ОБЗОРЫ

УДК 616.36-002-036.2:001.891(100+470+571)

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ G И TTV В МИРЕ И НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А. Базыкина^{1,2}, О.Е. Троценко¹, В.Б. Туркутюков², Л.А. Балахонцева¹,
В.О. Котова¹

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, г. Хабаровск

² ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток

Текущий обзор обобщает существующую научную информацию об эпидемиологии, молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов G (HPgV) и TTV, а также об их влиянии на течение ВИЧ-инфекции. Вирусные гепатиты G и TTV являются ubiquitous инфекциями. Существует множество работ, свидетельствующих о благоприятном воздействии вирусного гепатита G на качество и продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов. С другой стороны, TTV увеличивает риск развития гепатита у пациентов с иммуносупрессией, индуцированной ВИЧ. Несмотря на огромное количество работ, посвященных теме обзора, существует множество нерешенных вопросов касательно патогенеза и эпидемиологической характеристики пациентов, ко-инфицированных вирусами гепатита G, TTV и ВИЧ.

Ключевые слова: молекулярная эпидемиология, вирусный гепатит G (HPgV), TTV, ВИЧ

MOLECULAR-EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF VIRAL HEPATITIS G AND TTV IN THE WORLD AND ON THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION (REVIEW)

E.A. Bazykina^{1,2}, O.E. Trotsenko¹, V.B. Turkutukov²,
L.A. Balakhontseva¹, V.O. Kotova¹

¹FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Khabarovsk

²FSBEI HE Pacific state medical university, Vladivostok

This review summarizes our current understanding epidemiology, molecular epidemiology of HPgV and TTV as well as contribution of the mentioned viruses on the course of HIV infection. HPgV and TTV are ubiquitous infections. It is noted that HPgV benefits HIV-infected patients and improves their survival rate and quality of life. TTV on the other hand induces hepatitis in patients with immunodeficiency caused by HIV. Despite abundance of information regarding the topic of review there are several unsolved questions concerning influence of HPgV and TTV on pathogenesis and epidemiology of HIV infection.

Key words: molecular epidemiology, viral hepatitis G, HPgV, TTV, HIV

Введение

В последнее время особое внимание исследователей привлекает изучение влияния вирусных гепатитов на течение ВИЧ-инфекции, так как ученые зачастую получают противоречивые данные в случаях сочетанных инфекций.

Данный обзор посвящен проблеме ко-инфицирования пациентов с ВИЧ-инфекцией вирусными гепатитами G (GBV-C или HPgV) и TTV.

Целью обзора является суммирование последних научных сведений в области эпидемиологии и молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов G (GBV-C или HPgV) и TTV, а также сочетанных форм указанных вирусных гепатитов с ВИЧ-инфекцией.

Вирус гепатита G (GBV-C) или HPgV

Гепатотропный + РНК-вирус гепатита G (ВГГ, GBV-C, HPgV), как известно, реплицируется вне печени, по некоторым данным считается вирусом-сателлитом ВГС. Информацию подтверждают данные, полученные учеными из Индонезии о том, что лица, потребляющие внутривенные наркотические средства, были коинфицированы ВГГ (генотипы 3 и 6) и ВГС [9].

Геном ВГГ схож с геномом ВГС и относится к семейству Flaviviridae, роду Pegivirus. Сведения литературы указывают, что HPgV является древним вирусом, хорошо адаптированным к человеческому организму. Эндемичными регионами для HPgV считаются Папуа-Новая Гвинея, Центральная и Южная Африка, откуда вирус распространился по всему земному шару [2, 3, 11, 13, 21, 33].

Выделяют 7 генотипов ВГГ, обозначаемых арабскими цифрами от 1 до 7, первые два в свою очередь делятся на субтипы (1a, 1b, 2a, 2b) [9, 13, 19, 39]. Наиболее распространенными являются 2 и 3 генотипы [19]. Такое генетическое разнообразие свидетельствует о довольно быстром распространении вируса по земному шару. Необходимо отметить, что изложенная высокая вариабельность среди геновариантов, скорее всего, возникла благодаря способности вируса к созданию рекомбинантных форм, что подтверждается высокой генетической сходностью некоторых генотипов [19, 39].

Основными путями передачи вируса являются парентеральный, половой, а также вертикальный - от матери ребенку [13, 19, 39].

ВГС и HPgV являются уникальными РНК-содержащими вирусами, способными приводить к хроническому течению заболевания [13]. Несмотря на то, что HPgV исторически считается гепатотропным вирусом, последние работы в этой области не смогли подтвердить его патогенность для клеток печени [13, 19]. Многим исследователям не удалось выделить вирус из тканей печени пациентов, инфицированных вирусом. При этом HPgV у моноинфицированных пациентов обнаруживался в селезенке, натуральных киллерах, В- и Т-лимфоцитах, костном мозге, клетках-предшественниках лимфопоэза т.е. в тканях лимфо-миелоидного комплекса. Кроме того, существуют работы, свидетельствующие об отсутствии снижения вирусной нагрузки HPgV после трансплантации печени. Однако необходимо отметить, что HPgV можно обнаружить в тканях печени при возникновении коинфицирования пациентов ВГС [13].

На данный момент не существует достоверных данных, свидетельствующих о явной патогенности HPgV. Вирус приводит к снижению иммунной активации организма человека, за счет уменьшения хемокиновых рецепторов на поверхности иммунных клеток, что проявляется снижением провоспалительной активности иммунной системы. Этот факт может свидетельствовать в пользу данных о повышенном риске возникновения неходжкинской лимфомы у инфицированных HPgV пациентов [13, 19].

С другой стороны, данная особенность приводит к снижению прогрессирования ВИЧ-инфекции, так как рецепторами для проникновения ВИЧ в клетки иммунной системы человека являются CXCR 4 и CCR 5, продукция которых снижается при HPgV-инфекции за счет влияния неструктурного фосфопротеина вируса NS5A [13, 19].

Кроме того, оболочечный белок E2 HPgV, присоединяясь к части gp 41 фузионного пептида (пептида слияния) ВИЧ, изменяет его конформационную структуру, что еще больше снижает возможность ВИЧ проникать в клетки организма [19].

Известно, что *in vitro* HPgV увеличивает концентрацию хемокина RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted - хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации), который связывается с CCR 5 рецепторами CD 4 лимфоцитов, являющимися одними из ко-рецепторов, используемых ВИЧ для проникновения в иммунокомпетентные клетки человека [11, 13, 21, 28, 33]. Однако ученые из Венесуэлы выявили, что *in vivo* уровни хемокинов группы RANTES, а также фактора некроза опухоли альфа в сыворотке крови не только не увеличиваются, но и уменьшаются. Воздействие данных изменений в продукции цитокинов на течение ВИЧ-инфекции неоднозначно и требует дальнейших исследований. Однако нельзя исключить влияния этих изменений на более благоприятный прогноз среди пациентов, ко-инфицированных HPgV и ВИЧ [34].

Вышеперечисленное взаимодействие HPgV и ВИЧ ведет к уменьшению пула клеток, которые ВИЧ может инфицировать, что способствует более длительному сохранению популяции здоровых иммунных клеток, в частности CD 4 лимфоцитов, и, соответственно, замедляет наступление стадии СПИДа у ВИЧ-инфицированных пациентов [31, 35, 39]. Встречаются случаи, когда у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ – ВГГ (HPgV) с течением времени вирусная нагрузка в отношении ВИЧ не может быть определена современными молекулярно-генетическими методами (<400 копий/мл), что рассматривается современными учеными как благоприятный прогностический фактор [17, 34]. Также существуют исследования, свидетельствующие об уменьшении вероятности передачи ВИЧ-инфекции от матери детям, инфицированным HPgV [9].

При этом, опубликованы работы, указывающие на благоприятное влияние вируса не только на течение ВИЧ инфекции, но и хронических вирусных гепатитов. Показано, что среди пациентов, инфицированных ВГС и НРgV с компенсированным и декомпенсированным циррозом, наблюдалось более благоприятное течение инфекции, проявляющееся снижением тяжести поражения печени [9].

Превалентность данного вируса в мире, как и любого другого возбудителя вирусного гепатита, неоднородна. Распространение вируса НРgV среди доноров крови варьирует от 1-5% в развитых до 20% в развивающихся странах [6,13]. Однако серологическое исследование показало, что распространение антител к гликопротеину Е2, которые свидетельствуют о перенесенной в прошлом инфекции, выявило их наличие у 12-20% здоровых доноров, проживающих в развитых странах [13]. Согласно результатам, полученным при исследовании инфицированности НРgV заготавливаемой крови в высоко развитых странах, например, США, данный показатель достигает 18-20%. Для плазмы эти цифры оказались еще выше – 33-84% [34]. В Англии сложилась еще более неблагоприятная ситуация – существует информация о том, что антигемофильная плазма в этой стране содержит антитела к НРgV в 94-100% случаев [34].

Необходимо отметить, что распространенность инфицирования НРgV среди пациентов, проходящих курсы гемодиализа выше, чем у пациентов с заболеваниями печени [9]. Более того, сопоставление показателей распространения НРgV среди здоровых доноров и пациентов, инфицированных ВГВ и ВГС, не выявило достоверных отличий. Процент инфицированности в обследуемых группах населения составлял в среднем 4% [6]. Однако отмечена высокая превалентность НРgV (до 25%) среди пациентов с криптогенным (неизвестного происхождения) поражением печени [6]. Распространенность НРgV-инфекции среди лиц, потребляющих инъекционные наркотические средства, варьирует от 56% до 95% [9]. У гомосексуалов и проституток РНК ВГГ встречается соответственно в 13,4%-63% и 13,9%-24,5% случаев. Считается, что передача ВГГ после сексуального контакта происходит в 21% случаев [33, 40].

При этом, среди ВИЧ-инфицированных лиц эти цифры варьируют в зависимости от региона и страны. Для стран Юго-Восточной Азии инфицированность НРgV составляет от 10 - 37% в Сингапуре и Китае [39] до 81,3 - 93,5% в Индонезии [9, 25]. Относительно благоприятная ситуация складывается на территории Южной Америки. В Венесуэле распространение НРgV среди ВИЧ-инфицированных равно 26%, что более чем в 2 раза превышает показатель среди первичных доноров – 11% [11]. На территории Северной Америки и Европы превалентность НРgV среди ВИЧ-инфицированных лиц составляет 21,5% (США) и 29,9% (Франция) [31,35]. На территории Российской Федерации более четверти (26,2%) ВИЧ-инфицированных лиц, имеют ВГГ-инфекцию [17].

Что касается молекулярной эпидемиологии НРgV, то для Африканского континента наиболее характерным является 1 генотип, истоками которого считаются Западная и Центральная Африка. Причем генотип 1 представлен в данных территориях двумя субтипами 1а и 1b. На территории южной части Африки распространен 5 генотип, в Европе и США – 2 (2а и 2b) генотип [33], в Азиатском регионе распространен 3 генотип. Дальнейшие исследования выявили, что во Вьетнаме и Мьянме доминирует 4 генотип, Индонезии – 2, 3 и 6 [9, 25]. Недавно выявленный генотип 7 был идентифицирован в провинции Юннан Китая [9,25,39]. Генотип 2 (2а) доминирует в России [17], Казахстане, Киргизстане и Туркменистане. [19, 33]. При этом, среди лиц, моноинфицированных НРgV либо коинфицированных ВИЧ – НРgV, не было выявлено различий в распределении генотипов на территории различных стран [9,25,39].

Гепатит ТТV

Возбудитель гепатита ТТV (torque teno virus) является ДНК-содержащим одноплетчатным вирусом, впервые выделенным в Японии в 1997 году от пациента с посттрансфузионным острым гепатитом, который не удалось отнести ни к одному из известных на тот момент гепатотропных вирусов [18,32]. Название вируса происходит от латинского torque – ожерелье и teno – тонкий [23]. При этом, официальное отнесение вируса к отдельному роду *Altenovirus* произошло относительно недавно – в 2005 году [18, 23].

Заболевание, вызванное ТТV, ассоциируется с поражением печени и дыхательной системы, провоцирует возникновение опухолей гемопоэтической системы и аутоиммунных заболеваний. Однако среди ученых до сих пор не сложилось однозначного мнения о том, является ли данный вирус патогенным или условно-патогенным для человека [3,15,15, 18,21,24,27,36]. Дело в том, что при проведении цитологической гибридизации в клетках, пораженных вирусом, не было отмечено существенных цитопатических (повреждающих клетки) эффектов, характерных для патогенных гепатотропных вирусов, например, вирусов гепатита В и С [18,32]. Однако известно, что у пациентов с гемофилией, апластической анемией, талассемией при инфицировании ТТV выявлены более высокие показатели сывороточных трансаминаз, что характерно для поражения клеток печени [32].

Основным путем передачи вируса ТТV считается парентеральный, однако существуют данные о возможности фекально-орального и полового путей заражения, что может быть обусловлено секрецией вируса слизистыми оболочками, а также выделением вируса с желчью и фекалиями инфицированных пациентов [3,15,18,27,30,32]. К факторам риска, повышающим вероятность заражения

TTV, относят переливание крови, проведение гемодиализа, употребление внутривенных наркотиков, что характерно для инфекций, передающихся парентеральным путем [5,7,19].

TTV относят к вирусам с высокой вариабельностью генома. В соответствии с последними литературными данными выделяют 7 геногрупп вируса, разделяющихся на множество субтипов (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 3a, 3c и др.) [2, 15, 27, 30]. В Азиатских странах наиболее распространен генотип 7 [24], на Ближнем Востоке доминирует третья геногруппа (65,5%), в меньшей степени распространены 5 (24%), 2 (5,8%) и 1 (4,7%) геногруппы [7]. Для Южной Америки характерны в порядке убывания 1, 2 и 3 геногруппы [13, 15]. Для Европейских стран (Венгрия) свойственно преобладание 3 геногруппы [23].

Необходимо отметить, что эффективность определения геногруппы данного вируса напрямую зависит от участка генома, выбранного для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего секвенирования [14,23]. Так, применяемое секвенирование данного вируса по участку N 22 не позволяет достоверно определить наличие вируса в биологическом материале, что ведет к значительному снижению постановки правильного диагноза [24,23,37]. Так, авторы из Тайваня проводили альтернативное секвенирование вируса по участку генома ORF 1 (open reading frame – открытая рамка считывания), что дало возможность выделить новую, ранее не известную геногруппу 7. Выбранный подход также повысил эффективность определения вируса среди населения почти в 9 раз – с 11% до 95% [23].

Гепатит, вызванный TTV, является убиквитарной инфекцией, т.е. встречающейся повсеместно в мире. В последние годы существуют сведения о крайне высокой превалентности (распространенности) вируса как среди так называемых групп риска, так и у «здорового населения». При этом у одного человека возможно персистенция не только различных субтипов определенного геноварианта вируса, но и различных геновариантов [23].

Однако распространение вируса в мире является неравномерным. Так, распространенность вируса среди аборигенного населения Тайваня по данным исследования, проведенного в 2016 году, достигает 95% [23], что согласуется с отдельными данными, полученными при изучении инфицированности доноров крови на территории Российской Федерации, где уровни превалентности TTV достигали 94% [18, 38]. При этом исследования, проведенные под руководством профессора М.И. Михайлова на 8 различных территориях Российской Федерации, выявили вирус у 45-55% первичных доноров. Среди носителей ВГС и ВГВ показатели оказались аналогичными и составляли 58% [1, 5, 25].

Получены интересные данные о том, что у пациентов, регулярно проходящих курсы гемодиализа, инфицированность ТТ вирусом значительно ниже и варьирует от 2,5% до 9,3% на территории Франции и Ирана до 43-65% в Саудовской Аравии, Испании, Японии и Египте. [18, 32]. При этом, сведения, представленные учеными из Бразилии и Японии, опровергают возможность передачи вируса TTV вследствие проведения курсов гемодиализа. Более того, в Японии в процессе длительных курсов гемодиализа было отмечено снижение уровня инфицированности вирусом [18].

Однако ученые из Саудовской Аравии, Тайваня и Италии, наоборот, подтверждают высокий риск передачи TTV у пациентов, проходящих гемодиализ [18].

В странах Ближнего Востока инфицированность населения варьирует. Например, на территории Катара не было выявлено достоверной разницы в заболеваемости TTV между здоровыми донорами и пациентами с ВГС и ВГВ. Вирус был выделен более чем в 80% случаев во всех группах обследованных [6]. У лиц из Саудовской Аравии, употребляющих инъекционные наркотики, TTV выявлялся в 51%, из них у 24% была найдена микст-инфекция ВГС-TTV, в 7% - ВГВ-TTV [9]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, инфицированность TTV составила 42,9%, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе, причем первая геногруппа оказалась доминантной [19]. При этом, у ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих на территории Ирана, ТТ вирус, выявлялся почти в 2 раза чаще (64%), чем среди первичных доноров (34%) [32].

Исследования, проведенные в Латинской Америке, в частности, в Бразилии, также выявили широкое распространение вируса в популяции. ДНК определялась в 11,9%-50,5% случаев среди первичных доноров крови в зависимости от метода, выбранного для секвенирования образцов. [14]. Однако по данным других ученых, изучавших распространенность TTV среди ВИЧ-инфицированных пациентов, инцидентность составила от 12,5% до 21% (Бразилия) [8, 29] и 79% (Уругвай) [12] среди ВИЧ-положительных лиц [8, 29].

В Европейских странах инфицирование ВИЧ-положительных лиц TTV еще выше, чем в Южной Америке, и составляет 84,2% для Испании, что достоверно превысило показатели в контрольной группе обследованных (63%) [19].

На территории Ирана также была выявлена более высокая превалентность TTV у ВИЧ-инфицированных пациентов с установленным парентеральным путем заражения ВИЧ по сравнению с контрольной группой. В данной группе пациентов TTV встречался в 2 раза чаще по сравнению с донорами крови (64% против 34%). При этом, авторы отмечают повышенный риск развития гепатита у данной категории пациентов [32].

Вышеприведенные разночтения, возможно, связаны с различными путями передачи TTV-инфекции (фекально-оральным и парентеральным), что обуславливает высокий процент выявления вируса как у условно-здорового населения, так и у лиц, подверженных риску заражения гематоген-

ными инфекциями. [18, 32]. Кроме того, расхождения данных при определении ТТV в биологических жидкостях человека могут возникать вследствие использования различных участков генома вируса при проведении ПЦР [14,23].

Заключение

В результате проведенного анализа данных литературы необходимо отметить, что влияние вирусов гепатита G и ТТV на течение ВИЧ-инфекции является недостаточно изученным.

Так, вирус гепатита G улучшает продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов вследствие возникающих сложных взаимодействий *in vivo*. Однако, вследствие отсутствия экспериментальной животной модели для проведения исследований, а также невозможности размножения вируса на известных клеточных культурах, отсутствует достаточная информация о жизненном цикле вируса. В связи с этим возникают сложности в понимании патогенеза заболевания, а также механизма взаимодействия иммунной и гуморальной систем организма при возникновении ко-инфекции.

Вирус ТТV, напротив, приводит к ухудшению состояния ВИЧ-инфицированных пациентов. Возникает усугубление как имеющейся патологии печени, так и риск возникновения гепатита *de novo*. Неоднозначной оказалась и эпидемиологическая характеристика вируса. Проблема заключается в отсутствии стандартов при использовании праймеров для выявления вируса, что приводит к большим различиям показателей превалентности вируса в одной и той же испытуемой группе.

Вышеперечисленное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения влияния данных вирусов на состояние организма пациентов, инфицированных ВИЧ.

Литература

1. Кюрегян К. К. Эпидемиологические аспекты распространения ТТ-вируса: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 2001. — 28 с.
2. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Москва: ГЭОТАР-Мед, 2004. - 717 с.
3. Михайлов М.И., К.К. Кюрегян. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. - М.: Издательство Икар, 2013. - 336 с.
4. Слепцов А. П. Вирусный гепатит в Якутии // Сибирский медицинский журнал. - 2007. - №2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/virusnyy-gepatit-v-yakutii> (дата обращения: 12.09.2016).
5. Чередниченко Т.В., Филипова Е.А. ТТ-вирусная инфекция // Детские инфекции. - 2008. - Том 7. - № 3. - С.43-48.
6. AbuOdeh R., Al-Mawlawi N., Al-Qahtani A.A., Bohol M.F., Al-Ahdal M.N., Hasan H.A., AbuOdeh L., Nasrallah G.K. Detection and genotyping of torque teno virus (TTV) in healthy blood donors and patients infected with HBV or HCV in Qatar // J Med Virol. – 2015. – № 87 (7). - P.1184-1191
7. Alhethel A., El-Hazmi M.M. Hepatitis G virus in Saudi blood donors and chronic hepatitis B and C patients // J Infect Dev Ctries. – 2014. – № 8 (1). – P. 110-115.
8. Alves-Sousa V.K., Komninakis S.C., Baggio-Zappia G.L., Barbosa A.J., Mantovani N.P., Diaz R.S., Abrão P.,Lanzara G.A., Granato C.F. Short communication: Evaluation of GB virus C/hepatitis G viral load among HIV type 1-coinfected patients in São Paulo, Brazil // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2012. - № 28 (10). - P. 1301-1304.
9. Alzahrani A.J., Dela Cruz D.M., Obeid O.E., Bukhari H.A., Al-Qahtani A.A., Al-Ahdal M.N. Molecular detection of hepatitis B, hepatitis C, and torque teno viruses in drug users in Saudi Arabia // J Med Virol. – 2009. - № 81 (8). - P. 1343-1347.
10. Anggorowati N., Yano Y., Subronto Y.W., Utsumi T., Heriyanto D.S., Mulya D.P., Rinonce H.T., Widasari D.I.,Lusida M.I., Soetjpto, Hayashi Y. GB virus C infection in Indonesian HIV-positive patients // Microbiol Immunol. – 2013. - № 57 (4). - P. 298-308.
11. [Berzsenyi M.D.](#), [Bowden D.S.](#), [Kelly H.A.](#), [Watson K.M.](#), [Miich A.M.](#), [Hammond R.A.](#), [Crowe S.M.](#), [Roberts S.K.](#) Reduction in hepatitis C-related liver disease associated with GB virus C in human immunodeficiency virus coinfection // [Gastroenterology](#). – 2007. - № 133 (6). - P. 1821-1830.
12. Cancela F., Ramos N., Mirazo S., Mainardi V., Gerona S., Arbiza J. Detection and molecular characterization of Torque Teno Virus (TTV) in Uruguay // Infect Genet Evol. – 2016. - № 44. - P. 501-506.
13. [Chivero E.T.](#), [Stapleton J.T.](#) Tropism of human pegivirus (formerly known as GB virus C/hepatitis G virus) and host immunomodulation: insights into a highly successful viral infection // [J Gen Virol.](#) – 2015. - № 96 (Pt 7). - P. 1521-1532.
14. de Castro Amarante M.F., Kashima S., Covas D.T. TT virus (TTV) genotyping in blood donors and multiple transfused patients in Brazil // Virus Genes. – 2007. - № 35 (3). - P. 503-509.
15. Dencs, A., Hettmann, A., Szomor, K.N. et al. Prevalence and genotyping of group 3 torque teno viruses detected in health care workers in Hungary //Virus Genes. – 2009. – № 39 (1). – P. 39-45.
16. [de Villiers E.-M.](#), [Borkosky S.S.](#), [Kimmel R.](#), [Gunst K.](#), and [Fei J.-W.](#) The Diversity of Torque Teno Viruses: *In Vitro* Replication Leads to the Formation of Additional Replication-Competent Subviral Molecules // [J Virol.](#) – 2011. - № 85 (14). - P. 7284–7295.

17. Dmitriev P.N., Tsikina M.N., Moiseeva A.V., Serkov I.L., Pronin A.I., Popova O.E., Isaeva O.V., Kiu-regian K.K., Mikhaïlov M.I.. GBV-C infection in HIV-infected patients in the Russian Federation // *Vopr Virusol.* – 2010. - № 55 (1). - P. 23-26.
18. El-Taher S.M., Fouad N.A., Fouad M.A., Mahedy A.W., Elnazi A.K. Transfusion-transmitted virus infection in hemodialysis patients in Arar, Saudi Arabia: Prevalence, predictors and genotyping // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* - 2015. – № 26 (6). – P. 1215-1222.
19. García-Álvarez M., Berenguer J., Alvarez E., Guzmán-Fulgencio M., Cosín J., Miralles P., Catalán P., López J.C., Rodríguez J.M., Micheloud D., Muñoz-Fernández M.A., Resino S. (TTMV) with liver disease among patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2013. - № 32 (2). - P. 289-297.
20. [Ghai R.R.](#), [Sibley S.D.](#), [Lauck M.](#), [Dinis J.M.](#), [Bailey A.L.](#), [Chapman C.A.](#), [Omeja P.](#), [Friedrich T.C.](#), [O'Connor D.H.](#), [Goldberg T.L.](#) Deep sequencing identifies two genotypes and high viral genetic diversity of human pegivirus (GB virus C) in rural Ugandan patients // *J Gen Virol.* – 2013. - № 94 (Pt 12). - P. 2670-2678.
21. [Giret M.T.](#), [Kallas E.G.](#) GBV-C: state of the art and future prospects // *Curr HIV/AIDS Rep.* – 2012. - № 9 (1). - P. 26-33.
22. Hino S., Miyata H. Torque teno virus (TTV): current status // *Rev Med Virol.* – 2007. - № 17 (1). - P. 45-57.
23. Hsiao K.L., Wang L.Y., Lin C.L., Liu H.F. New Phylogenetic Groups of Torque Teno Virus Identified in Eastern Taiwan Indigenes // *PLoS One.* – 2016. – № 11 (2). – P. 1-10.
24. Irshad M., Joshi Y.K., Sharma Y., and Dhar I. Transfusion transmitted virus: A review on its molecular characteristics and role in medicine // *World J Gastroenterol.* – 2006. - № 12 (32). - P. 5122–5134.
25. Lee C.K., Tang J.W., Chiu L., Loh T.P., Olszyna D., Chew N., Archuleta S., Koay E.S. Epidemiology of GB virus type C among patients infected with HIV in Singapore // *J Med Virol.* – 2014. - № 86 (5). - P. 737-744.
26. Kiourequian K. K. et al. Frequency of detection of TTV DNA in patients on maintenance hemodialysis // *Abstracts of Falk symposium № 14. Immunology and liver.* Oct. 20—21. - 1999. - P. 124.
27. [Liweñ I.](#), [Januszkiewicz-Lewandowska D.](#), [Nowak J.](#) TT virus-characteristics, occurrence and routes of transmission // *Przeql Epidemiol.* – 2002. - № 56 (1). – P. 91-99.
28. [Mohr E.L.](#), [Stapleton J.T.](#) GB virus type C interactions with HIV: the role of envelope glycoproteins // *J Viral Hepat.* – 2009. - № 16 (11). - P. 757-768.
29. Nasser T.F., Brajão de Oliveira K., Reiche E.M., Amarante M.K., Pelegrinelli Fungaro M.H., Watanabe M.A. Detection of TT virus in HIV-1 exposed but uninfected individuals and in HIV-1 infected patients and its influence on CD4+ lymphocytes and viral load//*Microb Pathog.*–2009.-№ 47(1). -P.33-37.
30. Pinho-Nascimento C.A., Leite J.P., Niel C., Diniz-Mendes L. Torque teno virus in fecal samples of patients with gastroenteritis: prevalence, genogroups distribution, and viral load // *J Med Virol.* – 2011. – № 83 (6). - P. 1107-11.
31. Piroth L., Carrat F., Larrat S., Goderel I., Martha B., Payan C., Lunel-Fabiani F., Bani-Sadr F., Peronne C., Cacoub P., Pol S., Morand P. Prevalence and impact of GBV-C, SEN-V and HBV occult infections in HIV-HCV co-infected patients on HCV therapy // *J Hepatol.*–2008.– № 49(6). – P. 892-898.
32. [Pirouzi A.](#), [Bahmani M.](#), [Feizabadi M.M.](#), [Afkari R.](#) Molecular characterization of Torque teno virus and SEN virus co-infection with HIV in patients from Southern Iran // *Rev Soc Bras Med Trop.* – 2014. – № 47 (3). - P. 275-279.
33. [Reshetnyak V.I.](#), [Karlovich T.I.](#), and [Ilchenko L.U.](#) Hepatitis G virus // *World J Gastroenterol.* – 2008. – № 14 (30). – P. 4725–4734.
34. [Rodríguez A.K.](#), [Garzaro D.J.](#), [Loureiro C.L.](#), [Gutiérrez C.R.](#), [Ameli G.](#), [Jaspe R.C.](#), [Porto L.](#), [Monsalve E.](#), [Pozada Á.](#), [Vázquez L.](#), [Quiñones-Mateu M.E.](#), [Pujol F.H.](#), [Rangel H.R.](#) HIV-1 and GBV-C co-infection in Venezuela // *J Infect Dev Ctries.* – 2014. - № 8 (7). – P. 863-868.
35. Sahni H., Kirkwood K, Kyriakides T.C., Stapleton J., Brown S.T., Holodniy M. GBV-C viremia and clinical events in advanced HIV infection // *J Med Virol.* – 2014.- № 86 (3). – P. 426-32.
36. Spandole S., Cimponeriu D., Berca L.M., Mihăescu G. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects // *Arch Virol.* – 2015. - №160 (4). - P.893-908.
37. Urwijitaroon Y., Barusrux S., Chunlertlith K., Mairiang P., Yoshimura H. Torquetenovirus infection among northeastern Thai blood donors // *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* – 2007. - № 38 (4). – P. 686-689.
38. Vasilyev E. V., Trofimov D. Y., Tonevitsky A. G., Ilinsky V. V., Korostin D. O., & Rebrikov D. V. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population // *Virology Journal.* – 2009. - № 6. – P. 134.
39. Wu H., Padhi A., Xu J., Gong X., Tien P. Intra-host diversity and emergence of unique GBV-C viral lineages in HIV infected subjects in central China // *PLoS One.* – 2012. - № 7 (11). – P. 1-11.

40. Yeo A.E., Matsumoto A., Shih J.W., Alter H.J., Goedert J.J. Prevalence of hepatitis G virus in patients with hemophilia and their steady female sexual partners // Sex Transm Dis. – 2000. - № 27 (3). – P. 178-182.

Сведения об авторах:

Базыкина Елена Анатольевна, ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, г. Хабаровск, младший научный сотрудник; ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Владивосток, г. Владивосток, аспирант кафедры «эпидемиология и военная эпидемиология», тел.: 4212-46-18-54.