

Г.В.Кочнева<sup>1</sup>, В.А.Мануйлов<sup>2</sup>, И.Г.Нетесова<sup>3</sup>, Е.В.Чуб<sup>1</sup>, Р.Б.Баяндин<sup>1</sup>, Г.Ф.Сиволобова<sup>1</sup>,  
А.А.Гражданцева<sup>1</sup>, С.В.Нетесов<sup>2</sup>

## ГЕНОТИПЫ И СУБТИПЫ ИЗОЛЯТОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В НА ТЕРРИТОРИИ СИБИРИ

<sup>1</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово;

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет; <sup>3</sup>ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск

Определена встречаемость, серотипическое и генотипическое разнообразие изолятов вируса гепатита В (ВГВ) в Новосибирской области (n=2000), среди представителей коренного населения Аларского района Иркутской области (n=487) и Шурышкарского района (Ямало-Ненецкий АО) (n=657). Частота выявления HBsAg среди представителей разных групп населения Новосибирской области варьировала в пределах 3,6–35,0 %, в Аларском районе составила 8,2 %, в Шурышкарском – 3,2 %. У населения Сибири преобладают изоляты генотипа D ВГВ (92–97 %), в небольших количествах встречаются генотипы А (1,7 %) и С (1,2–8 %). Выявленная различная встречаемость субгенотипов ВГВ и субтипов HBsAg в двух группах аборигенов Сибири (в Аларском районе – субгенотип D3 и субтип *ayw2*, в Шурышкарском районе – D2 и *ayw3*) позволяет предположить существование, по крайней мере, двух обособленных вирусных популяций ВГВ, циркулирующих среди разных групп коренного населения Сибири.

*Ключевые слова:* генотип, субгенотип, субтип, HBsAg, вирус гепатита В, Сибирь.

G.V.Kochneva<sup>1</sup>, V.A.Manuylov<sup>2</sup>, I.G.Netesova<sup>3</sup>, E.V.Chub<sup>1</sup>, R.B.Bayandin<sup>1</sup>, G.F.Sivolobova<sup>1</sup>,  
A.A.Grazhdantseva<sup>1</sup>, S.V.Netesov<sup>2</sup>

## Genotypes and Subtypes of Hepatitis B Virus Isolates in the Territory of Siberia

<sup>1</sup>State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector", Kol'tsovo;

<sup>2</sup>Novosibirsk State University, <sup>3</sup>Novosibirsk; <sup>3</sup>ZAO "Vector-Best", Novosibirsk

Identified are the occurrence, serotypic and genotypic variations of Hepatitis B virus isolates (HBV) among the Novosibirsk region inhabitants (n=2000), native population of the Alarsk District of the Irkutsk Region (n=487) and Shuryshkarsk Township of the Yamalo-Nenets Autonomous District (n=657). Occurrence rate of hepatitis B surface antigen (HBsAg) among different groups of the Novosibirsk Region population varied within the limits of 3,6–35,0 %. It was 8,2 % in Alarsk District, and 3,2 % in Shuryshkarsk Township. HBV isolates of D genotype (92–97 %) prevail among the population of Siberia; few are the cases of A (1,7 %) and C (1,2–8 %) genotypes. The identified varying occurrence of HBV sub-genotypes and HBsAg subtypes in two aboriginal groups of Siberia (D3 sub-genotype and *ayw2* subtype – in the Alarsk District, D2 and *ayw3* – in Shuryshkarsk Township) suggests the existence of, at least, two isolated HBV virus populations, circulating among different groups of Siberia native population.

*Key words:* genotype, sub-genotype, subtype, HBsAg, hepatitis B virus, Siberia.

Генетическая классификация ВГВ позволяет отнести почти все известные к настоящему моменту изоляты к восьми основным филогенетическим группам, обозначаемым как генотипы А–Н [4]. Ряд генотипов подразделяют на субгенотипы [5]: генотип А – на три субгенотипа, генотипы В, С, F – на четыре субгенотипа каждый, генотип D – на пять субгенотипов. Антигенная (серологическая) классификация изолятов ВГВ основана на различиях в структуре поверхностного белка вируса – HBsAg и выделении 9 основных его субтипов: *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *ayr*, *adw2*, *adw4*, *adrq+*, *adrq-* [9]. При этом нескольким генотипам может соответствовать один и тот же субтип HBsAg.

Встречаемость различных генотипов ВГВ и соответствующих им субтипов варьирует в зависимости от географического региона циркуляции вируса. Генотип А (субтипы *ayw1* и *adw2*) наиболее распространен в странах Северо-Западной Европы, Северной Америки и Африки. Генотипы В (*ayw1* и *adw2*) и С (главным образом, *adr*, *adrq+/-*, *ayr* и *adw2*) преобладают в Юго-Восточной Азии и Океании. Генотип D (*ayw2*, *ayw3* и *adw2*) наиболее широко распространен

в мире и доминирует в странах Средиземноморского бассейна, на Ближнем Востоке, Индии и в России [2, 3]. Генотип Е (*ayw4*) преобладает в странах Западной Африки, F (*ayw4* и *adw4*) – Центральной и Южной Америки. Несколько изолятов генотипа G (*adw2*) обнаружено в Северной Америке и Западной Европе [12], спорадические случаи генотипа H (*adw4*) описаны для Центральной Америки и Калифорнии [4]. Распространенность субгенотипов ВГВ не имеет столь же четкой картины, однако существующие на сегодня данные свидетельствуют о том, что субгенотип A1 превалирует в Европе и Северной Америке, A2 – в Африке и Азии, B1 – в Японии, B2 и B4 – в Китае и Вьетнаме, B3 – в Индонезии и Полинезии, C1 и C2 – в Восточной Азии, C3 и C4 – в Океании, Австралии и Новой Зеландии [6].

Информация о молекулярном разнообразии штаммов ВГВ в России до сих пор остается весьма ограниченной. Работа посвящена оценке частоты встречаемости маркеров и изучению генотипического разнообразия изолятов ВГВ в нескольких группах жителей Новосибирской обл., у коренных жителей Юго-

Восточной Сибири – Аларского района Иркутской области (преимущественно бурят) и Шурышкарского района Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), расположенного на Северо-Западе Сибири.

### Материалы и методы

*Образцы.* Исследовали 487 образцов крови, полученных от жителей Аларского района Иркутской области в 2005 г., 657 – от представителей Шурышкарского района ЯНАО, 2000 образцов крови от 4 групп (по 500 респондентов в каждой) жителей Новосибирской области в 2000–2002 гг. В группу медработников вошли сотрудники и врачи Областного наркологического диспансера № 1 (ОНД-1); Муниципальной клинической больницы скорой медицинской помощи № 2 (БСМП-2); Новосибирской районной больницы № 1 (НРБ-1); Новосибирского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (центр СПИД). Во вторую группу – пациенты центра СПИД, в третью – пациенты ОНД-1. Четвертую группу образовали пациенты, обратившиеся в поликлинику НРБ-1 по поводу любого расстройства здоровья. Исследование было одобрено этическим комитетом ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» и проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности.

*Иммуноферментный анализ (ИФА).* Собранные в Новосибирской области образцы сывороток были тестированы на наличие: HBsAg, анти-HBc (IgM+IgG) и анти-HBs (IgM+IgG) с помощью диагностических тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для определения субтип-значимых детерминант в HBsAg использовали набор моноклональных антител, как описано в работе [8].

*Полимеразная цепная реакция (ПЦР) и секвенирование.* HBsAg-положительные образцы сывороток исследовали с помощью ПЦР. Выделение суммарных ДНК из 50 мкл плазмы крови проводили, как описано ранее [2]. Для амплификации участков генома ВГВ, в совокупности перекрывающих область Pre-S1/Pre-S2/S генома ВГВ, с последующим секвенированием полученных фрагментов, использовали праймеры HBV29, HBV30, HBV32, HBV130, HBV1f, HBs1, HBV378 и HBV34, как описано в [3].

*Анализ последовательностей.* Полученные последовательности анализировали с использованием пакета DNA STAR, США (<http://www.dnastar.com>) и выравнивали с соответствующим районом прототипных последовательностей, депонированных в базе данных GenBank. Филогенетический анализ выполняли в среде пакета PHYLIP (v. 3.53). Вычисление матрицы генетических расстояний проводили в соответствии с двухпараметрической моделью Кимуры, восстановление топологии филогенетических деревьев осуществляли при помощи метода UPGMA. Индексы статистической поддержки узлов филогенетического дерева вычисляли в тесте bootstrap с 500 репликами.

Субтип HBsAg изолята определяли, восстановив

аминокислотную последовательность данного антигена по структуре S-гена [7].

*Статистическая обработка данных.* Для статистической обработки данных опроса и лабораторного исследования использовали программу EpiInfo 2005. Для оценки достоверности различий численных данных, полученных для двух обследуемых групп, использовали точный критерий Фишера.

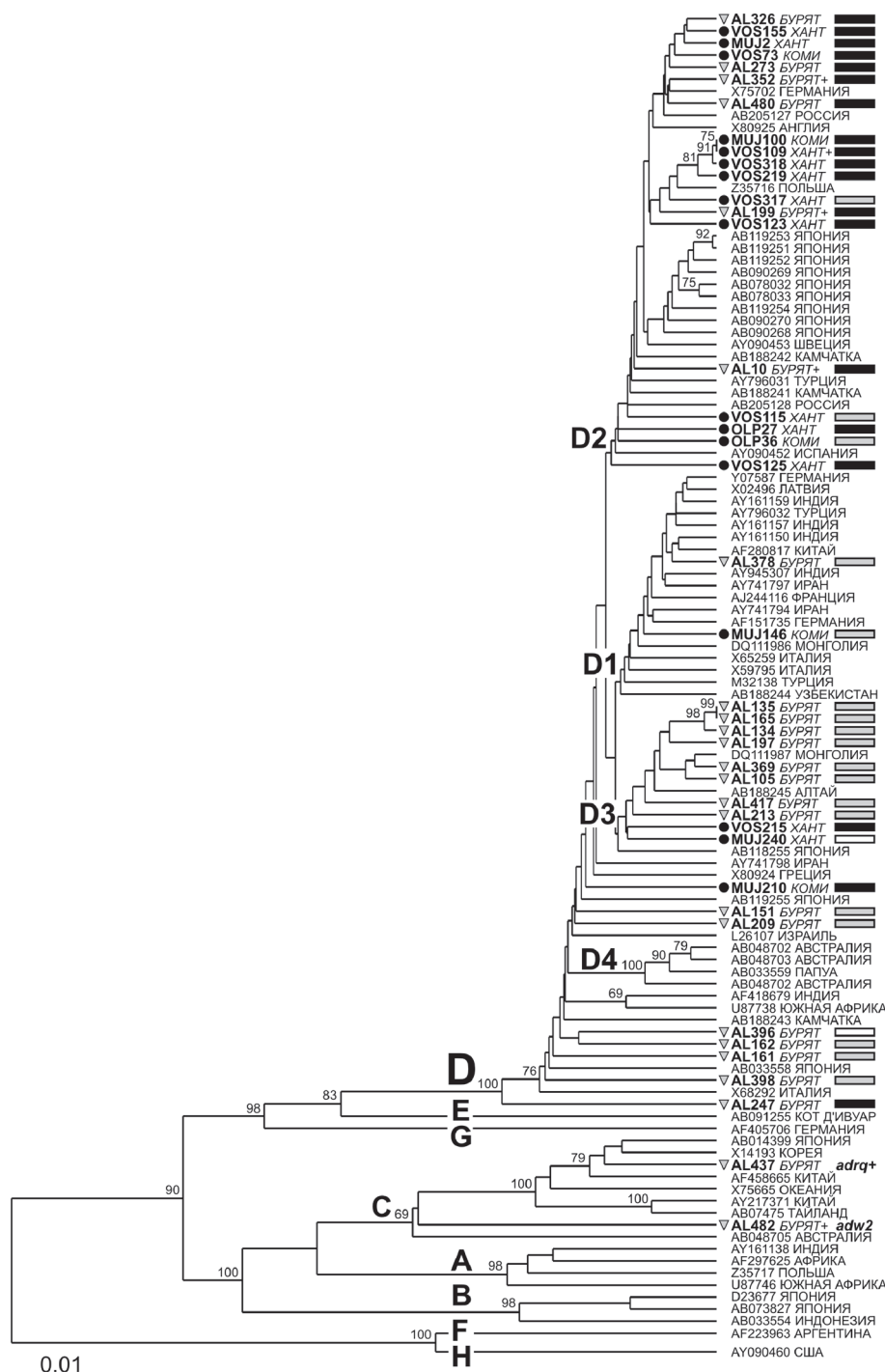
### Результаты и обсуждение

*Исследуемый район и популяция.* Образцы, полученные от жителей Аларского района, помечены шифром «AL» с указанием порядкового номера. Национальный состав исследованной группы (487 коренных жителей): буряты – 71,1 %, метисы бурят с иными национальностями (главным образом, европеоидами) – 18,3 %, представители иных национальностей – 10,6 %. Возрастной состав группы: до 20 лет включительно – 10,2 %; 21–25 – 0,9 %; 26–30 – 10,1 %; 31–35 – 8,4 %; 36–40 – 7,8 %; 41–45 – 11,9 %; 46–50 – 12,1 %; 51–55 – 10,3 %; 56–60 – 3,7 %; старше 60 – 14,6 %. Женщины составляли 61,7 % группы. Большая часть информации о популяции Шурышкарского района ЯНАО и изолятах ВГВ, полученных от его жителей (маркированы «OLP», «MUJ» и «VOS»), приведена в предыдущей работе [3]. Следует отметить, что среди доноров этой группы представлены ханты, коми и их метисы; этническая принадлежность каждого указана на рисунке.

*Встречаемость HBsAg.* HBsAg был обнаружен в 40 (8,2 %) образцах, полученных от жителей Аларского района (табл. 1), что свидетельствует о принадлежности данного региона к высокоэндемичным зонам по распространенности ВГВ [7]. Встречаемость ВГВ в Аларском районе была достоверно выше встречаемости этого патогена в Шурышкарском районе и у пациентов поликлиники Новосибирской области (табл. 1).

Полученные нами данные согласуются с результатами предыдущих исследований [3, 8] – встречаемость HBsAg среди коренного населения Сибири уменьшается с юга на север. В частности, для жителей южных областей (алтайцы и казахи Республики Алтай) частота носительства HBsAg составила 13,4 и 5,2 % соответственно, в то время как среди коренного населения ЯНАО (ханты, коми, ненцы) – 1,9–3,2 %.

*Выявление ДНК ВГВ и филогенетический анализ последовательностей.* Присутствие ДНК ВГВ показано, в среднем, в 60 % HBsAg-положительных образцов. Для всех полученных ДНК ВГВ-положительных образцов были определены нуклеотидные последовательности длиной 1146 н., включающие S-ген ВГВ и прилегающие Pre-S1 и Pre-S2 области. На рисунке представлено филогенетическое дерево, построенное с использованием 24 последовательностей, полученных для изолятов из Аларского района, 17 последовательностей, полученных для изолятов из Шурышкарского района, а также 70 прототипных



последовательностей различных генотипов ВГВ.

Встречаемость генотипов, субгенотипов ВГВ, а также субтипов HBsAg в группах Аларского и Шурышкарского района приведена в табл. 1. В обеих исследуемых группах превалировал генотип D ВГВ, при этом внутри этого генотипа обнаружены изоляты трех субгенотипов: D1, D2 и D3. При сравнении групп между собой достоверные различия показаны во встречаемости субгенотипа D2: он был доминирующим в Шурышкарском районе (76,5 % изолятов), в Аларском же районе встречаемость этого субгенотипа составила только 25,0 %. Наиболее часто встречающимся субгенотипом в Аларском районе оказался D3 (33,3 %), изоляты субгенотипа D1 были единич-

ными в обеих группах.

Следует отметить тенденцию к филогенетической кластеризации изученных изолятов в соответствии с территориальной принадлежностью доноров. На дереве (рисунок) можно выделить два таких кластера. Первый, относящийся к субгенотипу D2, включает 14 сибирских изолятов (9 из Шурышкарского района и 5 – из Аларского) и 4 прототипных, которые были выявлены ранее в России (AB205127), Польше (Z35716), Англии (X80925) и Германии (X72702). Второй из кластеров, относящийся к субгенотипу D3, образован 8 изолятами из Аларского района, двумя – из Шурышкарского, а также изолятами AB188245 (Алтай) и DQ111987 (Монголия). Несмотря на то, что

Филогенетическое дерево сибирских изолятов ВГВ:

Шифры полученных нами изолятов выделены жирным шрифтом. Курсивом указана национальность лица-донора, знаком «+» отмечены метисы. Знак слева от шифра изолята обозначает территориальную принадлежность (● – Шурышкарский район, ▽ – Аларский район). Справа от шифра обозначен субтип HBsAg соответствующего изолята: ■■■ – *adw3*, □□□ – *adw2*, □□□ – субтип не определен (см. в тексте). Для изолятов AL437 и AL482 приведено текстовое обозначение субтипов HBsAg. Для прототипных последовательностей указан шифр базы данных GenBank и название территории, на которой данный изолят был получен. Ветви генотипов и субгенотипов отмечены соответствующими буквами. Приведены индексы поддержки узлов, превышающие 60, а также масштаб шкалы генетических расстояний

Сравнение исследуемых групп коренного населения Сибири

Параметры	Аларский район	Шурышкарский район	Комментарий
Встречаемость HBsAg	N=487	N=657	
Число HBsAg-позитивных образцов	40 (8,2)*	21(3,2)	Различия достоверны, $p > 0,999^{**}$
Встречаемость субгенотипов ВГВ	N=24	N=17	
D1	1 (4,2)	1 (5,9)	Различия не достоверны
D2	6 (25,0)	13 (76,5)	Различия достоверны, $p > 0,99$
D3	8 (33,3)	2(11,8)	Различия не достоверны
Генотип D, субгенотип не определен	7 (29,2)	1 (5,9)	Различия не достоверны
Генотип С, субгенотип не определен	2 (8,3)	0	Различия не достоверны
Встречаемость субтипов HBsAg	N=24	N=17	
<i>ayw2</i>	14 (58,4)	4(14,7)	Различия не достоверны
<i>ayw3</i>	7 (29,2)	12 (70,6)	Различия достоверны, $p > 0,95$
<i>adw2</i>	1 (4,2)	0	Различия не достоверны
<i>adrq+</i>	1 (4,2)	0	Различия не достоверны
Субтип не определен	1 (4,2)	1 (5,9)	Различия не достоверны

\* Цифрой указано число позитивных образцов, в скобках – процентная доля.

\*\* В качестве порога достоверности отличий выбрано значение вероятности  $p > 0,95$ .

выделение указанных кластеров не поддержано достоверными индексами теста bootstrap (более 60), что связано, вероятно, с недостаточной длиной исследуемых фрагментов, можно предполагать существование отдельных филогенетических ветвей субгенотипов D2 и D3, эндемичных для территории Евразии.

В Аларском районе также обнаружены два изолята ВГВ генотипа С, принадлежности которых к тому или иному субгенотипу определить не удалось. Значительный вклад в неопределяемым субгенотипом в Аларском районе по сравнению с Шурышкарским районом (табл. 1) может быть объяснен более длительной эволюцией возбудителя в южных регионах. Это позволяет предположить, что исторически заражение населения территории Аларского района произошло раньше, чем населения Шурышкарского района.

*Субтипы HBsAg.* Выявленная частота встречаемости субтипов HBsAg в обследованных группах коренного населения Сибири также различалась (табл. 1). Субтип *ayw3* достоверно чаще встречался в Шурышкарском районе (70,6 %), а доля субтипа *ayw2* была больше в Аларском районе. Полученные нами данные на материале из северных и юго-восточных областей Сибири хорошо согласуются с ранее выявленной встречаемостью этих же субтипов HBsAg среди тундровых ненцев, северных хантов, южных алтайцев и казахов Республики Алтай [8].

Для двух изолятов генотипа С (Аларский район) определены редкие для России субтипы HBsAg *adw2* и *adrq+*. Кроме того, исследование выведенной аминокислотной последовательности HBsAg оказалось недостаточным для определения субтипа двух изолятов – МУЖ240 и АЛ396 (рисунок). Ряд аминокислотных остатков HBsAg изолята МУЖ240 (Ile<sup>110</sup>, Ser<sup>113</sup>, Ser<sup>114</sup>, Lys<sup>122</sup>, Thr<sup>125</sup>, Thr<sup>126</sup>, Pro<sup>127</sup> и Thr<sup>121</sup>) позволяет отнести его к субтипу *adw2* [10], в то время как другие остатки в субтип-значимых положениях той же последовательности (Tyr<sup>134</sup>, Thr<sup>140</sup>, Ser<sup>143</sup>, Phe<sup>158</sup>,

Gly<sup>159</sup>, Lys<sup>160</sup>, Phe<sup>161</sup>, Ala<sup>168</sup>, Val<sup>177</sup> и Pro<sup>178</sup>) свидетельствуют о принадлежности данного изолята к субтипам *ayw2* или *ayw3*. Последовательность HBsAg изолята АЛ396, за исключением позиции 127, свидетельствовала о его принадлежности к субтипу *ayw2* [10]. В 127-м положении этой последовательности обнаружен остаток изолейцина, наличие которого описано для изолятов субтипа *ayw4* [12].

Для изолята АЛ151 (рисунок) на основании данных секвенирования определен субтип *ayw2*, однако в положении 145 выявлен остаток глутаминовой кислоты, который является маркером «иммунологического бегства» («immune escape») ВГВ [1]. Данный феномен выражается в отсутствии заметного уменьшения концентрации HBsAg в крови инфицированного в присутствии значительного количества анти-HBs. В ИФА образец АЛ151 действительно показал наличие антител к HBsAg в высокой концентрации (200 мМЕ/мл).

В связи с нетипичными результатами анализа последовательностей, для изолятов МУЖ240, АЛ396 и АЛ151 проведено определение субтипа с использованием моноклональных антител [8]. В результате в образце МУЖ240 обнаружен HBsAg только субтипа *ayw2*. Образец АЛ396 продемонстрировал реакцию, характерную для субтипа *ayw3*, а в образце АЛ151 определен субтип *ayw1*. Изоляты ВГВ, подобные трем вышеописанным (составляющим 7 % от 41 исследованного), требуют повышенного внимания при изучении, так как могут давать ложноотрицательные результаты в реакции с моноклональными антителами против HBsAg, часто используемыми в диагностических тест-системах [1].

*Встречаемость маркеров ВГВ в группах населения Новосибирской области.* Наименьшая частота встречаемости HBsAg (табл. 2) была выявлена среди пациентов поликлиники НРБ-1 – 3,6 %, при этом HBsAg-положительными являлись 4,9 % мужчин и 3,0 % женщин (соотношение – 1,63). В группе медицинских работников частота встречаемости



Таблица 2

Встречаемость серологических маркеров и распределение генотипов ВГВ

Параметры	Пациенты НРБ-1	Медики	Пациенты СПИД	Пациенты ОНД-1
Серологический маркер	N=500	N=500	N=500	N=500
HBsAg	18 (3,6)*	27 (5,4)	175 (35,0)	42 (8,4)
анти-HBc	122 (24,4)	112 (22,4)	255 (51,0)	252 (50,4)
анти-HBs	119 (23,8)	162 (32,4)	104 (20,8)	163 (32,6)
Генотип	N=13	N=18	N=114	N=26
D	13 (100)	16 (88,9)	112 (98,2)	26 (100)
A	0	1 (5,6)	1 (0,9)	0
C	0	1 (5,6)	1 (0,9)	0

\* Обозначения те же, что и в табл. 1.

HBsAg была выше – 5,4 %, а соотношение мужчин и женщин составило 1,78. Среди медработников – у женщин HBsAg выявлен, в основном, у медсестер и сотрудников диагностических лабораторий, а у мужчин – у хирургов, анестезиологов и медбратьев.

Частота встречаемости HBsAg в группе пациентов центра СПИД составила 35,0 % (табл. 2) с соотношением мужчины/женщины 1,13. Отметим, что более 66 % респондентов этой группы являлись молодыми людьми до 30 лет, среди которых 51,8 % признались во внутривенном употреблении наркотиков. При сравнении групп лиц, употреблявших и не употреблявших наркотики внутривенно, были выявлены статистически достоверные различия по частоте встречаемости HBsAg – 42,7 и 30,3 % соответственно (p<0,05).

Среди пациентов наркологического диспансера частота встречаемости HBsAg составила 8,4 % (табл. 2). В этой группе доля потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), составила 45,2 %, а среди лиц 30 лет и моложе – 86,4 %. Как оказалось, в данной выборке доля женщин-ПИН (61,9 %) была значительно выше доли мужчин-ПИН (41,2 %). Встречаемость HBsAg оказалась более чем в два с половиной раза выше среди ПИН (независимо от пола), чем среди потребителей алкоголя (12,4 % против 4,8 %, p<0,05).

Анализ показал, что в Новосибирской области циркулируют изоляты трех генотипов ВГВ: А, С и D (табл. 2), при этом доминирующим является генотип D. Сходные распределения генотипов со значительным преобладанием генотипа D были выявлены и в других регионах России, за исключением Якутии, где генотип D хотя и был самым распространенным, но составлял менее 40 % от общего числа выявленных случаев.

Настоящая работа выполнена за счет финансирования по грантам НШ-65387.2010.4, МФТИ № 00012/00049 «Создание региональной референс-лаборатории для ПЦР-диагностики вирусных гепатитов» и по Госконтракту № 02.740.11.0767 «Выявление вирусных возбудителей заболеваний, актуальных для здравоохранения Западной Сибири (гепатиты, гастроэнтериты, серозный менингит), изучение их генетического разнообразия в целях разработки и совершенствования диагностикумов».

Авторы выражают благодарность Ю.Н.Тулугоеву и Ю.К.Булсунаеву (Иркутская область), К. Tilberg (Swedish Institute for Infectious Disease Control, Швеция), А.В.Шустову, С.А.Походне, Л.А.Акинфевой и В. Robertson.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баженов А.И., Коноплева М. В., Фельдшерова А.А. и др. Оценка чувствительности коммерческих тест-систем для иммунодетекции HBsAg по их способности выявлять HBsAg-мутанты вируса гепатита В. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2008; 3:48–53.
2. Байядин Р.Б., Шустов А.В., Кочнева Г.В. и др. Генотипическое разнообразие изолятов и факторы риска инфекции вирусом гепатита В у отдельных групп населения Новосибирской области. Инф. бол. 2004; 2:39–44.
3. Мануйлов В.А., Нетесова И.Г., Осипова Л.П. и др. Генетическая вариабельность изолятов вируса гепатита В у населения Шурышкарского района Ямало-Ненецкого Автономного Округа. Мол. генет. микробиол. и вирусол. 2005; 4:30–4.
4. Arauz-Ruiz P., Norder H., Robertson B.H., Magnus L.O. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. J. Gen. Virol. 2002; 83:2059–73.
5. Banerjee A., Datta S., Chandra P. K. et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes: phylogenetic analysis and virological characteristics of genotype C circulating among HBV carriers in Kolkata, Eastern India. World J. Gastroenterol. 2006; 12(37):5964–71.
6. Kimbi G.C., Kramvis A., Kew M.C. Distinctive sequence characteristics of subgenotype A1 isolates of hepatitis B virus from South Africa. J. Gen. Virol. 2004; 85:1211–20.
7. Margolis H.S., Alter M.J., Hadler S.C. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. Semin. Liver. Dis. 1991; 11:84–92.
8. Netesova I.G., Swenson P.D., Osipova L.P. et al. Determination of HBsAg subtypes in Western Siberian part of Russia. J. Med. Virol. 2003; 71:183–7.
9. Norder H., Courouze A.M., Magnus L.O. Molecular basis of hepatitis B virus serotype variations within the four major subtypes. J. Gen. Virol. 1992; 73:3141–5.
10. Norder H., Hammas B., Losfdahl S. et al. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. J. Gen. Virol. 1992; 73:1201–8.
11. Stuyver L., De Gendt S., Van Geyt C. et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. J. Gen. Virol. 2000; 81:67–74.
12. Tallo T., Norder H., Tefanova V. et al. Hepatitis B virus genotype D strains from Estonia share sequence similarity with strains from Siberia and may specify ayw4. J. Med. Virol. 2004; 74:221–7.

References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. Bazhenov A.I., Konopleva M.V., Fel'dsheroва A.A., El'gort D.A., Kats Iu.S., Lapina N.E., Godkov M.A., Suslov A.P. [Assessment of sensitivity of commercial test-systems for HBsAg immunodetection according to their ability to detect HBsAg-mutants of hepatitis B virus]. Zh. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol. 2008; 3:48–53.
2. Bayandin R.B., Shustov A.V., Kochneva G.V. et al. [Genotypic variety of isolates and risk factors of HBV infecting among several groups of the Novosibirsk Region population]. Inf. Bol. 2004; 2:39–44.
3. Manuylov V.A., Netesova I.G., Osipova L.P., Shustov A.V., Kochneva G.V., Netesov S.V. [Genetic variability of hepatitis B virus isolates among population of Shuryshkarsk area of Yamal-Nenets autonomous region]. Molek. Genet. Mikrobiol. Virusol. 2005; 4:30–4.

**Authors:**  
 Kochneva G.V., Chub E.V., Bayandin R.B., Sivolobova G.F., Grazhdantsева A.A. State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector". Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russia. E-mail: kochneva@vector.nsc.ru  
 Manuylov V.A., Netesov S.V. Novosibirsk State University. Novosibirsk, Russia  
 Netesova I.G. ZAO "Vector-Best". Novosibirsk, Russia.

**Об авторах:**  
 Кочнева Г.В., Чуб Е.В., Байядин Р.Б., Сиволобова Г.Ф., Гражданцева А.А. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. E-mail: kochneva@vector.nsc.ru  
 Мануйлов В.А., Нетесов С.В. Новосибирский государственный университет. Новосибирск.  
 Нетесова И.Г. ЗАО «Вектор-Бест». Новосибирск.

Поступила 11.02.11.