

С.И. Семенов, Н.Н. Павлов, В.Г. Кривошапкин, С.Н. Кузин,
М.И. Терехова, И.К. Зверева, А.А. Кожевников, Л.Е. Кузина,
Н.Н. Забелин, Е.И. Самохвалов

ГЕНОТИПЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И СУБТИПЫ HBsAg В ЯКУТИИ

УДК 578.891(571.56)

Цель исследования. Изучение структуры генотипов вируса В и определение гетерогенности PreS1/PreS2/S-генов на территории Якутии.

Методы и материалы. Изучено 16 изолятов, выделенных у больных хроническим гепатитом В из Усть-Алданского района, методом «гнездовой» ПЦР.

Результаты. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей показал наличие трех генотипов вируса В – А (44%), С (12%) и D (44%). Проведена амплификация фрагментов генома вируса В соответствующим PreS1/PreS2/S генам методом «гнездовой» ПЦР в сыворотках крови, положительных на ДНК вируса. Анализ нуклеотидных последовательностей изученных изолятов по локализации замен и делеций в том или ином участке PreS1/PreS2/S генов позволил выявить значительное количество замен. Выявлено значительное генетическое многообразие вирусов гепатита В, особенно изолятов, принадлежащих к генотипам ВГВ А и D. Обнаружены аминокислотные замены, обуславливающие способность ВГВ к «диагностическому» ускользанию.

Вывод. Обнаружены 3 варианта генотипа вируса В: А, С и D и выявлено генетическое многообразие изолятов генотипа А и D.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, вирус В, генотипы А, С, субгенотипы вируса В, HBsAg.

The purpose of research. Studying of structure of virus B genotypes and definition of PreS1/PreS2/S-genes heterogeneity in territory of Yakutia.

Methods and materials. 16 isolates, allocated in patients with chronic hepatitis B from Ust-Aldanskij region by “nested” PCR method, are studied.

Results. The phylogenetic analysis of nucleotide sequences has shown presence of three genotypes of a virus B - A (44 %), C (12%) and D (44%). Amplification of virus B genome fragments, corresponding PreS1/PreS2/S-genes by «nested» PCR method in blood serums, positive on DNA virus, is lead. The analysis of nucleotide sequences of studied isolates on localization of replacements and deletions in *th*is or that site of PreS1/PreS2/S genes has allowed revealing of a significant amount of replacements. The significant genetic variety of viruses of hepatitis B, especially isolates, belonging to VHB A and D genotypes is revealed. Aminoacid replacements causing VHB ability to “diagnostic” escaping are found out.

Conclusion. 3 variants of virus B genotype are found out: A, C and D and genetic variety of genotype A and D is revealed.

Keywords: virus hepatitis B, a virus B, genotypes, virus B subgenotypes, HBsAg.

Введение

Вирус гепатита В (ВГВ) – один из самых изменчивых ДНК-содержащих вирусов, что обусловлено сложным циклом репликации, включающим этап обратной транскрипции РНК-прегенома [8]. В настоящее время в мире ведется активный поиск мутантных штаммов ВГВ, то есть таких вариантов вируса, которые отличаются по нуклеотидным последовательностям ДНК от прототипных штаммов. Актуальность таких исследований продик-

тована тем, что в результате действия различных селективных факторов в популяции появляются и закрепляются штаммы ВГВ, называемые ускользающими. Первыми сообщили об обнаружении мутанта ВГВ, способного ускользать от вакцин-индуцированного ответа, W.F.Carman et al. [9]. По мнению B.Weber [10], обобщившего результаты многих исследователей, особую важность имеет обнаружение мутантов ВГВ, сформировавшихся и закрепившихся в популяции под давлением внешних факторов отбора, таких как вакцинопрофилактика, а также лечение интерферонами и противовирусными препаратами. В результате выполненных исследований уже описаны многочисленные варианты мутаций во всех генах ВГВ. В Западной Европе и США мутантные штаммы ВГВ выявлены, главным образом, у пациентов после трансплантации печени и у инфицированных детей, рожденных от HBeAg - позитивных матерей, несмотря на вакцинацию [5]. Сегодня уже опубликованы данные о наличии большого количества мутаций в S-гене ВГВ, причем три из них (G145R, K141E и T131I) существенно нарушают антигенную структуру HBsAg, что влияет на диагностические возможности иммуноферментных тест-систем [4].

Исследования по данной проблеме в России единичны и касаются, главным образом, определения серотипов HBsAg и генотипов ВГВ. И.Г.Нетесова с соавт. [1] показали, что у пациентов с

хроническим гепатитом В в Центральном ФО РФ наиболее часто выявляется субтип HBsAg ayw2 (57%). Кроме того, в рамках этого исследования обнаружены также субтипы HBsAg ayw3var A и B, adw2.

Наиболее интересны, с нашей точки зрения, такие исследования в регионах с высоким уровнем распространенности ВГВ и наличием других факторов (многонациональное население, активная миграция и др.), влияющих на эпидемический процесс, к числу которых можно отнести Республику Саха (Якутия).

Цель данной работы - изучение доли вируса гепатита В в общей картине заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами, структуры генотипов ВГВ у пациентов с хронической HB-вирусной инфекцией и определение гетерогенности PreS1/PreS2/S-генов у естественно встречающихся вариантов ВГВ на территории Республики Саха (Якутия).

Материалы и методы

С целью оценки широты распространения маркеров гепатита В в Якутии проведено скрининговое обследование малочисленных народностей арктической части республики, титульной нации-якутов и лиц славянской национальности в Центральной Якутии, лиц, проживающих в экологически неблагоприятной, так называемой вилюйской группе районов. Исследования проведены посредством ИФА

СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич – д.м.н., зав. группой генетич. исследований ФГНУ «Институт здоровья», insemenov@yandex.ru; **ПАВЛОВ Николай Николаевич** – к.м.н., директор ОАО «Центр иммунопрофилактики», vaks@sakha.ru; **КРИВОШАПКИН Вадим Григорьевич** – д.м.н., проф., директор ФГНУ «Институт здоровья»; **КУЗИН Станислав Николаевич** – д.м.н., проф., зав. лаб. ФГУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН, Москва; **ТЕРЕХОВА Маргарита Валерьевна** – врач-инфекционист Республ. Центра по профилактике и борьбе со СПИД, terekhova_mv@mail.ru; **ЗВЕРЕВА Ирина Константиновна** – д.м.н., н.с. НИИ вакцин и сывороток; **КОЖЕВНИКОВ Анатолий Александрович** – к.м.н., гл. врач Республ. Центра по профилактике и борьбе со СПИД; **КУЗИНА Любовь Егоровна** – к.м.н., с.н.с. НИИ вакцин и сывороток, drkuzin@mail.ru; **ЗАБЕЛИН Никита Николаевич** – аспирант НИИ вакцин и сывороток; **САМОХВАЛОВ Евгений Иванович** – к.б.н., вед.н.с. НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН.

с использованием тест-системы АО «Вектор» (Новосибирск) и подтверждением положительных результатов на импортных тест-системах «HbsAg UniForm» (Organon Teknika) в лаборатории хронических вирусных инфекций ФГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН г. Москвы. В разных регионах Якутии на наличие в сыворотке крови HbsAg обследованы 16517 чел., на а-НВс-суммарные – 661 и 130 чел. на наличие в сыворотке крови HbeAg.

Материалом для выделения ДНК вируса ГВ служила сыворотка крови пациентов с хроническим гепатитом В. Образцы сыворотки крови хранились при -20°C до момента исследования. Вирусную ДНК выделяли с помощью набора для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы крови производства ООО НПФ «Литех», г. Москва (Россия), согласно инструкции производителя. Детекцию вирусной ДНК ГВ проводили методом «гнездовой» ПЦР в сыворотках крови, положительных на HBsAg или на anti-HBc, с помощью двух пар праймеров: S1-1, S1-2; S2-1, S2-2 [2].

Генотипирование и изучение гетерогенности 16 изолятов ВГВ проводили с использованием участка PreS1/PreS2/S-генов. С этой целью проведена амплификация фрагментов генома HBV соответствующим PreS1/PreS2/S генам методом «гнездовой» ПЦР в сыворотках крови, положительных на ДНК ВГВ. Выбор данной области для изучения генетических свойств выделенных изолятов был продиктован тем, что на этом участке расположены структурные гены вируса, анализ которых является наиболее информативным в филогенетических исследованиях, и тем, что эти гены кодируют оболочечные белки вируса, изменения в которых влияют на детекцию HBsAg с помощью иммуноферментных тест систем. Для получения ПЦР-фрагментов, соответствующих PreS1/PreS2/S генам, на матрице ДНК каждого изолята был амплифицирован участок длиной 1562 н.о. с праймерами 2805F (2805-2827) и 1208R (1208-1192) – 1 раунд и 2817F (2817-2836) и 1197R (1197-1174) - 2 раунд (позиции праймеров указаны для изолята AJ344117). Используемые при этом праймеры были разработаны нами с помощью пакета программ DNASTAR V 5.00 (Lasergene, Inc., США) по выровненным нуклеотидным последовательностям различных изолятов вируса гепатита В, опубликованных в базе данных DDBJ/EMBL/GenBank. Секвенирование фрагментов было проведено с использованием прай-

меров – 2817F, 323R (323-303) и 242F (242-264) и набора Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit, согласно инструкции производителя на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3100 DNA sequencer (Applied Biosystems, США), что позволило получить информацию о нуклеотидной последовательности участка генома размером около 1143 н.о. Нуклеотидные последовательности анализировали методом Clustal W с помощью программы «Megalign» (DNASTar V 5.00, Lasergen Inc., США).

Среди жителей арктической части республики HBsAg обнаружен в среднем в 8% случаев, с колебаниями от 7 до 14% в отдельных районах. До 14 лет этот показатель составил 4,2%, 15-19 лет – 21,6, старше 20 лет – 14,5%. Обращает на себя внимание относительная неоднородность в частоте выявления HBsAg в разных районах центральной зоны Якутии (2,1%-9%). От 4,7 до 9,2% случаев выявлен HBsAg у исследуемых из разных районов вилюйской группы.

Обследовано население мест компактного проживания малочисленных народностей (эвены, эвенки), якутов и русских (в отдаленных от центра селах проживания с традиционным укладом жизни). При этом в сыворотке крови HBsAg выделен у малочисленных народностей в 8,6% случаев, у якутов – в 9,2, у русских – 3,1%. Таким образом, отмечены различия в частоте обнаружения маркера гепатита В среди этнических групп региона, причем среди эвенков и якутов значительно часто встречается HBsAg, чем среди русского населения.

Для более широкой оценки широты распространения вируса гепатита В определены другие маркеры вируса гепатита В – HbeAg и а-НВс-суммарные в различных группах населения из разных зон Якутии. Так, среди населения а-НВс-суммарные выявлены в 48,4% случаев, причем в 25% случаев – они единственный маркер предыдущей встречи организма с вирусным гепатитом В. Среди детей до 14 лет этот мар-

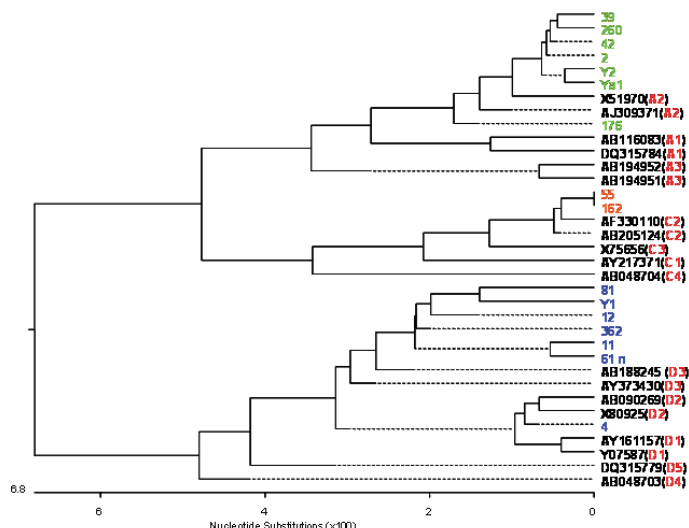
кер обнаруживается в 29,4% случаев, подростков – в 63,6, молодых людей 20-39 лет – в 57,6, людей старше 40 лет – в 59% случаев. Таким образом, больше половины обследованного населения встречались с вирусом гепатита В, больше того, 2/3 из них страдает хроническим гепатитом В.

Определение HbeAg в сыворотке крови у «носителей» HBsAg имеет важное диагностическое значение для определения активности процесса в печени, т.к. он относится к группе маркеров активной репликации вируса гепатита В и может свидетельствовать о наличии ДНК вируса. В наших исследованиях настораживает то, что среди школьников в возрасте 7-17 лет с наличием в сыворотке крови HBsAg у 34,7% встречается HbeAg, также высокий процент обнаружения этого антигена у взрослых (28,4%).

Результаты и обсуждение

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей 16 штаммов, выделенных у хронически инфицированных лиц в Республике Саха (Якутия), показал наличие трех генотипов ВГВ. Генотипы D и A обнаружены в 7 случаях каждый (по 44%), генотип С – в 2 изолятах (12%). Кроме того, в этой группе были идентифицированы субгенотипы каждого изолята. Из 7 образцов, принадлежащих генотипу ВГВ D, в 6 определен субгенотип D3 (86%) и в 1 – D2 (14%). В случаях принадлежности ВГВ к генотипам А и С – определены только субгенотипы А2 и С2 (рисунок).

Анализ нуклеотидных последовательностей изученных изолятов по локализации замен и делеций в том



Субгенотиповая принадлежность исследуемых изолятов ВГВ, выделенных у пациентов с хронической HB-вирусной инфекцией в Республике Саха (Якутия). Дендрограмма, построенная на основе сравнения нуклеотидных последовательностей PreS1/PreS2/S генов (2874-835 н.о.) различных изолятов ВГВ.

Таблица 1

Нуклеотидные замены в участках PreS1/PreS2/S генов ВГВ у изолятов, принадлежащих к генотипу D, выделенных в Республике Саха (Якутия)

№№ штаммов	Замены в 5' конце преS1		Замены			
	в сайте, кодирующем вход вируса в клетку	в преS2/S промоторе	В 5' конце пре-S2-гена	В 5' конце S-гена	В MHR S-гена	В 3' конце S-гена
Субгенотип D2						
4	T3102C C3111T			C289T C357T	T472C T507C	
Субгенотип D3						
11	C2928T T2934C	C3067A A3151C	C16T C111A T150G	C373T	T592C	
12	T2934C A2965T	T3037C T3129G A3151C G3168A	T1C C4A C16T A43G C111A	T176C G241A C373T T393C		C732T C767A T770C A771T T814A
61п	T2934C C2967T	G3024A C3067A G3123A A3151C A3154G	T1C C14A C16T C111A	C373T C400A		A773C T780C
81	T2934C	G3010A T3013C C3067A T3115A A3151C A3154G	T1C C16T T52C делеция 53-55 C111A G148A	T176C C373T		C732T C762G T791A
362	T2934C	A3072C T3076G A3151C	T1C C16T C111A	C373T		
Y1	T2934C	C3018T C3067A T3076C A3120G C3132A A3144T A3151C A3154G	T1C C16T A43G T52C C55T C111A T113A G148T C154T	T195C T198C A201T T213C C373T	A456G A482C	C732T G748A G750T G765A A771G G774A C786T C795A T825C A828C

или ином участке PreS1/PreS2/S генов позволил выявить значительное количество замен. В табл.1 приведены замены, выявленные в изолятах, принадлежащих к генотипу D.

Следует отметить, что изолят №4 относится к субгенотипу D2 и серотипу ауw3, тогда как остальные изоляты этой группы принадлежат субгенотипу D3 и серотипу ауw2. Изолят 4, относящийся к субгенотипу D2, в сравнении с изолятами данного субгенотипа (AB090269; AB090270; AB078032; AB078033; AB090268; X72702; X80925) имел шесть нуклеотидных замен. Нуклеотидные последовательности изолятов субгенотипа D3 были сравнены с одиннадцатью изолятами данного субгенотипа, взятыми из GenBank (AB188245; AY373430; DQ315777; AY233296; AY902776; DQ315776; X85254; AY902777; AY233295; AY233291; AJ344117), в результате констатировано, что эти изоляты имели от 8 (изолят

№362) до 35 (изолят Y1) замен. Из приведенных данных видно, что среди изолятов генотипа D большинство замен группируется в пре-S2/S промоторной области, 5'-конце пре-S2 и в 3'-конце S-гена. В табл.2 приведены замены, обнаруженные в изолятах, принадлежащих к генотипам A и C. Нуклеотидные последовательности штаммов генотипа A (субгенотип A2) были сравнены с десятью изолятами данного субгенотипа, взятыми из GenBank (AJ309371; AJ344115; AY152726; M54923; X02763; X70185; Z35717; Z72478; S50225; X51970). В результате констатировано отсутствие замен у изолята №2. В изоляте №39 выявлено 8 замен, №42 - 2, №176 - 7 замен и 1 тринуклеотидная делеция, №Y2 - 9 замен, №260 - 6 и №Ya1 - 3 замены. Обращает на себя внимание тот факт, что у изолятов генотипа A, по сравнению с генотипом D, замен выявлено существенно меньше и их большая часть сосредоточена в 5'-конце S-гена и участке, соответствующем главному гидрофильному региону (MHR).

Нуклеотидные последовательности изолятов субгенотипа C2 (№55 и 162) оказались идентичными друг другу. Их

Таблица 2

Нуклеотидные замены в участках PreS1/PreS2/S генов ВГВ у изолятов, принадлежащих к генотипам A и C, выделенных в Республике Саха (Якутия)

№№ штаммов	Замены в 5' конце преS1		Замены			
	Замены в сайте, кодирующем вход вируса в клетку	Замены в преS2/S промоторе	в 5' конце пре-S2-гена	в 5' конце S-гена	в MHR S-гена	в 3' конце S-гена
Генотип A, субгенотип A2						
2				T195G	A514T	
39				T287G T380C C433A	G553A T580A	T784G
Y2	C2925T C2952T C2964T		G3177A C17A G20A	C354A	A514T	T705C
42				T176C	A514T	
176			делеция 53-55 C150A	T357C G375C	T505C T565C A636T	T784G
260	C2874T	A3066G		T177C A233G C354A A355G	A514T	T784G
Ya1	C2952T					
Генотип C, субгенотип C2						
55 и 162	C2871A	T3162C	C23T A85G T109A A115C T123C C135T	G162A		T705C A753T

№362) до 35 (изолят Y1) замен. Из приведенных данных видно, что среди изолятов генотипа D большинство замен группируется в пре-S2/S промоторной области, 5'-конце пре-S2 и в 3'-конце S-гена.

В табл.2 приведены замены, обнаруженные в изолятах, принадлежащих к генотипам A и C. Нуклеотидные последовательности штаммов генотипа A (субгенотип A2) были сравнены с десятью изолятами данного субгенотипа, взятыми из GenBank (AJ309371; AJ344115; AY152726; M54923; X02763; X70185; Z35717; Z72478; S50225; X51970). В результате констатировано отсутствие замен у изолята №2. В изоляте №39 выявлено 8 замен, №42 - 2, №176 - 7 замен и 1 тринуклеотидная делеция, №Y2 - 9 замен, №260 - 6 и №Ya1 - 3 замены. Обращает на себя внимание тот факт, что у изолятов генотипа A, по сравнению с генотипом D, замен выявлено существенно меньше и их большая часть сосредоточена в 5'-конце S-гена и участке, соответствующем главному гидрофильному региону (MHR).

Нуклеотидные последовательности изолятов субгенотипа C2 (№55 и 162) оказались идентичными друг другу. Их

сравнение проводили с 15 изолятами субгенотипа C2, взятыми из GenBank (AB074755; AB205123; AB205124; AF068756; AF223960; AF330110; AF473543; AY217376; AF223955; AB074756; AB014360; AB042282; AY641558; D50520; X75665). Изоляты №55 и 162 имели по 11 нуклеотидных замен относительно референтных изолятов. У изолятов генотипа C замены были локализованы, преимущественно, в 5'-конце пре-S2 и в 3'-конце S-гена. Обращает на себя внимание отсутствие замен в главном гидрофильном регионе S-гена.

Идентичность изолятов на участке генома ВГВ, который был изучен, по нашему мнению, может быть связана с тем, что эти изоляты были выделены у инфицированных лиц, проживающих в одном и том же селе Усть-Алданского района Республики Саха (Якутия). Представляется возможным считать у этих пациентов наличие общего источника инфекции. Такой подход, по нашему мнению, может быть использован как элемент эпидемиологического анализа при установлении источника инфекции.

Проведенный анализ нуклеотидных замен позволил констатировать, что наибольший удельный вес замен имел место у штаммов ВГВ генотипа D – 111 замен на 7 образцов (15,86 замен на 1 образец). У штаммов, принадлежа-

Таблица 3

Аминокислотные замены в пре-S1/пре-S2/S белках
у изолятов вируса гепатита В, выделенных в Республике Саха (Якутия)

Ге- но- тип	Штамм	Замены					Всего замен
		в N'конце пре-S1	в N'конце пре-S2	в N'конце S-гена	в MHR S-гена	в C' конце S-гена	
D	4			T68I	V118A		53
	11	L74I	P41H L54R				
	12	T40S	P41H	F8L; F80S		S193L; L205M; Y206L; F220L	
	61п	L74I N103D	H9N P41H			S207R L209S	
	81	G55S; F56L; L74I; S90T; N103D	22-делеция P41H	F8L		S193L; P203R; L213I	
	362	Q75H; L77V	P41H				
	Y1	L74I N103D	P41H L42I	V14A; L15S; Q16L; F20S	Q101R; I110L	S193L; M198I; W199L; S204N; Y206C; S207N; P211L; P214Q; V224A; Y225S	
A	2						22
	39			V14G; S45A; C76R; F93L	M133I	S210R	
	42			F8L			
	176		22-делеция; T54K	I68T; W74S		Y161F; S210R	
	Y2		Q10K; A11T	P67Q		V184A	
	260	I84M		F8S; T27A		S210R	
	Ya1			P67Q			
C	55 и 162		I45T; T49I	S3N		V184A; Y200F	5

Примечание. Разными цветами указаны повторяющиеся замены.

щих к генотипу А, выявлено значительно меньше замен – 36 на 7 образцов (5,14). У двух штаммов ВГВ генотипа С обнаружено по 11 одинаковых замен.

Сравнение полученных аминокислотных последовательностей (табл.3) с референтными штаммами из GenBank в пределах одного генотипа показало, что 111 нуклеотидных замен приводили к 53 аминокислотным заменам у изолятов генотипа D (48%), 36 нуклеотидных замен у генотипа А – к 22 аминокислотным заменам (61%) и у изолятов генотипа С 22 нуклеотидные замены приводили к 5 аминокислотным (22%).

Из выявленных аминокислотных замен следует выделить замену T40S (12), расположенную в участке, взаимодействующем с клеточным рецептором, N103D (61п, 81, Y1) – в матричном домене L белка, участвующем в морфогенезе вирионов. В области цитозольной петли S белка (33-80аа), которая, как полагают [6], участвует в сборке и секреции вирионов и пустых

субвирусных частиц, обнаружены следующие замены – T68I (4); F80S (12); S45A, C76R (39); I68T, W74S (176); P67Q (Y2, Ya1).

В главном гидрофильном регионе (MHR) S белка были выявлены следующие замены – V118A (4); Q101R, I110L (Y1) и M133I (39). Из них замены - Q101R и I110L ранее выявлялись из сывороток крови с негативным тестом на HBsAg [9], а замена M133I была описана в случае получения расходящихся результатов детекции HBsAg разными ИФА-тест-системами [3].

В С-концевом участке S белка обнаружены замены, описанные в комбинации с другими заменами при отрицательном тесте на HBsAg [7], среди них – S207R (61п); P203R (81); M198I, Y206C, S207N (Y1); V184A (Y2, 55, 162).

Выводы

В Республике Саха (Якутия) имеет место выраженное эпидемиологическое неблагополучие в отношении гепатита В, о чем свидетельствует широта

распространения и неравномерность выявления маркеров гепатита В (HBsAg). Выявлена неравномерность встречаемости HBsAg в различных климато-географических зонах республики: в арктической части территории зарегистрированы наиболее высокие показатели - от 7 до 14% (преимущественно представлены малочисленными народностями), в центральной и вилюйской группах районов - от 2,1 до 9 и от 4,7 до 9,2% случаев соответственно.

Также показано, что на территории Якутии в структуре циркулирующих генотипов ВГВ обнаружены три варианта – А (44%), С (12%) и D (44%). Выявлено значительное генетическое многообразие вирусов гепатита В, особенно изолятов, принадлежащих к генотипам ВГВ А и D. Обнаружены аминокислотные замены, обуславливающие способность ВГВ к «диагностическому» ускользанию.

Литература

1. Субтипы HBsAg в образцах крови доноров Центрального федерального округа (ЦФО) России / И.Г.Нетесова [и др.] // «Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg)». – Москва, 2004. – С.128-129.
2. Correlation between anti-HBc titers and HBV DNA in blood units without detectable HBsAg / H. Okamoto [et al.] // Vox. Sang. - 1992. - 63. - 107-111.
3. Echevarria J.M. Hepatitis B virus genetic diversity / J.M. Echevarria, A. Avellon // J. Med. Virol. - 2006. - 78. - S36-S42.
4. Effect of variation in the common 'a' determinant on the antigenicity of hepatitis B surface antigen.// S.Seddigh-Tonekaboni [et al.] // J. Med. Virol. - 2000. - V.60. - P.113-121.
5. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals // B.Weber [et al.] J. Med. Virol. - 2001. - 64. - 312-319.
6. Hepatitis B virus is sensitive to changes in the cytosolic S loop of the envelope proteins / H. Löffler-Mary [et al.] // J. Virol. - 2000. - 270. - 358-367.
7. High genetic variability of the group-specific a-determinant of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum / K.M. Weinberger [et al.] // J. General Virol. - 2000. - 81. - 1165-1174.
8. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. / K.Yamamoto [et al.] // J. Virol. - 1994. - V.68. - p.2671-2676.
9. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus / W.F.Carman [et al.] // Lancet. - 1990. - V.336. - P.325-329.
10. Weber B. The diagnostic and clinical impact of the genetic variability of the S (surface) gene of hepatitis B virus / B. Weber // J. Lab. Med. - 2004. - V.28. - №1. - P.56-69.