reptarenavirus*) и хартманивируса (*Hartmanivirus*) (но не гепаднавируса) придают инфекционность ДВ змеи (sHDV) [13]. Для других ДВ животных вирусы-помощники пока не установлены. Не исключается и возможность того, что некоторые HDV-подобные вирусы не нуждаются в присутствии вирусов-помощников, осуществляя выход из клетки и вход в неё через неизвестные пока механизмы либо используя для этого внеклеточные везикулы.

Таким образом, гепаднавирусы не служат в качестве вспомогательных агентов для отличных от HDV человека ДВ, и взаимоотношения дельтавирус– гепаднавирус, по-видимому, сформировались уже после отделения человеческого HDV от линии ДВ животных.

Происхождение HDV человека

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что HDV человека входит в довольно обширную группу ДВ и, очевидно, произошёл от ДВ млекопитающих. В то же время эволюция представителей рода *Deltavirus* намного сложнее, чем считалось ранее, и не всегда является результатом параллельного развития вируса и хозяина. Различия в топологии филогенетических деревьев макроорганизмов и ДВ позволяют считать, что межвидовые переходы являются значимой движущей силой в эволюции последних. На основании имеющихся на сегодняшний день сведений невозможно предположить, от какой именно группы животных человек приобрёл HDV. ДВ до сих пор не обнаружены у приматов (*Primates*), в т.ч. у человекообразных (*Hominioidea s. Anthropomorpha*), что указывает на вероятность возникновения HDV в результате смены хозяина [25]. Наиболее эволюционно близкими человеческому HDV из известных в настоящее время являются ДВ оленя, сурка и летучей мыши вампира (*Desmodus rotundus*) [26], однако нельзя исключить возможность возникновения данного вируса при заражении человека неизвестными ДВ млекопитающих, филогенетически расположенными между этими вирусными линиями.

Заключение

Таким образом, открытие ДВ животных позволило определить место HDV среди РНК-содержащих вирусов и предположить, что этот уникальный ми-

кроорганизм был приобретён человеком в результате межвидового перехода. Вместе с тем понимание возникновения и эволюции HDV до настоящего времени крайне ограничено. Очевидно, открытие значительного числа новых ДВ позволит получить дополнительные знания об эволюционной биологии этой таксономической группы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rizzetto M., Canese M.G., Aricò S., Crivelli O., Trepo C., Bonino F., et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977; 18(12): 997–1003. <https://doi.org/10.1136/gut.18.12.997>
- Lok A.S., Negro F., Asselah T., Farci P., Rizzetto M. Endpoints and new options for treatment of chronic hepatitis D. *Hepatology*. 2021. <https://doi.org/10.1002/hep.32082>
- Urban S., Neumann-Haefelin C., Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021; 70(9): 1782–94. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323888>
- Magnius L., Taylor J., Mason W.S., Sureau C., Dény P., Norder H. ICTV Report Consortium. ICTV virus taxonomy profile: Deltavirus. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(12): 1565–6. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001150>
- Taylor J., Pelchat M. Origin of hepatitis delta virus. *Future Microbiol.* 2010; 5(3): 393–402. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.15>
- Lasda E., Parker R. Circular RNAs: Diversity of form and function. *RNA*. 2014; 20(12): 1829–42. <https://doi.org/10.1261/rna.047126.114>
- Riccitelli N., Lupták A. HDV family of self-cleaving ribozymes. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013; 120: 123–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381286-5.00004-4>
- Huang C.R., Lo S.J. Evolution and diversity of the human hepatitis D virus genome. *Adv. Bioinformatics*. 2010; 2010: 323654. <https://doi.org/10.1155/2010/323654>
- Wille M., Netter H.J., Littlejohn M., Yuen L., Shi M., Eden J.S., et al. A divergent hepatitis D-like agent in birds. *Viruses*. 2018; 10(12): 720. <https://doi.org/10.3390/v10120720>
- Brazas R., Ganem D. A cellular homolog of hepatitis delta antigen: Implications for viral replication and evolution. *Science*. 1996; 274(5284): 90–4. <https://doi.org/10.1126/science.274.5284.90>
- Salehi-Ashtiani K., Lupták A., Litovchick A., Szostak J.W. A genome-wide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human *CPEB3* gene. *Science*. 2006; 313(5794): 1788–92. <https://doi.org/10.1126/science.1129308>
- Chang W.S., Pettersson J.H., Le Lay C., Shi M., Lo N., Wille M., et al. Novel hepatitis D-like agents in vertebrates and invertebrates. *Virus Evol.* 2019; 5(2): vez021. <https://doi.org/10.1093/ve/vez021>
- Hetzl U., Szirovicza L., Smura T., Prähäuser B., Vapalahti O., Kipar A., et al. Identification of a novel deltavirus in *Boa constrictors*. *mBio*. 2019; 10(2): e00014–19. <https://doi.org/10.1128/mbio.00014-19>
- Shi M., Lin X.D., Tian J.H., Chen L.J., Chen X., Li C.X., et al. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*. 2016; 540(7634): 539–43. <https://doi.org/10.1038/nature20167>
- Shi M., Lin X.D., Chen X., Tian J.H., Chen L.J., Li K., et al. The evolutionary history of vertebrate RNA viruses. *Nature*. 2018; 556(7700): 197–202. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0012-7>
- Iwamoto M., Shibata Y., Kawasaki J., Kojima S., Li Y.T., Iwami S., et al. Identification of novel avian and mammalian deltaviruses provides new insights into deltavirus evolution. *Virus Evol.* 2021; 7(1): veab003. <https://doi.org/10.1093/ve/veab003>
- Paraskevopoulou S., Pirzer F., Goldmann N., Schmid J., Corman V.M., Gottula L.T., et al. Mammalian deltavirus without hepadnavirus coinfection in the neotropical rodent *Proechimys semispinosus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117(30): 17977–83. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006750117>
- Walker P.J., Siddell S.G., Lefkowitz E.J., Mushegian A.R., Adriaenssens E.M., Alfenas-Zerbini P., et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021). *Arch. Virol.* 2021; 166(9): 2633–48. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05156-1>
- Szirovicza L., Hetzel U., Kipar A., Martínez-Sobrido L., Vapalahti O., Hepojoki J. Snake deltavirus utilizes envelope proteins of different viruses to generate infectious particles. *mBio*. 2020; 11(2): e03250–19. <https://doi.org/10.1128/mBio.03250-19>
- de la Peña M., Ceprián R., Casey J.L., Cervera A. Hepatitis delta virus-like circular RNAs from diverse metazoans encode conserved hammerhead ribozymes. *Virus Evol.* 2021; 7(1): veab016. <https://doi.org/10.1093/ve/veab016>
- Taylor J.M. Infection by hepatitis delta virus. *Viruses*. 2020; 12(6): 648. <https://doi.org/10.3390/v12060648>
- Lai M.M. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: Surprises from hepatitis delta virus. *J. Virol.* 2005; 79(13): 7951–8. <https://doi.org/10.1128/jvi.79.13.7951-7958.2005>
- Fiedler M., Roggendorf M. Vaccination against Hepatitis Delta Virus Infection: Studies in the Woodchuck (*Marmota monax*) Model. *Intervirology*. 2001; 44(2-3): 154–61. <https://doi.org/10.1159/000050042>
- Perez-Vargas J., Amirache F., Boson B., Mialon C., Freitas N., Sureau C., et al. Enveloped viruses distinct from HBV induce dissemination of hepatitis D virus in vivo. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 2098. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10117-z>
- Netter H.J., Barrios M.H., Littlejohn M., Yuen L.K.W. Hepatitis Delta Virus (HDV) and delta-like agents: Insights into their origin. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 652962. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652962>
- Bergner L.M., Orton R.J., Broos A., Tello C., Becker D.J., Carreira J.E., et al. Diversification of mammalian deltaviruses by host shifting. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2021; 118(3): e2019907118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2019907118>