

DOI: 10.15690/vramn.v70.i5.1444

О.В. Калинина, А.Б. Жебрун

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Филодинамика популяций вируса гепатита С

С момента открытия вируса гепатита С в 1989 г. он является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Это связано не только с широким распространением инфекции, частыми неблагоприятными исходами заболевания, отсутствием эффективных профилактических вакцин, но также с высокой генетической изменчивостью вируса. В обзоре представлены результаты филодинамических и филогеографических исследований различных популяций вируса гепатита С, позволившие охарактеризовать развитие эпидемий, установить время дивергенции гено- / субтипов вируса, определить географическое происхождение его современных эпидемических вариантов.

Ключевые слова: вирус гепатита С, филодинамика, эволюция, генотипы, рекомбинантные формы.

(Для цитирования: Калинина О.В., Жебрун А.Б. Филодинамика популяций вируса гепатита С. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (5): 573–578.

Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1444)

Введение

Филодинамические и филогеографические исследования приобретают все большее значение в современной эпидемиологии, бактериологии и вирусологии, поскольку позволяют лучше понять и оценить биологические и социальные движущие силы эпидемического процесса, и строить прогнозы его развития. Такие исследования особенно важны для изучения динамично эволюционирующих патогенов, к которым относится вирус гепатита С (ВГС), вызывающий тяжелые поражения печени с частыми неблагоприятными отдаленными клиническими последствиями (развитие хронического гепатита, цирроза печени и гепатокарциномы).

ВГС является РНК-содержащим вирусом и по своей организации генома, представленного однонитевой РНК позитивной полярности, относится к семейству *Flaviviridae* рода *Hepacivirus* [1]. Современная классификация, обновленная в 2014 г., включает 7 генотипов (1–7), подразделенных на 88 субтипов (а, b, с и т.д.), а также 9 межгенотипных рекомбинантных форм [2]. Наибольшее распространение получили всего 6 субтипов ВГС (1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a), которые признаны эпидемическими вариантами, обусловившими глобальное распространение инфекции на протяжении XX в. [2–4]. Частота встречаемости каждого из этих субтипов варьирует не только в разных географических зонах, но и в группах риска. Субтипы 1b, 2a и 2b преобладают у пациентов старшего возраста, имеющих в анамнезе переливание крови, хирургические, внутривенные вмешательства или контакты с препара-

тами крови, тогда как субтипы 1a и 3a ассоциированы с внутривенным введением наркотических средств.

Изучение вариантов ВГС, циркулирующих на различных континентах, с использованием нейтральной теории молекулярной эволюции, теории коалесценции, концепции молекулярных часов позволило описать развитие локальных и глобальных эпидемий, установить время дивергенции генотипов, определить предшественников современных эпидемических вариантов, а также выявить географические области, где локализируются пулы возможных будущих эндемичных вариантов вируса.

Филодинамика генотипов 1, 2 и 3 вируса гепатита С

По данным G. Magiorkinis и соавт., неэкспоненциальный рост мировых популяций субтипов 1a и 1b с 1906 по 1960 и с 1922 по 1940 гг., соответственно, свидетельствует о том, что развитие глобальной эпидемии, вызванной данными субтипами, началось с индустриально развитых стран, куда они были завезены из Западной Африки в колониальный период истории, и имело связь с массовыми парентеральными ятрогенными медицинскими манипуляциями в период Великой Отечественной войны и началом употребления различных психотропных средств внутривенно [5]. Быстрый экспоненциальный рост популяции субтипа 1b, продлившийся до 80-х гг., был обусловлен активным применением различных терапевтических манипуляций с использованием многоразо-

573

O.V. Kalinina, A.B. Zhebrun

Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint-Petersburg, Russian Federation

Phylogenetic of HCV Populations

Hepatitis C virus is an actual public health problem worldwide since its discovering in 1989. It is explained not only by the wide spreading and frequent adverse outcomes of disease, the lack of effective preventive vaccine, but also by the high genetic variability of the virus. The current review summarizes the results of phylogenetic and phylogeographic studies of different HCV populations that allowed to characterize epidemic processes, to analyze the divergence of HCV into genotypes and subtypes, and to determine the geographic origin of the current HCV epidemic variants.

Key words hepatitis C virus, phylogenetic, evolution, genotypes, recombinant forms.

(For citation: Kalinina O.V., Zhebrun A.B. Phylogenetic of HCV Population. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (5): 573–578. Doi: 10.15690/vramn.v70.i5.1444)

вых инструментариев и игл как в индустриально развитых странах, так и в развивающихся, а популяции субтипа 1a, продлившийся также до 80-х гг., — масштабным внутривенным использованием психотропных средств в странах Северной Америки, Европы, в Англии и Австралии [4, 6, 7]. Последующее замедление темпов роста обеих популяций еще до открытия в 1989 г. самого возбудителя ни-А-ни-В гепатита произошло в связи с внедрением технологий скрининга образцов донорской крови на наличие австралийского антигена, вируса иммунодефицита человека, инактивации факторов свертывания крови, а также в связи с более тщательным соблюдением мер профилактики при различных парентеральных медицинских вмешательствах, использованием одноразовых шприцев [5, 6].

Схожая филодинамика популяций 1a и 1b прослеживается при моделировании развития локальных эпидемий. По данным O.G. Rubus и соавт., в Англии неэкспоненциальный рост популяции субтипа 1a продлился до 40-х гг. Переход к экспоненциальному росту совпал с трехкратным внедрением вариантов ВГС субтипа 1a на территорию Англии в когорту людей, начавших употреблять опиаты внутривенно [8]. В странах Средиземноморья (Греция, Турция, Кипр) развитие эпидемии субтипа 1b началось в первые десятилетия XX в. с Греции, в 1920–1930-е гг. она распространилась на соседние страны — Турцию и Кипр [9]. В Турции экспоненциальный рост популяции субтипа 1b происходил в 1940–1999-х гг. за счет распространения изолятов, циркулировавших исключительно внутри страны, в основном при проведении различных парентеральных медицинских манипуляций, в результате чего турецкие изоляты субтипа 1b сформировали четкую монофилитическую группу, отличную от изолятов соседних стран Средиземноморья [9].

Анализ полноразмерных геномов 7 субтипов ВГС генотипа 1 (1a, 1b, 1c, 1e, 1g, 1h, 1i), идентифицированных на территории Камеруна, позволил предположить, что именно эта страна является регионом происхождения вариантов ВГС генотипа 1 [10].

В отличие от субтипов 1a и 1b движущей силой глобальной дессиминации генотипа 2 стали трансатлантическая работорговля, при которой было перемещено около 17 млн человек из стран Западной Африки в Северную и Южную Америку, и колониальная политика европейских стран, охватившая африканский континент и азиатские страны [11, 12]. В период 1700–1850 гг. установлен множественный вброс генотипа 2 с территории Ганы и Бенина в страны Карибского бассейна [11], что совпадает с фазой (1700–1900 гг.) экспоненциального роста популяции данного генотипа в странах Западной Африки, связанного с национальными традициями, характерными только для этой части африканского континента, в частности «братанием на крови» между воинами различных племен [13]. XVII веком датируется миграция генотипа 2 из Западной Африки в Центральную, в частности в Камерун, где экспоненциальный рост популяции генотипа 2 произошел только в первые десятилетия уже XX в. и был ассоциирован с началом широкой вакцинации населения в колониальный период [11, 13]. Время дивергенции вариантов генотипа 2 в Западной Африке (с 1380 по 1680 г.) и Камеруне (с 1470 по 1760 г.) подтверждает, что их эволюция в этих регионах шла независимо друг от друга на протяжении нескольких веков [13]. Начиная с середины XIX в., Нидерланды, располагающие портами на территории ряда африканских стран, в ходе активной торговли завезли из Западной Африки на свою территорию новый субтип ВГС, после чего вариант генотипа 2 был пере-

несен и в их колонии — Индонезию и Суринам. [11]. Но еще раньше — в начале XIX в. — произошло внедрение вариантов генотипа 2 во Францию, вероятнее всего, также в результате работоргового пути, охватывавшего Африку, Северную Америку и далее Европу. При этом во Франции экспоненциальный рост популяций субтипов 2b, 2c, 2i датируется лишь 1900–1960-ми гг. (в результате распространения путем переливания крови или ее препаратов), а популяций субтипа 2a — позже, только в 1960–1980-х гг. (за счет распространения в среде лиц, употреблявших психотропные средства внутривенно) [14, 15].

Популяция субтипа 3a так же, как и популяции субтипов 1a и 1b, в большинстве стран Европы претерпела эпидемический рост в первые десятилетия XX в., а экспоненциальный рост приобрела в 40-е гг., что было связано с началом массового внутривенного использования психотропных средств во многих странах [8]. Предположительно, субтип 3a проник на территорию Европы в период Первой мировой войны, который совпал с активным перемещением людских масс между Азией и странами других континентов [8]. Изучение индийских изолятов субтипа 3a указывает на то, что вброс данного субтипа на европейскую территорию произошел из Англии, куда он был завезен из Индии в колониальный период [16]. В некоторых странах Юго-Восточной Азии, в частности в Тайланде, проникновение субтипа 3a связывают с событиями Вьетнамской войны (1955–1975 гг.), последующий экспоненциальный рост, как и в других странах, — с внутривенным введением психотропных средств, которые на юго-восточную часть азиатского континента были привнесены американскими солдатами [17]. Эволюционный анализ, основанный на полноразмерных геномах субтипов 3a, 3b, 3d, 3e, 3g, 3h, 3i, 3k, позволил предположить африканское происхождение генотипа 3, несмотря на то, что в настоящее время генотип 3 является эндемичным вариантом только на территории Азии, где выявлено огромное разнообразие его вариантов. Предполагают, что первоначальное его проникновение в Азию с территории Африки произошло еще до путешествий Васко де Гама, во времена арабской работорговли, при которой перемещение различных рас людей происходило из Юго-Восточной Африки на Ближний Восток и в Южную Азию [18].

Филодинамика генотипов 4, 5 и 6 вируса гепатита С

Ни один из субтипов генотипов 4, 5, 6 не достиг эпидемического уровня. Генотипы 4 и 6 являются эндемичными в Африке и Юго-Восточной Азии, соответственно, где установлено огромное их разнообразие, как и в случае генотипов 1, 2 и 3 [2, 19, 20]. В силу такой сложной системы циркулирующих вариантов ВГС именно территории Африки и Азии рассматривают сейчас как потенциальный пул будущих эпидемических вариантов ВГС, которые в прошлом в силу социальных, исторических и экономических причин не распространялись за пределы отдельных африканских и/или азиатских регионов [1, 2]. В свою очередь, генотип 5 представлен только одним субтипом — 5a, который имеет локальное распространение в странах Южной Африки, а также в Бельгии и Франции [21].

Несмотря на длительную циркуляцию (более 500 лет) генотипа 4 в странах Центральной и Южной Африки, его экспоненциальный рост на этих территориях произошел

лишь в XX в. и был обусловлен массовыми ятрогенными медицинскими манипуляциями, проводимыми индустриальными странами в рамках борьбы с различными эндемичными тропическими заболеваниями [22–24]. В Центрально-Африканской Республике, Камеруне, Габоне, Демократической Республике Конго экспоненциальный рост популяций субтипов 4e, 4f, 4c, 4k, 4h, 4r пришелся на 1930–1960-е гг. — период массового использования внутривенных инъекций для лечения трипаносомозов. При этом рост популяций происходил независимо друг от друга [22, 24, 25]. Поиск ближайшего общего предшественника субтипов 4e, 4f, 4c, 4r показал, что на территорию Камеруна и Демократической Республики Конго проникновение субтипов 4f и 4c произошло одновременно, в Габон субтипы 4k и 4e попали из Центрально-Африканской Республики, что соответствует времени дивергенции вариантов генотипа 4 в Камеруне в 1500 г. (95% ДИ 1350–1700), в Центрально-Африканской Республике в 1539 г. (95% ДИ 1317–1697) и Габоне в 1702 г. (95% ДИ 1418–1884) [22–24]. В Египте популяция субтипа 4a претерпела экспоненциальный рост в 1940–1980 гг., в период активного использования внутривенных инъекций препаратов сурьмы для лечения шистосоматозов [26]. По этой же причине еще в 1920-е гг. данный субтип получил распространение в Японии [27].

Молекулярно-эволюционный анализ популяции субтипа 5a в Бельгии, Франции и странах Южной Африки свидетельствует о том, что во Францию этот субтип был занесен в 1940-х гг., тогда как в бельгийской провинции Западная Фландрия его распространение началось более 150 лет назад — в середине XIX в., в период колониальной истории [21, 28]. Время дивергенции изолятов субтипа 5a в Бельгии (1792–1929 гг.) и на территории Южной Африки (1821–1934 гг.) указывает на то, что вброс субтипа 5a в эти регионы произошел одновременно, вероятнее всего, с территории Конго, которая в то время была бельгийской колонией, после чего эволюция локальных популяций шла независимо друг от друга и достигла сравнимой численности на обеих территориях в XX в. [21].

Изучение эпидемии, обусловленной генотипом 6, в странах Западной Азии (так же, как и в случае генотипа 3) выявило 2 фазы ее развития: до и после 1900 г. [29]. До начала XX в. имела место фаза стабильной циркуляции эндемичных вариантов ВГС, которая характеризовалась низкой степенью распространения инфекции. В XX в. произошло резкое увеличение численности некоторых популяционных линий генотипа 6, имевшее территориальные особенности. На фоне значительного разнообразия вариантов генотипа 6, выявляемых в азиатских странах, в Таиланде стал доминировать субтип 6f, в Индонезии — 6g, во Вьетнаме — 6d, в Королевстве Камбоджа — 6q. С помощью молекулярно-эволюционного анализа время появления общего предшественника современных субтипов генотипа 6 датировано периодом 1100–1350 (95% ДИ 600–2500) однако пути распространения популяционных линий генотипа 6 установить не удалось [29].

Филогеография и филодинамика рекомбинантных вариантов вируса гепатита С

В последнее десятилетие установлено, что значительная гетерогенность популяции ВГС связана не только с высокой скоростью мутаций, но также, хотя и в меньшей степени, с рекомбинациями, происходящими между «родительскими» геномами генетически дивергентных

вариантов вируса, что может приводить к появлению вариантов с новыми фенотипическими свойствами.

Широкое распространение получил только рекомбинант RF_2k/1b, впервые обнаруженный в 2002 г. сотрудниками Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера совместно с коллегами из Шведского института по Контролю за инфекционными заболеваниями г. Стокгольма [30]. К настоящему времени изоляты данного рекомбинанта обнаружены в 13 странах мира — России, Белоруссии, Эстонии, Узбекистане, Азербайджане, Швеции, Ирландии, Голландии, Франции, Кипре, Канаде, США, Испании [31–33]. Коалесцентный анализ позволил ограничить время рекомбинационного события 1923 и 1956 гг. [34]. Учитывая эпидемиологические данные, исторические события этого периода, а также результаты моделирования развития глобальной эпидемии субтипа 1b, становится очевидным, что рекомбинация произошла на территории стран бывшего Советского Союза, вероятнее всего, между 1945 и 1956 гг., в период активной фазы экспоненциального роста популяции субтипа 1b и одновременно ограниченного перемещения людей в пределах республик Советского Союза. Дальнейшее распространение было обусловлено как ятрогенными медицинскими манипуляциями, так и последующим многократным внедрением данного варианта ВГС в когорту лиц, употреблявших психотропные стимуляторы внутривенно [35]. Несмотря на относительно молодой возраст рекомбинанта RF_2k/1b, филогенетический анализ указывает на произошедшую некоторое время назад «территориальную» дивергенцию изолятов RF_2k/1b, что подтверждается обнаружением в Канаде в 2013 и в США в 2014 г. наиболее дивергентных изолятов RF_2k/1b по сравнению с выявленными на европейском континенте и в Азии [35–37].

Другие 8 из 9 межгенотипных рекомбинантных форм, включенных в классификацию, представлены единственным изолятом, но обнаружены в разных регионах мира (табл.) [2]. Особый интерес представляют рекомбинантные формы, образованные эпидемическим субтипом 2b до точки рекомбинации, которая располагается всегда в пределах NS2-NS3 области генома, и эпидемическими субтипами 1b или 1a после нее. Впервые рекомбинант 2b/1b был выявлен в 2006 г. на Филиппинах, затем в 2011 и 2012 гг. в Японии [38–40]. При этом, согласно точке рекомбинации, все эти межгенотипные рекомбинанты были сформированы в результате различных рекомбинационных событий, как и еще 4 подобных рекомбинанта, идентифицированных в 2014 г. в США. Аналогична ситуация с рекомбинантными вариантами 2b/1a, которые обнаружены пока только на территории США, но все они произошли в результате разных рекомбинационных событий [37].

Выявление сразу нескольких новых межгенотипных рекомбинантных вариантов 2b/1b и 2b/1a на разных континентах, образованных в результате независимых рекомбинационных событий, свидетельствует о том, что механизм изменчивости играет более значимую роль в эволюции ВГС, чем предполагали ранее, и что в ближайшее время следует ожидать появления новых вариантов, которые будут обладать другими фенотипическими признаками.

Помимо межгенотипных, имеются сообщения об обнаружении внутригенотипных рекомбинантных вариантов, однако до сих пор ни одного такого полноразмерного генома охарактеризовать не удалось.

Использование филодинамических и филогеографических методов указывает на то, что возникновение рекомбинантных форм является современным активным динамическим процессом, который начался всего лишь

Таблица. Межгенотипные природные рекомбинанты вируса гепатита С

Номенклатурное название	Страна идентификации, год	Родительский генотип с 5'UTR-области до сайта рекомбинации	Область сайта рекомбинации*	Родительский генотип от сайта рекомбинации к 3'UTR-области
RF2k/1b	Россия, 2002	2k	NS2 (3175/3176 н.о.)	1b
RF2i/6p	Вьетнам, 2006	2i	NS2/NS3 соединение (3405-3464 н.о.)	6p
RF2b/1b_1	Филиппины, 2006	2b	NS2/NS3 соединение (3399/3400 н.о.)	1b
RF2/5	Франция, 2007	2	NS2/NS3 соединение	5
RF2b/6w	Тайвань, 2010	2b	NS2/NS3 соединение (3429 н.о.)	6w
RF2b/1a	США, 2011	2b	NS/NS3 соединение (3405-3416 н.о.)	1a
RF2b/1b_2	Япония, 2011	2b	NS3 (3443/3444 н.о.)	1b
RF2b/1b_3	Япония, 2012	2b	NS2 (3300-3303 н.о.)	1b
RF2b/1b_4	Япония, 2012	2b	NS2 (3300-3303 н.о.)	1b

Примечание. * — область сайта указана в авторской интерпретации.

576

менее 100 лет назад одновременно на различных континентах, в то время как большинство субтипов ВГС произошло более 300 лет назад, а генотипов — от 500 до 2000 лет назад на африканском континенте [41–43].

Заключение

Изучение эволюции ВГС показало, что широкомасштабная «экспансия» вируса с африканского континента началась после путешествий Васко де Гама, в период трансатлантической работорговли. Вторая волна пришлась на первую половину XX в. и была обусловлена социально-историческими событиями, охватившими евроазиатский, американский и африканский континенты, и искусственными путями передачи вируса, в частности внедрением в клиническую практику новых методов и технологий — переливания крови, использования ятрогенных парантеральных медицинских манипуляций с целью профилактики различных инфекционных заболеваний.

В последнее время во многих регионах мира отмечается изменение паттернов генотипов современной структуры популяции ВГС, что в значительной степени обусловлено активной миграцией населения, а также «вбросом» новых вариантов ВГС в когорту лиц, внутренне употребляющих психотропные средства

На основании сегодняшних данных прогнозировать дальнейшее развитие эпидемического процесса можно лишь в общих чертах. Очевидно, что гетерогенность региональных популяций вируса будет нарастать и в дальнейшем, создавая повышенные риски микст-инфицирования

и генерации новых рекомбинантных форм патогена. Степень их «успешности» будет зависеть как от социальных факторов (например, от контингента, в котором они возникнут), так и от биологических свойств, унаследованных рекомбинантами (резистентность к α-интерферону, ускользание от иммунного ответа и др.). В настоящее время отсутствует ответ на вопрос фундаментальной важности: что явилось главной причиной неравномерного распределения генотипов и субтипов ВГС по земному шару — «эффект основателя» (первого вируса, занявшего ареал) или дарвиновский отбор. Внесение ясности в этот вопрос требует дальнейших широких филодинамических и филогеографических исследований, в т.ч. изучения с этих позиций российской популяции ВГС. Перспективным объектом для оценки потенциальных биологических причин доминирования тех или иных генетических линий ВГС представляются рекомбинантные формы вируса, распространение и динамика которых могут быть прослежены с достаточной точностью.

Источник финансирования

Статья подготовлена при поддержке гранта № 14-15-00546 Российского научного фонда.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deléage G., Enomoto N., Feinstone S., Halfon P., Inchauspé G., Kuiken C., Maertens G., Mizokami M., Murphy D.G., Okamoto H., Pawlowsky J.M., Penin F., Sablon E., Shin I.T., Stuyver L.J., Thiel H.J., Viazov S., Weiner A.J., Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42 (4): 962–973.
2. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment WEB resource. *Hepatology*. 2014; 59 (1): 318–327.
3. 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): 2323–2325.

4. 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): 839–849.
5. Magiorkinis G., Magiorkinis E., Paraskevis D., Ho S.Y., Shapiro B., Pybus O.G., Allain J.P., Hatzakis A. The Global Spread of Hepatitis C Virus 1a and 1b: A Phylodynamic and Phylogeographic Analysis. *PLoS Med.* 2009; 6 (12): 1000198.
6. Goedert J., Chen B., Preiss L., Aledort L.M., Rosenberg P.S. Reconstruction of the hepatitis C virus epidemic in the US haemophilia population, 1940–1990. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165 (12): 1443–1453.
7. Freeman A.J., Zekry A., Whybin L.R., Harvey C.E., van Beek I.A., de Kantzow S.L., Rawlinson W.D., Boughton C.R., Robertson P.W., Marinos G., Lloyd A.R. Hepatitis C prevalence among Australian injecting drug users in the 1970s and profiles of virus genotypes in the 1970s and 1990s. *Med. J. Aust.* 2000; 172 (12): 588–591.
8. Pybus O.G., Holmes E.C., Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect. Genet. Evol.* 2005; 5 (2): 131–139.
9. Ciccozzi M., Ciccaglione A.R., Presti A.Lo, Yalcinkaya T., Taskan Z.P., Equestre M., Costantino A., Bruni R., Ebranati E., Salemi M., Gray R., Rezza G., Galli M., Zehender G. Reconstruction of the evolutionary dynamics of the hepatitis C virus 1b epidemic in Turkey. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11 (5): 863–868.
10. Li C., Njoum R., Pépin J., Nakano T., Bennett P., Pybus O.G., Lu L. Characterization of full-length hepatitis C virus sequences for subtypes 1e, 1h and 1i, and a novel variant revealed Cameroon as an area in origin for genotype 1. *J. Gen. Virol.* 2013; 94 (Pt. 8): 1780–1790.
11. Markov P.V., van de Laar T.J., Thomas X.V., Aronson S.J., Weegink C.J., van den Berk G.E., Prins M., Pybus O.G., Schinkel J. Colonial history and contemporary transmission shape the genetic diversity of hepatitis C virus genotype 2 in Amsterdam. *J. Virol.* 2012; 86 (14): 7677–7687.
12. 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): 1173–1184.
13. Pouillot R., Lachenal G., Pybus O.G., Rousset D., Njoum R. Variable epidemic histories of hepatitis C virus genotype 2 infection in West Africa and Cameroon. *Infect. Genet. Evol.* 2008; 8 (5): 676–681.
14. Thomas F., Nicot F., Sandres-Sauné K., Dubois M., Legrand-Abravanel F., Alric L., Peron J.M., Pasquier C., Izopet J. Genetic diversity of HCV genotype 2 strains in south western France. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (1): 26–34.
15. Cantaloube J.F., Gallian P., Laperche S., Elghouzzi M.H., Piquet Y., Bouchardeau F., Jordier F., Biagini P., Attoui H., de Micco P. Molecular characterization of genotype 2 and 4 hepatitis C virus isolates in French blood donors. *J. Med. Virol.* 2008; 80 (10): 1732–1739.
16. Choudhary M.C., Natarajan V., Pandey P., Gupta E., Sharma S., Tripathi R., Kumar M.S., Kazim S.N., Sarin S.K. Identification of Indian sub-continent as hotspot for HCV genotype 3a origin by Bayesian evolutionary reconstruction. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 28: 87–94.
17. Akkarathamrongsin S., Hacharoen P., Tangkijvanich P., Theamboonlers A., Tanaka Y., Mizokami M., Poovorawan Y. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand. *Intervirology.* 2013; 56 (5): 284–294.
18. Li C., Lu L., Murphy D.G., Negro F., Okamoto H. Origin of hepatitis C virus genotype 3 in Africa as estimated through an evolutionary analysis of the full length genomes of nine subtypes, including the newly sequenced 3d and 3e. *J. Gen. Virol.* 2014; 95 (Pt.8): 1677–1688.
19. Lu L., Murphy D., Li C., Xia X., Pham P.H., Jin Y., Hagedorn C.H., Abe K. 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): 444–452.
20. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R., Lemey P., Markov P.V., Rasachak B., Syhavong B., Phetsouvanah R., Sheridan I., Humphreys I.S., Lu L., Newton P.N., Klenerman P. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *J. Virol.* 2009; 83 (2): 1071–1082.
21. Verbeeck J., Maes P., Lemey P., Pybus O.G., Wollants E., Song E., Nevens F., Fevery J., Delport W., Van der Merwe S., Van Ranst M. Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a. *J. Virol.* 2006; 80 (9): 4220–4226.
22. Njoum R., Frost E., Deslandes S., Mamadou-Yaya F., Labbé A.C., Pouillot R., Mbélesso P., Mbadingai S., Rousset D., Pépin J. Predominance of hepatitis C virus genotype 4 infection and rapid transmission between 1935 and 1965 in the Central African Republic. *J. Gen. Virol.* 2009; 90 (Pt. 10): 2452–2456.
23. Njoum R., Caron M., Besson G., Ndong-Atome G.R., Makwa M., Pouillot R., Nkoghé D., Leroy E., Kazanji M. Phylogeography, risk factors and genetic history of hepatitis C virus in Gabon, central Africa. *PLoS One.* 2012; 7 (8): 42002.
24. Njoum R., Nerrienet E., Dubois M., Lachenal G., Rousset D., Vessière A., Ayouba A., Pasquier C., Pouillot R. The hepatitis C virus epidemic in Cameroon: genetic evidence for rapid transmission between 1920 and 1960. *Infect. Genet. Evol.* 2007; 7 (3): 361–367.
25. Cantaloube J., Gallian P., Bokilo A., Jordier F., Biagini P., Attoui H., Chiaroni J., de Micco P. Analysis of hepatitis C virus strains circulating in Republic of the Congo. *J. Med. Virol.* 2010; 82 (4): 562–567.
26. Tanaka Y., Agha S., Saady N., Kurbanov F., Orito E., Kato T., Abo-Zeid M., Khalaf M., Miyakawa Y., Mizokami M. Exponential spread of hepatitis C virus genotype 4a in Egypt. *J. Mol. Evol.* 2004; 58 (2): 191–195.
27. 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): 82–85.
28. Henquell C., Guglielmini J., Verbeeck J., Mahul A., Thibault V., Lebray P., Laperche S., Trimoulet P., Foucher J., Le Guillou-Guillemette H., Fouchard-Hubert I., Legrand-Abravanel F., Métivier S., Gaudy C., D'Alteroche L., Rosenberg A.R., Podevin P., Plantier J.C., Riachi G., Saoudin H., Coppere H., André E., Gournay J., Feray C., Vallet S., Nousbaum J.B., Baazia Y., Roulot D., Alain S., Loustaud-Ratti V., Schvoerer E., Habersetzer F., Pérez-Serra R.J., Gourari S., Mirand A., Odent-Malaure H., Garraud O., Izopet J., Bommelaer G., Peigue-Lafeuille H., van Ranst M., Abergel A., Bailly J.L. Evolutionary history of hepatitis C virus genotype 5a in France, a multicenter ANRS study. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11 (2): 496–503.
29. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R., Lemey P., Markov P.V., Rasachak B., Syhavong B., Phetsouvanah R., Sheridan I., Humphreys I.S., Lu L., Newton P.N., Klenerman P. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *J. Virol.* 2009; 83 (2): 1071–1082.
30. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002; 76 (8): 4034–4043.
31. Tallo T., Norder H., Tefanova V., Krispin T., Schmidt J., Ilmoja M., Orgulas K., Pruunsild K., Priimägi L., Magnius L.O. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: fluctuations in the predominating subtype with time. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (4): 374–382.
32. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В., Хлопова И.Н., Макашова В.В., Петрова Е.В., Сапронов Г.В., Беляева Н.М., Львов Д.К. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопросы вирусологии.* 2013; 58 (1): 36–40.
33. Чуб Е.В., Кочнева Г.В., Гранитов В.М., Нетёсов С.В. Рекомбинанты вируса гепатита С типа 2k/1b у населения Алтайского края. *Инфекционные болезни.* 2007; 5 (4): 5–11.

34. Raghwani J., Thomas X.V., Koekkoek S.M., Schinkel J., Molenkamp R., van de Laar T.J., Takebe Y., Tanaka Y., Mizokami M., Rambaut A., Pybus O.G. Origin and evolution of the unique hepatitis C virus circulating recombinant form 2k/1b. *J. Virol.* 2012; 86 (4): 2212–2220.
35. Калинина О.В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита С RF1_2k/1b. *Инфекция и иммунитет.* 2012; 2 (4): 677–686.
36. Newman R.M., Kuntzen T., Weiner B., Beral A., Charlebois P., Kuiken C., Murphy D.G., Simmonds P., Bennett P., Lennon N.J., Birren B.W., Zody M.C., Allen T.M., Henn M.R. 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.
37. Hedskog C., Doehle B., Chodavarapu K., Gontcharova V., Crespo Garcia J., De Knecht R., Drenth J.P., McHutchison J.G., Brainard D., Stamm L.M., Miller M.D., Svarovskaia E., Mo H. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology.* 2015; 61 (2): 471–480.
38. Kageyama S., Agdamag D.M., Alesna E.T., Leño P.S., Heredia A.M., Abellanos-Tac-An I.P., Jereza L.D., Tanimoto T., Yamamura J., Ichimura H. A natural inter genotypic (2b/1b) recombinant of hepatitis C virus in the Philippines. *J. Med. Virol.* 2006; 78 (11): 1423–1428.
39. Yokoyama K., Takahashi M., Nishizawa T., Nagashima S., Jirintai S., Yotsumoto S., Okamoto H., Momoi M.Y. Identification and characterization of a natural inter-genotypic (2b/1b) recombinant hepatitis C virus in Japan. *Arch. Virol. J.* 2011; 156: 1591–1601.
40. Hoshino H., Hino K., Miyakawa H., Takahashi K., Akbar S.M., Mishiro S. Inter genotypic recombinant hepatitis C virus strains in Japan noted by discrepancies between immunoassay and sequencing. *J. Med. Virol.* 2012; 1024: 1018–1024.
41. Smith D.B., Pathirana S., Davidson F., Lawlor E., Power J., Yap P.L., Simmonds P. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J. Gen. Virol.* 1997; 78 (2): 321–328.
42. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus 15 years on. *J. Gen. Virol.* 2004; 85 (11): 3173–3188.
43. Lu L., Li C., Xu Y., Murphy D.G. Full-length genomes of 16 hepatitis C virus genotype 1 isolates representing subtypes 1c, 1d, 1e, 1g, 1h, 1i, 1j and 1k, and two new subtypes 1m and 1n, and four unclassified variants reveal ancestral relationships among subtypes. *J. Gen. Virol.* 2014, 95 (7): 1479–1487.

578

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Калинина Ольга Викторовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: +7 (812) 233-21-49, e-mail: olgakalinina@mail.ru

Жебрун Анатолий Борисович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

Адрес: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14