

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616-036.21

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В, ИЗОЛИРОВАННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Е.Л.Гасич, В.Ф.Еремин, А.С.Немира

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS B VIRUS GENOTYPES ISOLATED IN BELARUS

E.L.Gasich, V.F.Eremin, A.S.Nemira

The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

© Коллектив авторов, 2016 г.

Целью настоящей работы явилось исследование путей распространения отдельных генотипов вируса гепатита В (ВГВ) и их подгенотипов, установление особенностей генетических взаимоотношений у пациентов с разными факторами риска инфицирования из регионов Республики Беларусь. В работе дана молекулярно-эпидемиологическая характеристика подгенотипов ВГВ на основании метода филогенетического анализа Р участка генома. Определены возможные направления их заноса в страну и распространение среди пациентов из различных регионов Беларуси. Сравнение генетически близкородственных вариантов ВГВ и референсных последовательностей из разных регионов мира показало, что последовательности D2, D3 и D4 подгенотипов ВГВ от пациентов из Республики Беларусь в большинстве случаев образуют достоверные отдельные кластеры. Полученные данные свидетельствуют о преимущественно внутреннем распространении этих вариантов ВГВ. Распространение A2 и D1 подгенотипов ВГВ происходило преимущественно независимым путем в результате отдельных заносов вируса из эпидемиологически не связанных источников. Подгенотипы C2 и B4 являются завозными из стран Юго-Восточной Азии и циркулируют среди мигрантов из этих стран. Метод филогенетического анализа позволил получить объективную информацию о развитии эпидемического процесса ВГВ в Республике Беларусь.

Ключевые слова: ВГВ, подгенотипы, филогенетический анализ ВГВ, кластеры, молекулярная эпидемиология ВГВ.

The objective of the present work was to study the dissemination pathways of specific hepatitis B virus (HBV) genotypes and their subtypes and to determine the genetic interrelationships of HBV in patients ascribed to different risk factors of HBV infection in different regions of the Republic of Belarus. The molecular-epidemiological characteristics of HBV subtypes were determined using the phylogenetic analysis of the P region of viral genome. Possible HBV entry and dissemination pathways in different areas of Belarus were inferred. The comparison of genetically related HBV variants and reference sequences from different parts of the world shows that the D2, D3 and D4 subtypes of HBV from patients in Belarus form significantly different clusters. The data suggest that these variants spread predominantly via domestic pathways. The A2 and D1 subtypes disseminated independently via HBV entries from epidemiologically independent sources. The C2 and B4 subtypes originate from Southeast Asia and circulate among migrants from this area. Phylogenetic analysis made it possible to obtain objective information about the development of viral hepatitis B in the Republic of Belarus.

Key words: HBV, subtypes, phylogenetic analysis of HBV, clusters, molecular epidemiology of HBV.

Введение. На основании генетической гетерогенности генома вируса гепатита В в настоящее время описаны 10 генотипов, обозначенных латинскими буквами А до J. Эти генотипы различаются биологическими свойствами и географическим распространением. Генотип А наиболее широко распространен во всем мире и является преобладающим в Европе,

Северной Америке, Африке и Индии. Генотипы В и С доминируют в странах Восточной и Юго-Восточной Азии. Генотип D распространен на Ближнем Востоке, в Средиземноморье и Индии, а генотип Е чаще встречается в странах Африки к югу от Сахары. Генотипы F и H эндемичны для стран Центральной и Южной Америки и редко

встречаются за их пределами. Генотип G, присутствующий в качестве сочетанной инфекции с другими генотипами, установлен у незначительного количества носителей в США, Мексике, Франции, Германии и Грузии. Генотип I был обнаружен в Лаосе, Вьетнаме и Китае, а генотип J был идентифицирован на острове Рюкю в Японии [1]. Кроме этого, для A–F генотипов установлены подгенотипы вируса, имеющие дивергенцию полноразмерных нуклеотидных последовательностей от 4 до 7,5% [2].

Республика Беларусь относится к странам с умеренным уровнем распространенности ВГВ. Несмотря на широкое внедрение вакцинации против гепатита В, приведшей к снижению заболеваемости острой формой более чем в 5 раз, за последние 13 лет (показатель заболеваемости снизился с 7,0/0000 в 2002 году до 1,3/0000 в 2015 году), отмечается устойчивая тенденция к росту ее хронической формы. Темп прироста за 2002–2015 годы составил 52,6% (5,7/0000 случаев и 8,7/0000 случаев соответственно) [3]. Генотипическое разнообразие ВГВ (n=600) на исследуемой территории было представлено генотипами A (18,6%), B (0,2%), C (0,8%) и D (80%). Две последовательности ВГВ (0,4%) относились к рекомбинантным формам вируса A/D и C/D. Результаты филогенетического анализа показали, что каждый из генотипов ВГВ-A, C и B представлен только одним подгенотипом — A2, C2 и B4 соответственно. Доминирующий на территории Беларуси генотип D ВГВ характеризовался большим генетическим разнообразием и состоял из четырех подгенотипов. Так, 96 (16%) проб ДНК ВГВ относились к D1 подгенотипу, 239 (39,8%) — к D2 подгенотипу, 140 (23,3%) — к D3 подгенотипу и в 5 случаях (0,8%) — к D4 подгенотипу вируса. И, наконец, рекомбинантные формы A/D и C/D были отнесены к A2/D и C2/D [4].

Исследования особенностей распространения генотипов ВГВ в различных регионах отражают определенные закономерности в развитии эпидемиологического процесса. Расширение экономических и политических связей, развитие международного туризма и миграционных процессов также влияют на особенности эволюции вируса, появление его новых генотипов и рекомбинантных форм, ранее не встречавшихся. В исследованиях закономерностей эпидемиологического процесса ВГВ широко используется метод филогенетического анализа первичных нуклеотидных последовательностей его генома.

Метод филогенетического анализа используется не только при анализе географического распространения возбудителя, но и для характеристики места происхождения, путей и направлений его передачи, а также для контроля за распространением вируса в группах пациентов с разными факторами риска, например, при использовании инъекционных психотропных препаратов [5]. Понимание этих процессов дает возможность разработки адресных противоэпидемических мероприятий в наиболее уязвимых группах инфицирования и выявления эпидемиологических цепочек или групп, в которых циркулирует один вариант вируса. Применение современных молекулярно-генетических методов позволяет получить дополнительную информацию об уровне генетической изменчивости и распространении генотипов/подгенотипов вируса в исследуемых регионах. Этот метод является оптимальным для дополнения классических эпидемиологических исследований по мониторингу тенденций развития эпидпроцесса ВГВ [6].

Целью настоящей работы явилось исследование путей распространения отдельных генотипов ВГВ и их подгенотипов, установление особенностей генетических взаимоотношений у пациентов с разными факторами риска инфицирования из регионов Республики Беларусь.

Материалы и методы: для определения молекулярно-эпидемиологических особенностей распространения отдельных генотипов/подгенотипов ВГВ в исследование включены нуклеотидные последовательности, выделенные от 481 ВГВ-инфицированного пациента. Последовательности, имеющие более короткую длину, были исключены из анализа.

Определение генотипа/подгенотипа по Р участку генома ВГВ было выполнено с использованием метода амплификации данного участка с последующим секвенированием [7].

Сравнение генетически близкородственных вариантов ВГВ и референсных вариантов, распространенных в разных регионах мира, проводилось с использованием программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>). Каждый исследуемый образец сравнивался со 100 референсными нуклеотидными последовательностями из Международной базы данных GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). При дальнейшем сравнении дублирующиеся референсные последовательности были удалены.

Филогенетический анализ и построение графического изображения проводили с использованием

алгоритма ML (Maximum likelihood) в программе PHYLML (Phylogenetic maximum likelihood), с моделью замены нуклеотидов GTR. Оптимизация топологии дерева — Best of NNIs and SPRs. Для расчета статистической достоверности объединения последовательностей в группы с общим узлом в основании (кластеры) использовался тест SH-aLRT. Кластеры считались достоверными при значении SH-aLRT $\geq$ 0,9.

Кластеры, в которых присутствовало $\geq$ 80% белорусских последовательностей, были определены как «белорусские». Кластеры, содержащие 2 последовательности (обозначенные на рисунках 1–4 как D), были определены как пары, имеющие генетически родственные вирусы. Кластеры, включающие от 3 до 11 последовательностей (обозначенные на рисунках 1–4 как N), определены как средние. Кластеры, образованные 12 и более последовательностями (обозначенные на рисунках 1–4 как C) — как крупные. Кластеры, в которых присутствовало $\leq$ 80% белорусских последовательностей, были определены как смешанные кластеры (обозначенные на рисунках 1–4 как A). Все кластеры имели достоверный показатель поддержки узла SH-aLRT $\geq$ 0,9.

Результаты. Филогенетический анализ A генотипа ВГВ. Исследование генотипического разнообразия в стране показало, что встречаемость A генотипа, представленного A2 подгенотипом ВГВ, составляет 18,6% от общего числа проанализированных последовательностей, и он занимает второе место по распространенности после D генотипа [4]. Как известно, ВГВ генотипа A образует три крупных географических кластера — Европейско-Североамериканский (Ae), Афро-Азиатский (Aa) [8] и Центральнo-Африканский (Ac) [9]. Филогенетический анализ 103 последовательностей, выделенных от ВГВ-инфицированных лиц из Республики Беларусь, в сравнении с 223 пробами ДНК ВГВ из GenBank показал, что все исследованные нами изоляты принадлежат к подгенотипу Ae или в более поздней классификации A2 подгенотипу ВГВ. До настоящего времени другие подгенотипы ВГВ генотипа A в стране не выявлены (рис. 1). Последовательности ВГВ A2 из Республики Беларусь имеют различное происхождение, о чем свидетельствует их принадлежность к шести кластерам. Аналогичные варианты широко распространены в разных регионах мира: в Европе, странах бывшего СССР, Северной (США) и Южной Америке (Бразилия), Японии

и Африке (ЮАР) (см. рис. 1). В то же время часть белорусских образцов формировали генетически родственные филогенетические группы, включающие от 2 до 11 последовательностей.

Для выявления случаев распространения вирусов через эпидемиологические сети или эпидемиологические цепочки был выполнен анализ каждой из групп. Так, вариант вируса, давший начало крупному монофилетическому кладу C1 (эпидемиологическая сеть), к которому принадлежало 12 исследованных образцов ($11,7\pm 3,2\%$), вероятно, был завезен в страну достаточно давно и в настоящее время выявляется в пяти регионах страны — Брестском, Витебском, Гомельском, Минском и Могилевском. Среди исследованных групп было установлено 10 (N1–N10) эпидемиологических цепочек, включающих от 3-х до 11 последовательностей, общее количество которых составило 37 проб ($35,9\pm 4,7\%$). Рассматриваемые кластеры в 4-х из 10 случаев были представлены только пробами из Республики Беларусь. Нуклеотидные последовательности исследованных вариантов группировались в N3–N6, N8, N10 кладах только с европейскими вариантами, большинство из которых было описано в Республике Польша (PL). Ни в одном случае не было выявлено близкородственных вариантов из России или других стран бывшего СССР. В двух случаях ($3,9\pm 1,9\%$) установлены генетически близкородственные пары вирусов из г. Минска (D1) и г. Каменца Брестской области (D2).

В ходе анализа смешанных групп A1–A17, было обнаружено, что в $30,1\pm 4,5\%$ ($n=32$) случаев исследуемые пробы достоверно группировались с последовательностями, циркулирующими в других регионах мира, среди которых 90% ($n=29$) — из стран Европы и России. Неожиданным оказался факт генетического родства двух проб (группы A8 и A10) из г. Минска и г. Витебска, соответственно, с последовательностями ВГВ из Японии, а также пробы из г. Минска с последовательностью из Южно-Африканской Республики.

Результаты предложенного молекулярно-генетического исследования циркуляции A2 подгенотипа ВГВ показали, что распространение внутри страны отмечается в $43,7\pm 4,9\%$ ($n=45$) случаев.

Филогенетический анализ D генотипа ВГВ. В 2012 году Ozarag R. и соавт. представили результаты исследований, позволяющих предположить происхождение этого генотипа из Индийского субконтинента и его дивергенцию в дальнейшем в 9 подгенотипов ВГВ (D1–D9) [10].

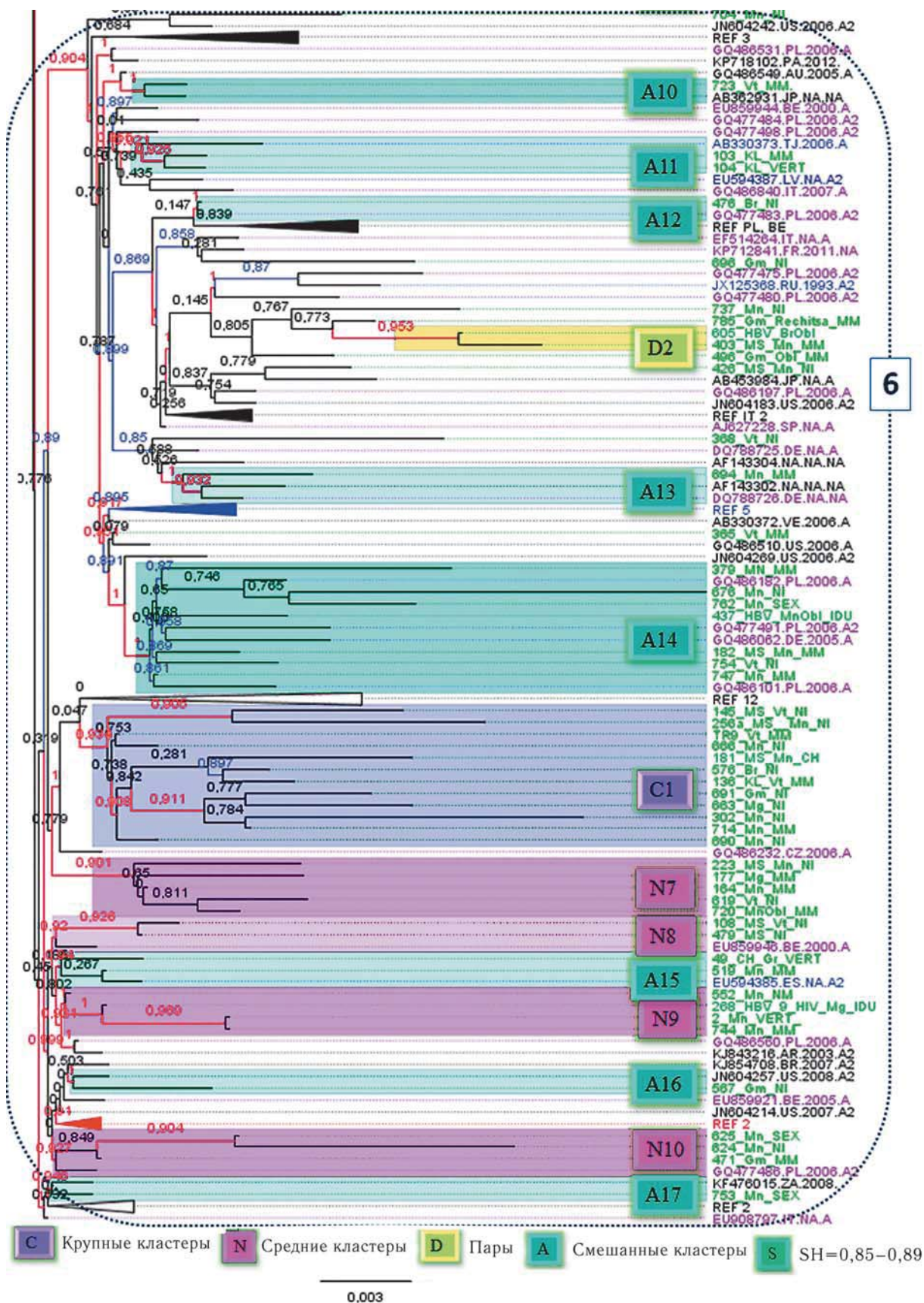


Рис. 1. Фрагмент филогенетического анализа A2 подгенотипа ВГВ (зеленым цветом выделены последовательности, выделенные в Республике Беларусь; сиреневым — в странах Европы: в Польше (PL), Германии (DE), Бельгии (BE), Италии (IT); синим — в странах бывшего СССР: в России (RU), Литве (LV), Эстонии (ES); черным — в других регионах мира).

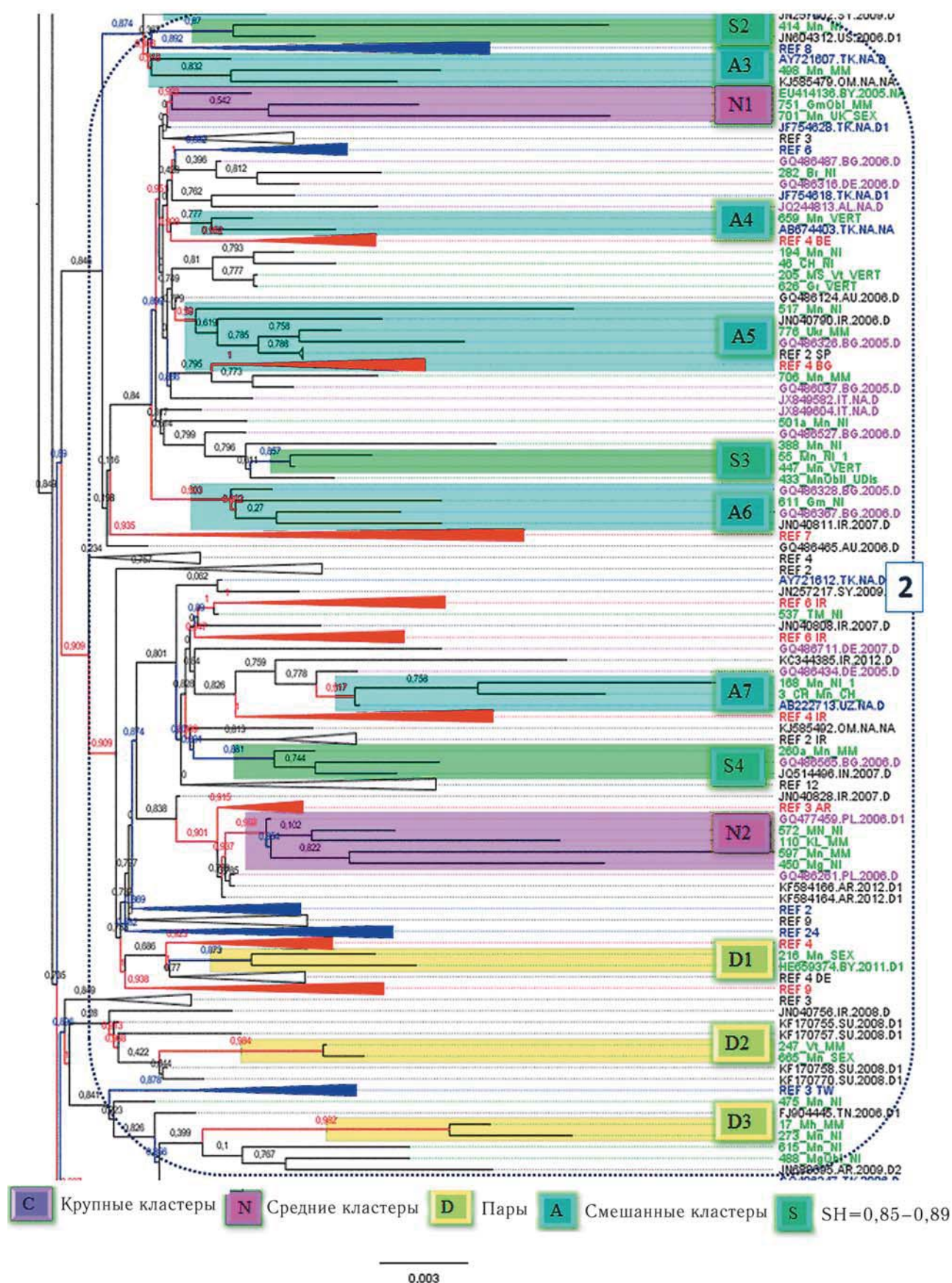


Рис. 2. Фрагмент филогенетического анализа D1 подгенотипа ВГВ (зеленым цветом выделены последовательности, выделенные в Республике Беларусь; сиреневым — в странах Европы: в Болгарии (BG), Италии (IT); синим — в странах бывшего СССР: в Таджикистане (TK), Узбекистане (UZ); черным — в Иране (IR), Судане (SU), Омане (OM), Индии (IN).

Филогенетическая характеристика D1 подгеноотипа ВГВ. Результаты филогенетического анализа 73 проб ВГВ D1 из Республики Беларусь и 495 из Международной базы GenBank показали формирование 4 кладов, что свидетельствует о разном происхождении последовательностей ВГВ, относящихся к каждому из них (рис. 2). Полученные нами нуклеотидные последовательности в кластерах 1–3 группировались с генетически близкими последовательностями из Болгарии и Таджикистана (см. рис. 2). Образцы четвертого кластера образовали общую филогенетическую ветку с пробами из Индии, Ирана, Пакистана. Варианты D1 подтипа распространялись в дальнейшем не через крупные эпидемиологические сети, а преимущественно независимыми путями, что подтверждается отсутствием крупных кластеров. Белорусские пробы принадлежали к трем построенным филогенетическим группам (N1–N3), включающим от трех до пяти белорусских последовательностей ВГВ (16,4%, $n=12$), и в трех случаях выявлялись генетически родственные пары (D1–D3) (8,2%, $n=6$). Следовательно, распространение вируса через эпидемиологические цепочки происходит в 24,7% ($n=18$) случаев. Варианты вируса, получившие широкое распространение в Болгарии [11] и Таджикистане [12], были выявлены у 12 белорусских пациентов (16,4%), относящихся к кладам S1–S7, что явилось несколько неожиданным ($SH-aLRT \geq 0,85$). С большой долей вероятности можно предположить, что ВГВ D1 был занесен из стран Средней Азии и Болгарии. Кроме этого, белорусские пробы принадлежали веткам, на которых находились последовательности из Сирии (S1), США (S2), Кубы (S5), Новой Зеландии (S6) и Венесуэлы (S8).

Проведенный филогенетический анализ показал, что в целом в стране 35,6% ($n=26$) образцов D1 подгеноотипа получили распространение через эпидемиологические цепочки. К кластерам, характерным для стран Юго-Восточной Европы и стран Средней Азии, принадлежало 23,3% ($n=17$) белорусских образцов. В подавляющем большинстве случаев (64,4%, $n=47$) отмечались единичные заносы на территорию страны.

Филогенетическая характеристика D2 подгеноотипа ВГВ. Результаты кластерного генетического анализа 207 нуклеотидных последовательностей из Республики Беларусь и 340 генетически близких последовательностей из GenBank D2 подгеноотипа ВГВ показали, что в большинстве случаев доля белорусских проб в кластерах, достигших

статистической значимости ($SH-aLRT \geq 0,9$), составляет не менее 80%, что свидетельствует о длительной циркуляции в стране ранее завезенных вариантов вируса (рис. 3). Так, 47 (22,7%) белорусских последовательностей достоверно формировали три больших (C1–C3) кластера, включающих более 12 проб; 74 (35,7%) — средних кластеров (N1–N16), содержащих от трех до 12 проб; в 10 случаях выявляли генетически близкородственные пары (4,8%) (D1–D5) и в 11 (A1–A11) доля исследованных образцов составляла менее 80% ($5,3 \pm 1,6\%$).

Просматривается генетическое родство между белорусскими пробами и референсными образцами из европейских стран и дальневосточного региона России, Латвии и Эстонии. Кроме того, белорусские пробы группировались также с последовательностями из Польши. В единичных случаях выявлялись как европейские, так и другие варианты, например, из Индии или Ирана, получившие ограниченное распространение.

Согласно полученным данным, в стране в 177 ($85,5 \pm 2,4\%$) из 207 случаев отмечается циркуляция и распространение «местных» изолятов ВГВ. Количество завозных случаев составило $14,5 \pm 2,4\%$ ($n=40$). Выявляется тенденция группирования проб как по путям распространения вируса, в частности среди ПИН, так и по географической принадлежности образцов.

Филогенетическая характеристика D3 подгеноотипа ВГВ. Филогенетические отношения 91 последовательности ВГВ D3 из Беларуси и 219 из GenBank показали, что изоляты, циркулирующие в настоящее время в стране, принадлежат к двум крупным кластерам, один из которых является гетерогенным и включает штаммы ВГВ из стран Азии и России, тогда как другой в абсолютном большинстве представлен белорусскими штаммами вируса и единичными образцами из России, Эстонии и стран Европы (рис. 4). Образцы из Республики Беларусь, принадлежащие к первому кластеру, образуют общие ветки со штаммами ВГВ из стран Центральной и Восточной Азии, в частности из Монголии и КНР. Ко второму кластеру относились 90 из 91 ($98,8\%$) исследованного образца. Достоверное группирование установлено для восьми групп N1–N8 и трех пар последовательностей (D1–D3), к которым принадлежало 52,8% ($n=48$) белорусских образцов. Пробы от пациентов из разных регионов страны также присутствовали в смешан-

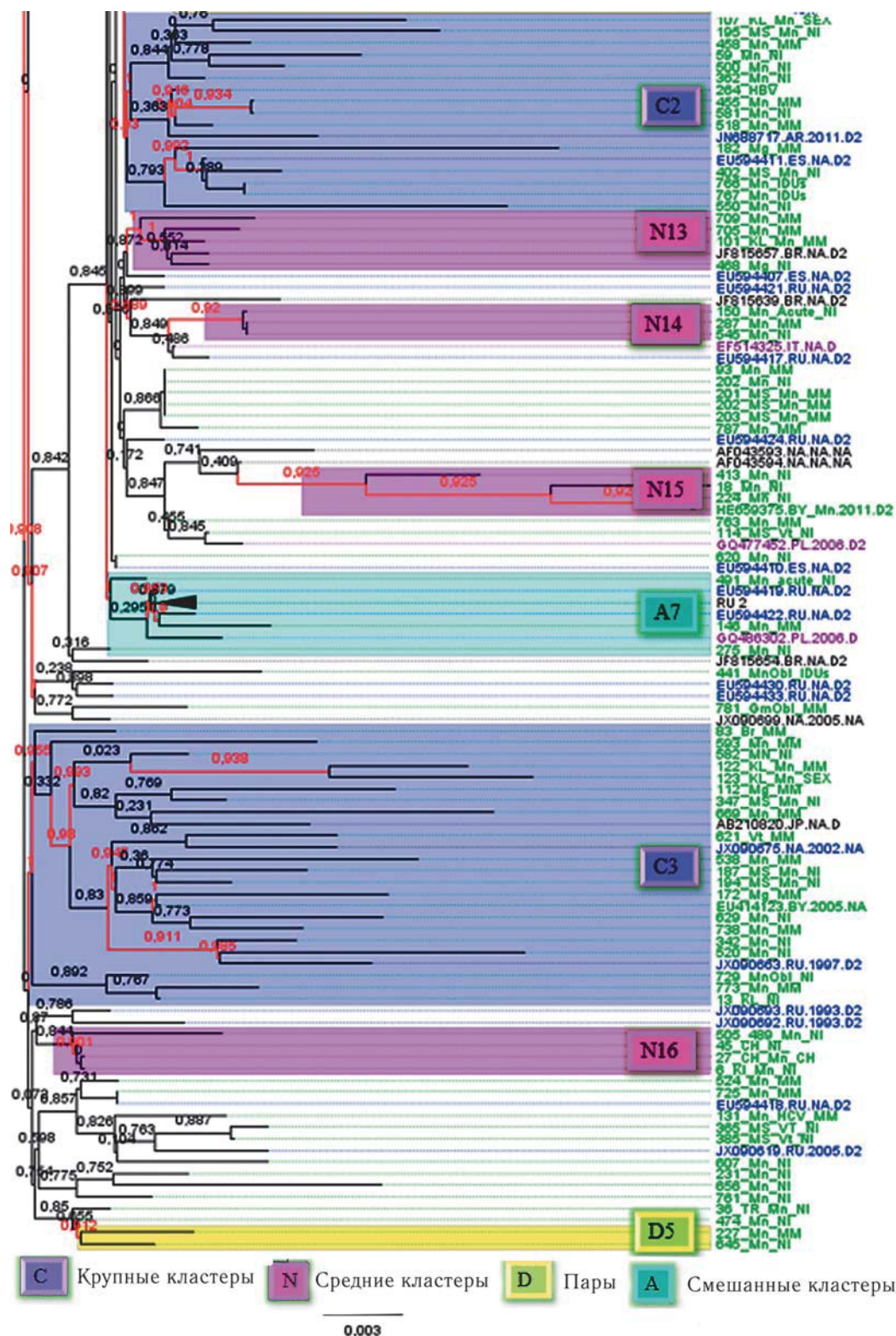


Рис. 3. Фрагмент филогенетического анализа D2 подгенотипа ВГВ (зеленым цветом выделены последовательности, выделенные в Республике Беларусь; сиреневым — в странах Европы: в Италии (IT), Польше (PL); синим — в странах бывшего СССР: в России (RU), Эстонии (ES), Армении (AR); черным — в других регионах мира).

ных кластерах A2–A3. Нуклеотидные последовательности рассматриваемых вариантов формировали общий кластер с европейскими референс-последовательностями, описанными в Польше,

Эстонии, Испании, Германии, Албании, а также в Дальневосточном регионе России. В одном случае отмечено достоверное группирование с пробой из Канады № GQ922000 (клад A4).

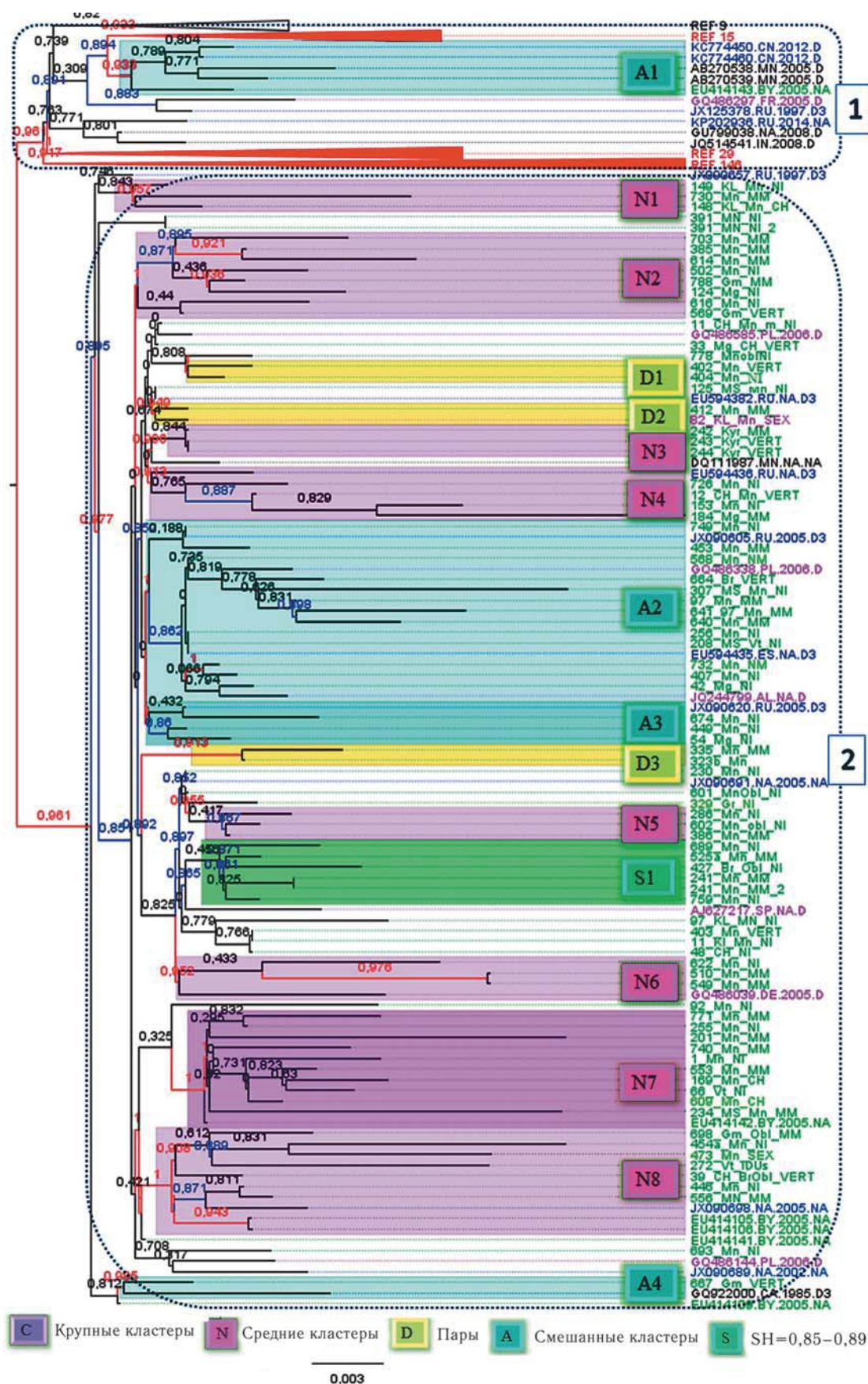


Рис. 4. Филогенетический анализ D3 подгенотипа ВГВ (зеленым цветом выделены последовательности, выделенные в Республике Беларусь; сиреневым — в странах Европы: в Германии (DE), Испании (SP), Польше (PL), Албании (AL); синим — в России (RU); черным — в Канаде (CA), Монголии (MN)).

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что в целом распространение внутри страны через отдельные несвязанные эпидемиологические сети/цепочки наблюдается для 71,4% ($n=65$) исследованных проб. Аналогичные последовательности D3 подгенотипа выявляются как в России, так и странах Европы. Лишь отдельные белорусские изоляты, попавшие в кластеры A1 и A4, можно отнести к завозным спорадическим случаям.

Филогенетическая характеристика D4 подгенотипа ВГВ. Расширение экономических и политических связей между странами зачастую ведет к появлению новых вариантов вируса, ранее не встречавшихся в стране [13]. В ходе проведенного исследования у 5 пациентов ($n=0,8\%$) был установлен D4

подгенотип ВГВ, выделенный в Минском и Брестском регионах. Филогенетический анализ ВГВ D4, выполненный методом PhyML, показал, что на территорию страны вирус попал из двух разных источников. Четыре из пяти последовательностей группировались в один достоверный филогенетический клад, что свидетельствует о распространении данного варианта в результате одного заноса на территорию страны (рис. 5). Результаты анализа географической кластеризации белорусских последовательностей с 50 референс-последовательностями из GebBank показали, что последовательность № 240_Mn генетически ближе варианту из Кирибати (№ HQ700540_KI_2004), выделенному в 2004 году, а четыре других последовательности близки образцу

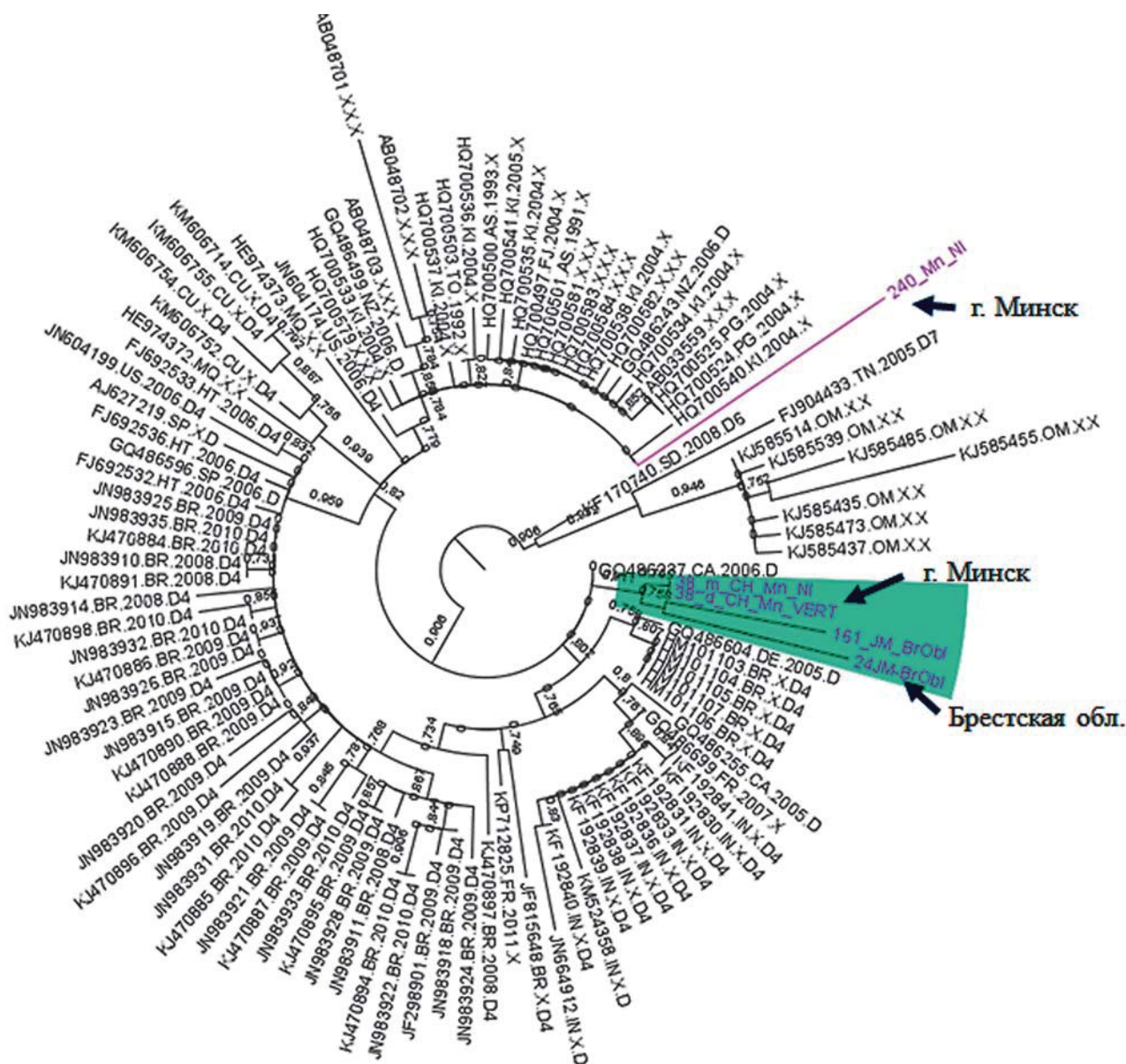


Рис. 5. Филогенетический анализ D4 подгенотипа ВГВ (сиреневым цветом выделены последовательности из Республики Беларусь; зеленым цветом выделен кластер, образованный последовательностями из Республики Беларусь).

Полученные данные дают основание предполагать более широкую циркуляцию ВГВ D4 в популяции ВГВ-инфицированных лиц, чем это установлено в настоящее время.

Генотип С, представленный С2 подгенотипом, выделен у пяти пациентов (0,8%), прибывших в страну из Китайской Народной Республики (КНР) и проживающих в настоящее время в Минском и Могилевском регионах. Результаты исследований, выполненные с помощью филогенетического анализа, позволили установить, что все исследованные образцы достоверно группируются с последовательностями из КНР, несмотря на то,

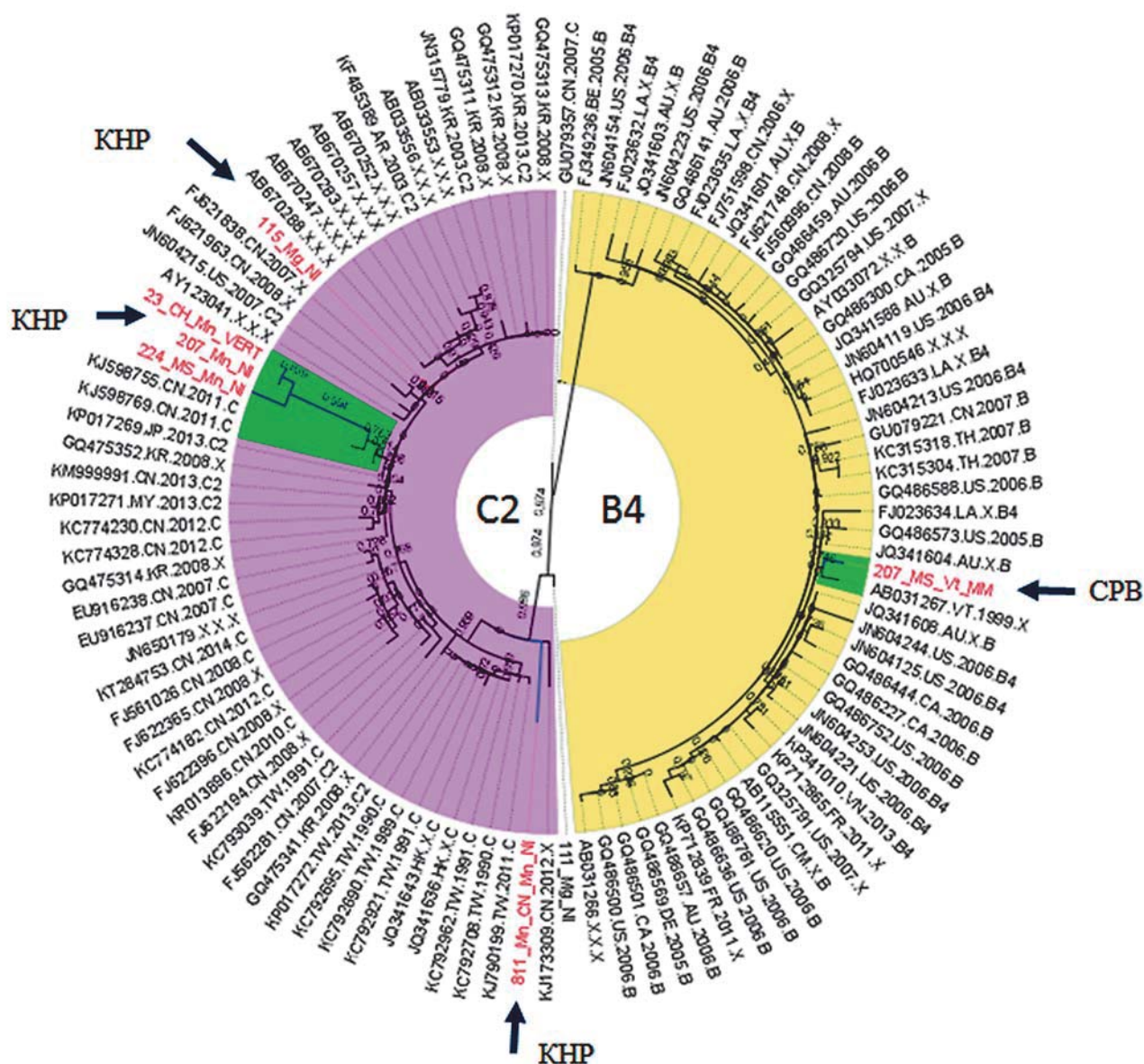


Рис. 6. Филогенетический анализ С2 и В4 подгенотипов ВГВ (красным цветом выделены последовательности из Республики Беларусь; зеленым цветом выделен кластер, в котором присутствуют последовательности из Республики Беларусь; КНР — Китай, СРВ — Вьетнам).

что они принадлежат к трем удаленным филогенетически веткам, что свидетельствует о наличии независимых источников инфекции. Три последовательности из пяти являются генетически близкородственными, то есть в данной группе пациентов определяется один вариант вируса.

Генотип В, относящийся к В4 подгенотипу, установлен у одного пациента (0,2%), приехавшего в страну из Вьетнама (СРВ) и проживающего настоящее время в Витебском регионе (см. рис. 6). В4 подгенотип широко распространен в странах Юго-Восточной Азии и, в частности во Вьетнаме, поэтому исследуемый вариант вполне ожидаемо формировал общую ветку с последовательностями из СРВ.

Итак, оба описанных С2 и В4 подгенотипа относятся к иммигrogenотипам вируса, завезенным из КНР и СРВ. Дальнейшее распространение в стране среди ВГВ-инфицированных лиц описанные С и В генотипы вируса пока не получили.

Заключение. Анализируя вышеприведенные данные можно прийти к следующим выводам:

— большинство последовательностей D2, D3, D4 подгенотипов ВГВ имеют внутреннее «белорусское» распространение, доля которого составила 85,5, 71,4 и 80% соответственно;

— распространение А2 и D1 подгенотипов ВГВ происходит в более чем половине случаев независимым путем в результате отдельных заносов

вируса из эпидемиологически несвязанных источников;

— филогенетический анализ показал генетическую близость исследуемых образцов со штаммами из разных стран, образующих достоверные кластеры: ВГВ А2 — с пробами из Европы, преимущественно из Республики Польша, где является ведущим подгенотипом в стране; ВГВ D1 — с пробами из стран Юго-Восточной Азии и Европы; ВГВ D2 — из Дальневосточного региона России и Европы; ВГВ D3 — из стран Центральной и Восточной Азии, России; ВГВ D4 — из Канады; ВГВ С2 — из КНР и ВГВ В4 — из СРВ.

В целом, использование современных методов молекулярно-генетического анализа позволяет получить объективную информацию эпидемического процесса и прогнозировать его развитие. Предложенный подход с большой точностью и эффективностью дает возможность определить эпидемиологические связи между генетически родственными вирусами. Это особенно важно при выявлении новых филогенетических кластеров, свидетельствующих о формировании эпидемиологических цепочек, определении направления заноса вирусов и установлении иммигrogenотипов. Полученные результаты являются составляющей эпидемиологического надзора за ВГВ-инфекцией в стране и дают возможность разрабатывать целевые профилактические мероприятия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sunbul M.* Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance // *World J. Gastroenterology*.— 2014.— Vol. 20, № 18.— P. 5427–5434.
2. *Pourkarim M.R.* Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: Revised classification hurdles and updated resolutions // *World J. Gastroenterology*.— 2014.— Vol. 20, № 23.— P. 7152.
3. *Форма государственной статистической отчетности 6-инфекции (Минздрав Республики Беларусь) «Отчет об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях» за 2002–2015 годы.*
4. *Гасич Е.Л., Еремин В.Ф., Немира А.С.* Генетическое разнообразие вируса гепатита В в Республике Беларусь // *Здравоохранение*.— Минск.— 2016.— № 11.— С. 18–23.
5. *Lemey P., Rambaut A., Drummond A.J., Suchard M.A.* Bayesian Phylogeography Finds Its Roots // *PLoS Computational Biology*.— 2009.— Vol. 5, № 9.— P. e1000520.
6. *Villano U., Lo Presti A., Equestre M., Cella E., Pisani G., Giovanetti M., Bruni R., Tritarelli E., Amicosante M., Grifoni A., Scarcella C., El-Hamad I., Pezzoli M.C., Angeletti S., Ciccaglione A.R., Ciccozzi M.* Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of Hepatitis B virus in a group of migrants in Italy // *BMC Infectious Diseases*.— 2015.— Vol. 15.— P. 531.
7. *Гасич Е.Л., Еремин В.Ф., Пинчук М.Г., Сосинович С.В.* Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В, выявляемого в Беларуси // *Здравоохранение*.— Минск.— 2010.— № 10.— С. 74–77.
8. *Sugauchi F., Kumada H., Sakugawa H., Komatsu M., Niitsuma H., Watanabe H., Akahane Y., Tokita H., Kato T., Tanaka Y., Orito E., Ueda R., Miyakawa Y., Mizokami M.* Two Subtypes of Genotype B (Ba and Bj) of Hepatitis B Virus in Japan // *Clinical Infectious Diseases*.— 2004.— Vol. 38, № 9.— P. 1222–1228.

9. Kurbanov F., Tanaka Y., Fujiwara K., Sugauchi F., Mbanya D., Zekeng L., Ndembu N., Ngansop C., Kaptue L., Miura T., Ido E., Hayami M., Ichimura H., Mizokami M. A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon // *The Journal of General Virology*. — 2005. — Vol. 86, № 7. — P. 2047–2056.
10. Ozaras R., Inanc Balkan I., Yemisen M., Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 39, № 1. — P. 28–37.
11. Ciccozzi M., Babakir-Mina M., Lo Presti A., Salpini R., Cella E., Gabanelli E., Teoharov P., Kevorkyan A., Perno C.F., Zehender G., Ciotti M. Molecular analysis of hepatitis B virus in Bulgaria // *J. Med. Virol.* — 2013. — Vol. 85, № 1. — P. 49–54.
12. Khan A., Kurbanov F., Tanaka Y., Elkady A., Sugiyama M., Dustov A., Mizokami M. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C, and delta hepatitis viruses in Tajikistan // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80, № 2. — P. 268–276.
13. Ciccozzi M., Lo Presti A., Ciccaglione A.R., Zehender G., Ciotti M. Phylogeny and photodynamic of Hepatitis C in Italy // *BMC Infectious Diseases*. — 2012. — Vol. 12. — Suppl. 2. — P. S5.
14. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus // *Intervirology*. — 2014. — Vol. 57, № 3–4. — P. 141–150.

References

1. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance, *World J. Gastroenterology*, 2014, vol. 20, No. 18, pp. 5427–5434.
2. Pourkarim M.R. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: Revised classification hurdles and updated resolutions, *World J. Gastroenterology*, 2014, vol. 20, No. 23, pp. 7152.
3. *Otchet ob otdeľnykh infektsionnykh, parazitarnykh zabollevaniyakh i ikh nositelyakh za 2002–2015 godih* (The report on separate infectious and parasitic diseases and their carriers for 2002–2015 years), Forma gosudarstvennoy statisticheskoy otchetnosti 6-infekcii (Minzdrav Respubliki Belarusj).
4. Gasich E.L., Eremin V.F., Nemira A.S., *Zdravookhranenie*, Minsk, 2016, No. 11, pp. 18–23.
5. Lemey P., Rambaut A., Drummond A.J., Suchard M.A. Bayesian Phylogeography Finds Its Roots, *PLoS Computational Biology*, 2009, vol. 5, No. 9, pp. e1000520.
6. Villano U., Lo Presti A., Equestre M., Cella E., Pisani G., Giovanetti M., Bruni R., Tritarelli E., Amicosante M., Grifoni A., Scarcella C., El-Hamad I., Pezzoli M.C., Angeletti S., Ciccaglione A.R., Ciccozzi M. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of Hepatitis B virus in a group of migrants in Italy, *BMC Infectious Diseases*, 2015, vol. 15, pp. 531.
7. Gasich E.L., Eremin V.F., Pinchuk M.G., Sosinovich S.V., *Zdravookhranenie*, Minsk, 2010, No. 10, pp. 74–77.
8. Sugauchi F., Kumada H., Sakugawa H., Komatsu M., Niitsuma H., Watanabe H., Akahane Y., Tokita H., Kato T., Tanaka Y., Orito E., Ueda R., Miyakawa Y., Mizokami M. Two Subtypes of Genotype B (Ba and Bj) of Hepatitis B Virus in Japan, *Clinical Infectious Diseases*, 2004, vol. 38, No. 9, pp. 1222–1228.
9. Kurbanov F., Tanaka Y., Fujiwara K., Sugauchi F., Mbanya D., Zekeng L., Ndembu N., Ngansop C., Kaptue L., Miura T., Ido E., Hayami M., Ichimura H., Mizokami M. A new subtype (subgenotype) Ac (A3) of hepatitis B virus and recombination between genotypes A and E in Cameroon, *The Journal of General Virology*, 2005, vol. 86, No. 7, pp. 2047–2056.
10. Ozaras R., Inanc Balkan I., Yemisen M., Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2015, vol. 39, No. 1, pp. 28–37.
11. Ciccozzi M., Babakir-Mina M., Lo Presti A., Salpini R., Cella E., Gabanelli E., Teoharov P., Kevorkyan A., Perno C.F., Zehender G., Ciotti M. Molecular analysis of hepatitis B virus in Bulgaria, *J. Med. Virol.*, 2013, vol. 85, No. 1, pp. 49–54.
12. Khan A., Kurbanov F., Tanaka Y., Elkady A., Sugiyama M., Dustov A., Mizokami M. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C, and delta hepatitis viruses in Tajikistan, *J. Med. Virol.*, 2008, vol. 80, No. 2, pp. 268–276.
13. Ciccozzi M., Lo Presti A., Ciccaglione A.R., Zehender G., Ciotti M. Phylogeny and photodynamic of Hepatitis C in Italy, *BMC Infectious Diseases*, 2012, vol. 12, Suppl. 2, pp. S5.
14. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus, *Intervirology*, 2014, vol. 57, No. 3–4, pp. 141–150.

Статья поступила 23.09.2016 г.

Контактная информация: Гасич Елена Леонидовна, e-mail: elena.gasich@gmail.com

Коллектив авторов:

Гасич Елена Леонидовна — к.б.н., доцент, в.н.с. лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, 220114, Минск, Беларусь, ул. Филимонова, 23, (+375 17) 268-04-42, e-mail: elena.gasich@gmail.com;
 Еремин Владимир Федорович — д.м.н., зав. лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, 220114, Минск, Беларусь, ул. Филимонова, 23, (+375 17) 268-04-16, e-mail: eremin.vf@gmail.com;
 Немира Алина Святославовна — мл.н.с. лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, 220114, Минск, Беларусь, ул. Филимонова, 23, (+375 17) 268-04-42, e-mail: alina.nemira@gmail.com.