



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.36-002.2-022:578.891:577.21

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СЕКВЕНИРОВАНИЮ ВИРУСА ГЕПАТИТА ДЕЛЬТА И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ



Казакова Евгения Ивановна

PhD, заведующая отделом секвенирования генома вируса и человека,
НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, г.Ташкент, Узбекистан

E-mail: kazakova.evg@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1265-7299>

Тел.: +99871 231 18 50



Ибадуллаева Наргиз Сапиевна

Д.м.н., ученый секретарь, НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ,
г.Ташкент, Узбекистан

E-mail: drnargizis@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>

Тел.: +99871 231 18 50

Аннотация. В статье представлен обзор современных методов молекулярно-генетического анализа вируса гепатита дельта (HDV) с акцентом на технологии секвенирования. Рассматриваются классическое секвенирование по Сэнгеру и высокопроизводительные методы нового поколения (NGS), включая платформы Illumina и Oxford Nanopore Technologies. Показано, что NGS обеспечивает высокую чувствительность и позволяет выявлять минорные варианты вирусного генома, что имеет важное значение для изучения квазивидной структуры и генетической вариабельности HDV. Представлены результаты анализа международных исследований, демонстрирующих эффективность NGS для генотипирования, филогенетического анализа и молекулярно-эпидемиологического мониторинга. Обсуждаются преимущества и ограничения различных технологий секвенирования, а также перспективы их применения в диагностике и научных исследованиях. Подчеркивается значимость интеграции геномных данных для совершенствования подходов к диагностике и лечению HDV-инфекции.

Ключевые слова: Вирус гепатита дельта, секвенирование, генотипирование, NGS.

GEPATIT D VIRUSINI SEKVENIRASHNING TEXNOLOGIK YONDASHUVLARI VA ULARNING DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Kazakova Y.I., Ibadullaeva N.S.

Epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti. Toshkent sh., O'zbekiston



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Annotatsiya. Maqolada gepatit delta virusining (HDV) molekulyar-genetik tahlil usullari, xususan sekvenirlash texnologiyalari keltirilgan. Klassik Sanger sekvenirlash usuli va yangi avlod yuqori samarali sekvenirlash (NGS) texnologiyalari, jumladan Illumina va Oxford Nanopore platformalari taqqoslangan. NGS yuqori sezuvchanlikka ega bo'lib, virus genomining kam uchraydigan variantlarini aniqlash imkonini beradi, bu esa HDV ning genetik xilma-xilligini va kvasiturlarini o'rganishda muhim ahamiyatga ega. Xalqaro tadqiqotlar natijalari asosida NGS ning genotiplash, filogenetik tahlil va molekulyar epidemiologik monitoringdagi samaradorligi ko'rsatilgan. Turli sekvenirlash texnologiyalarining afzalliklari va cheklovlari muhokama qilinadi hamda ularning tashxisot va ilmiy tadqiqotlardagi istiqbollari yoritilgan. HDV infeksiyasini aniqlash va davolashni takomillashtirishda genom ma'lumotlarini integratsiya qilish muhimligi ta'kidlangan.

Kalit so'zlar: gepatit delta virusi, sekvenslash, genotiplash, NGS.

TECHNOLOGICAL APPROACHES TO SEQUENCING OF THE HEPATITIS D VIRUS AND THEIR DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE

Kazakova E.I., Ibadullaeva N.S.

Research Institute of Virology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical
Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. This article provides an overview of modern molecular genetic approaches for the analysis of hepatitis delta virus (HDV), with a focus on sequencing technologies. Classical Sanger sequencing and next-generation sequencing (NGS) methods, including Illumina and Oxford Nanopore platforms, are discussed. NGS demonstrates high analytical sensitivity and enables the detection of minor viral variants, which is essential for studying HDV quasispecies and genetic diversity. The review summarizes findings from international studies highlighting the effectiveness of NGS in genotyping, phylogenetic analysis, and molecular epidemiological surveillance. The advantages and limitations of different sequencing technologies are considered, along with their potential applications in diagnostics and research. The importance of integrating genomic data to improve diagnostic and therapeutic strategies for HDV infection is emphasized.

Key words: hepatitis delta virus, sequencing, genotyping, NGS.

Введение

Вирус гепатита дельта (HDV) представляет собой дефектный РНК-вирус, репликация которого возможна только в присутствии вируса гепатита В [1]. Несмотря на небольшой размер генома (~1,7 кб), HDV-инфекция ассоциирована с тяжелым течением хронического гепатита и высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Кольцевая одноцепочечная РНК вируса характеризуется выраженной генетической гетерогенностью и высокой частотой мутационных изменений, что может затруднять молекулярную диагностику и генотипирование.

Для изучения молекулярной структуры вируса применяются различные подходы секвенирования, включая метод Сэнгера и технологии высокопроизводительного секвенирования нового поколения NGS [2]. Метод Сэнгера отличается высокой точностью



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

определения нуклеотидных последовательностей, однако ограничен низкой пропускной способностью и недостаточно эффективен при анализе смешанных вирусных популяций. Напротив, методы массового параллельного секвенирования обеспечивают высокую аналитическую чувствительность и позволяют выявлять низкочастотные варианты вирусного генома.

Особое внимание уделяется сравнению платформ секвенирования Illumina и Oxford Nanopore Technologies (ONT). Платформы Illumina характеризуются высокой точностью чтения, но могут испытывать ограничения при анализе участков генома со сложной вторичной структурой. Технологии ONT позволяют получать более протяжённые последовательности вирусного генома и упрощают сборку кольцевых РНК-структур, однако требуют дополнительной биоинформатической коррекции ошибок. Современные модификации химии секвенирования позволяют частично минимизировать данный недостаток.

Несмотря на развитие молекулярно-генетических методов, данные о молекулярной эпидемиологии HDV в ряде регионов остаются ограниченными. Появление новых противовирусных препаратов, включая ингибиторы проникновения вируса, требует дальнейшего анализа генетического разнообразия вируса для оценки терапевтической эффективности и разработки персонализированных диагностических подходов.

Анализ литературы и методология

В данной работе проведён обзор современных технологий секвенирования, применяемых для анализа генома HDV. Основное внимание уделялось сравнительной характеристике методов молекулярно-генетической диагностики и их диагностической эффективности при выявлении генетической вариативности HDV. Анализ проводился на основании научных публикаций, содержащих результаты применения методов секвенирования, включая классическое секвенирование по Сэнгеру, а также технологии высокопроизводительного секвенирования нового поколения.

Поиск научных публикаций проводился в базе PubMed с использованием ключевых слов: HDV, NGS, sequencing, genome structure, genotyping. В обзор включались оригинальные исследования, посвящённые анализу генетической вариативности вируса и применению молекулярных методов генотипирования. Рассматривались работы, опубликованные за последние 10 лет, что связано с быстрым развитием технологий высокопроизводительного секвенирования. Из обзора исключались: исследования, не содержащие данных о молекулярно-генетическом анализе вируса; публикации, посвящённые исключительно клиническим аспектам без описания методов секвенирования. Всего было проанализировано 7 исследований из 5 стран (Бразилия, Вьетнам, Испания, Китай, Франция).

Результаты

В последние годы технологии молекулярного секвенирования стали ключевым инструментом изучения генетической вариативности вируса гепатита дельта. Классическое секвенирование по Сэнгеру в современных исследованиях применяется достаточно редко - преимущественно для валидации ампликонов и подтверждения результатов высокопроизводительного секвенирования, поскольку метод характеризуется высокой



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

точностью чтения, но ограниченной диагностической чувствительностью при анализе вирусных популяций с выраженной генетической гетерогенностью.

В работе Nguyen et al. (Вьетнам, 2017) была исследована распространённость и генотипическое разнообразие HDV среди HBsAg-положительных пациентов. Для выявления HDV использовали высокочувствительную методику RT-PCR с последующим прямым секвенированием продуктов амплификации. Для генотипирования HDV амплифицировали консервативные участки генома вируса, включая область гена HDAg, после чего проводили секвенирование ампликонов с использованием автоматического генетического анализатора ABI 3500 и циклического секвенирования с BigDye Terminator. Полученные нуклеотидные последовательности подвергались выравниванию и филогенетическому анализу для определения генотипов HDV. Было показано, что в исследуемой популяции HDV встречался у 10% пациентов, при этом доминировал генотип HDV-2 (80%), тогда как HDV-1 выявлялся значительно реже (20%) [3].

Технологии секвенирования нового поколения NGS активно применяются для анализа генетической структуры HDV. Так, в исследовании, проведённом во Франции в 2021 году с использованием платформы Illumina MiSeq, была предложена и валидирована методика количественного определения редактирования РНК HDV с использованием NGS на платформе Illumina MiSeq. Методика основана на амплификации участка антигеномной РНК HDV, содержащего сайт редактирования стоп-кодона UAG, с последующим массовым параллельным секвенированием ампликонов и биоинформатической обработкой полученных последовательностей. Для анализа больших массивов данных была разработана специализированная программная платформа, позволяющая с высокой точностью различать отредактированные и неотредактированные варианты вирусного генома и количественно оценивать частоту редактирования РНК. Использование NGS с высокой глубиной покрытия и строгим контролем качества прочтений (Phred score ≥ 30) позволило выявлять минорные варианты вирусной популяции с частотой до 1%. Полученные данные показали, что уровень редактирования РНК HDV варьирует в зависимости от генотипа вируса (HDV-1–HDV-8), что связано с различиями в вторичной структуре вирусной РНК в области сайта редактирования и влияет на эффективность синтеза большого и малого дельта-антигенов, а также на особенности репликационного цикла и патогенез инфекции [4].

В другой работе 2017 года из Испании была проведена количественная оценка отредактированных и неотредактированных геномов HDV с применением технологии NGS. Авторы анализировали амплифицированный фрагмент длиной 360 нуклеотидов (позиции 910–1270), включающий сайт РНК-редактирования в кодоне 196 HDaG. Результаты NGS сопоставляли с данными молекулярного клонирования и секвенирования по Сэнгеру; перекрывающиеся 95% доверительные интервалы подтвердили сопоставимость методов, при этом NGS продемонстрировал более высокую точность за счёт существенно большего числа прочтений (глубина секвенирования 11 208 для клинических образцов). Валидация на искусственных смесях клонов с заданными пропорциями вариантов (83 276 прочтений) показала высокую чувствительность и корректность количественной оценки. Дополнительный анализ нуклеотидных замен по всей исследуемой области выявил преобладание переходов над трансверсиями и доминирование замен G $\leftrightarrow$ A, что позволило



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

детально охарактеризовать структуру квазивиды HDV и подтвердить значимость NGS как инструмента для изучения механизмов вирусной персистенции и генетической variability [5].

В исследовании 2019 года, посвящённом молекулярной эпидемиологии HDV в Шанхае, Китай были проанализированы результаты секвенирования 225 HBsAg-позитивных пациентов с повышенными трансаминазами. Детекцию HDV-RNA проводили методом RT-nested PCR с амплификацией фрагмента гена delta (область L-HDAg), после чего полученные ампликоны секвенировали с использованием технологии NGS на платформе Illumina MiSeq с последующим филогенетическим анализом. HDV-инфекция была подтверждена у 4,9% пациентов, и все полученные последовательности относились к азиатскому кластеру генотипа HDV-2. У пациентов с коинфекцией HBV/HDV отмечались более низкие уровни HBV-DNA по сравнению с больными моноинфекцией HBV, что указывает на супрессивное влияние HDV на репликацию HBV, а также более высокие уровни АЛТ и АСТ, отражающие более выраженное поражение печени. Полученные результаты демонстрируют диагностическую и эпидемиологическую значимость применения NGS для генотипирования и молекулярного мониторинга HDV-инфекции [6].

В исследовании посвященном консервативности и изменчивости рибозимного участка генотипа 1 HDV проведённом в Испании в 2022 г. использовали NGS секвенирование. В исследование были включены пациенты с хронической HDV-инфекцией; для каждого анализировали два образца плазмы крови собранных с интервалом наблюдения в среднем 2,25 года. После экстракции вирусной РНК проводили денатурацию и обратную транскрипцию, затем трёхэтапную nested-PCR с амплификацией фрагмента, включающего рибозимный регион (nt 688–771), добавлением M13-хвостов и мультиплексных идентификаторов (MID) для последующей демультиплексии. Очищенные и нормализованные ампликоны объединяли в пул и секвенировали на платформе Illumina MiSeq. Биоинформатическая обработка включала жёсткую фильтрацию ридов (полная длина, корректное перекрытие пар, <10% несовпадений, контроль качества), демультиплексии и выделение уникальных гаплотипов для анализа квазивидов. Для оценки консервативности и variability рибозимного региона использовали множественное выравнивание гаплотипов с расчётом информационного содержания (information content) по скользящему окну, а также показатели генетической дистанции и индексы сложности квазивидов (Shannon, Gini-Simpson, нуклеотидное разнообразие, частота мутаций и др.). Результаты исследования показали, что рибозим в целом высококонсервативен (около 85% позиций полностью сохранены), при наличии гиперконсервативного участка (nt 715–745) и ограниченной variability преимущественно в домене Р4 (nt 739–769). Анализ не выявил значимых изменений квазивидной структуры во времени. Наиболее частые мутации (T23C, T69C и делеция С64) были дополнительно протестированы *in vitro* с использованием сайт-направленного мутагенеза в кДНК-клоне HDV и последующей количественной оценкой вирусной РНК, что позволило связать данные глубокого секвенирования с функциональными последствиями для вирусной репликации. Исследование важно для разработки новых терапевтических стратегий против HDV, поскольку современные методы лечения



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

ограничены по эффективности. Работа показывает, что рибозимный регион - перспективная цель для направленного подавления вирусной репликации [7].

Региональные исследования также подтверждают диагностическую значимость молекулярного секвенирования. В работе, проведённой в Бразилии в 2024 году, было выполнено полногеномное секвенирование изолятов HDV, полученных из различных географических регионов страны. Анализ выполнялся с использованием подходов высокопроизводительного секвенирования полного генома с последующим филогенетическим анализом последовательностей, что позволило охарактеризовать генетическое разнообразие циркулирующих штаммов. Было показано распространение как широко циркулирующих генотипов HDV, так и редких генетических вариантов, включая линии, ранее преимущественно описанные в африканских регионах, что свидетельствует о межконтинентальном распространении вирусных вариантов. Кроме того, в исследовании были впервые получены полные геномы редких генотипов HDV-5 и HDV-8 вне Африки, а также описан новый подгенотип HDV-8с. Полученные данные подтверждают высокую эффективность полногеномного секвенирования для молекулярно-эпидемиологического мониторинга HDV и демонстрируют важность геномного анализа для изучения путей распространения вируса, генетической эволюции и характеристики региональных особенностей циркулирующих вирусных популяций. В странах Юго-Восточной Азии также активно применяются молекулярные методы анализа HDV. Исследования, проведённые во Вьетнаме, показали доминирование генотипа HDV-1 среди пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В, что подтверждает необходимость использования молекулярного генотипирования для оценки распространённости вариантов вируса в эндемичных регионах [8].

Дальнейшее развитие технологий секвенирования связано с применением методов секвенирования с длинными чтениями. В работе Charre et al. (Франция, 2023) была разработана и валидирована методика полного геномного секвенирования HDV с использованием технологий длиннотительного секвенирования Oxford Nanopore Technologies (ONT). Метод основан на амплификации полного генома HDV в виде единого ~1.7 kb фрагмента с последующим секвенированием на платформе MinION и автоматизированным биоинформатическим анализом данных с помощью специально разработанного пайплайна VIRiONT. Использование длинных прочтений позволило преодолеть ограничения традиционных методов секвенирования, связанные с высокой структурной сложностью и вариабельностью вирусного генома, а также обеспечить анализ вирусных квазивидов на уровне отдельных молекул. В работе была продемонстрирована высокая глубина покрытия и точность генотипирования и субтипирования клинических образцов. Кроме того, было показано существование значительной вариабельности уровней редактирования РНК HDV (от 0% до 59%), а также идентифицирован новый субтип генотипа HDV-1. Применение ONT-секвенирования в сочетании с филогенетическим анализом, выравниванием последовательностей и вариант-вызовом позволило проводить детальную характеристику генетического разнообразия вируса, что имеет важное значение для изучения патогенеза, эпидемиологии и оценки эффективности противовирусной терапии [9].



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO‘YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Таким образом, современные технологии секвенирования обеспечивают высокую точность определения генетической структуры вируса, выявление редких вариантов и проведение молекулярного типирования, что существенно расширяет возможности лабораторной диагностики и эпидемиологического мониторинга HDV.

Обсуждение

Проведённый анализ демонстрирует существенные различия в диагностических и аналитических возможностях методов секвенирования, применяемых для изучения HDV, что напрямую влияет на интерпретацию получаемых данных и глубину понимания молекулярной эпидемиологии инфекции. Классическое секвенирование по Сэнгеру, как показано в ряде исследований, обеспечивает высокую точность определения доминирующих вирусных вариантов, однако существенно уступает методам NGS по чувствительности. Это особенно заметно при анализе гетерогенных вирусных популяций, где секвенирование по Сэнгеру позволяет идентифицировать лишь преобладающий генотип, в то время как NGS выявляет широкий спектр минорных вариантов. Таким образом, данные, полученные с использованием секвенирования по Сэнгеру, могут недооценивать реальное генетическое разнообразие HDV, тогда как NGS предоставляет более полное представление о структуре квазивидов.

Сравнение результатов исследований, выполненных с использованием различных подходов, показывает, что глубина секвенирования является ключевым фактором, определяющим диагностическую информативность метода. В работах, использующих NGS, высокая глубина покрытия позволяла выявлять варианты с частотой до 1%, тогда как при использовании секвенирования по Сэнгеру такие варианты остаются недоступными для анализа [5]. Это различие особенно важно при изучении процессов РНК-редактирования и внутрипопуляционной вариабельности вируса, где даже низкочастотные мутации могут иметь функциональное значение.

Существенные различия наблюдаются и между платформами NGS. Технологии Illumina демонстрируют высокую точность и воспроизводимость результатов, что делает их предпочтительными для количественного анализа и сравнительных исследований [2]. В то же время платформы Oxford Nanopore Technologies (ONT), несмотря на более высокую частоту ошибок, обладают уникальным преимуществом в виде получения длинных прочтений [10]. Это позволяет более эффективно анализировать полный геном HDV и упрощает реконструкцию квазивидной структуры, что затруднено при использовании коротких ридов Illumina. Таким образом, выбор платформы определяется задачами исследования: Illumina более подходит для точного количественного анализа, тогда как ONT — для структурного и полногеномного анализа.

Сравнение результатов региональных исследований также выявляет различия в оценке генетического разнообразия вируса в зависимости от используемых методов. Исследования, основанные на ограниченных фрагментах генома и традиционных методах секвенирования, как правило, демонстрируют более узкий спектр генотипов. В то время как полногеномное секвенирование с использованием NGS позволяет выявлять редкие генотипы и новые субгенотипы, что свидетельствует о значительно более высокой генетической



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

вариабельности HDV, чем предполагалось ранее [11]. Это подчёркивает важность выбора методологического подхода при проведении молекулярно-эпидемиологических исследований.

Кроме того, различия в аналитических подходах (ампликонное секвенирование против полногеномного или метагеномного анализа) также оказывают существенное влияние на результаты. Ампликонные методы обеспечивают высокую чувствительность и точность в отношении конкретных участков генома, но могут упускать вариации вне целевых регионов. В свою очередь, полногеномное секвенирование предоставляет более полную картину генетической структуры вируса, однако требует более сложной обработки данных и ресурсов.

Таким образом, сопоставление различных методов показывает, что ни один из них не является универсальным. Наиболее перспективным направлением представляется комбинированное использование технологий, при котором высокая точность Illumina может дополняться возможностями длиннотительного секвенирования ONT, а результаты ампликонного анализа — верифицироваться полногеномным секвенированием. Несмотря на значительный прогресс, остаются ограничения, связанные с доступностью технологий и необходимостью стандартизации методических подходов. В частности, различия в протоколах секвенирования, глубине покрытия и биоинформатических алгоритмах могут затруднять сопоставимость результатов между исследованиями. Это указывает на необходимость разработки унифицированных стандартов анализа и интерпретации геномных данных.

В целом, сравнительный анализ методов секвенирования показывает, что внедрение технологий NGS существенно изменило подходы к изучению HDV, позволив перейти от описательного анализа доминирующих генотипов к детальному исследованию внутрипопуляционной структуры вируса и его эволюции. Дальнейшее развитие данного направления связано с интеграцией различных технологических платформ и объединением геномных, клинических и эпидемиологических данных для повышения эффективности диагностики и мониторинга инфекции.

Заключение

Современные технологии секвенирования являются ключевым инструментом молекулярной диагностики и изучения генетической структуры HDV. Применение методов высокопроизводительного секвенирования нового поколения существенно расширило возможности генотипирования, выявления генетической вариабельности и изучения молекулярной эволюции вируса. Технологии секвенирования с высокой глубиной покрытия позволяют эффективно анализировать вирусные популяции, включая минорные варианты, что особенно важно при исследовании хронических вирусных инфекций для совершенствования диагностических и терапевтических стратегий.

Список литературы:

1. Sachdeva K., Girish V., John S. (2026). Hepatitis D. *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL). PMID: 29261923.
2. Goodwin S., McPherson J.D., McCombie W.R. (2016). Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics*, 17(6), 333–351. doi: 10.1038/nrg.2016.49.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 3/1 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

3. Nguyen H.M., Sy B.T., Trung N.T., Hoan N.X., Wedemeyer H., Velavan T.P., Bock C.T. (2017). Prevalence and genotype distribution of hepatitis delta virus among chronic hepatitis B carriers in Central Vietnam. *PLoS One*, 12(4), e0175304. doi: 10.1371/journal.pone.0175304.
4. Dziri S., Rodriguez C., Gerber A., Brichler S., Alloui C., Roulot D., Dény P., Pawlotsky J.M., Gordien E., Le Gal F. (2021). Variable in vivo hepatitis D virus (HDV) RNA editing rates according to the HDV genotype. *Viruses*, 13(8), 1572. doi: 10.3390/v13081572.
5. Sopena S., Godoy C., Tabernero D., Homs M., Gregori J., Riveiro-Barciela M., Ruiz A., Esteban R., Buti M., Rodríguez-Frías F. (2018). Quantitative characterization of hepatitis delta virus genome edition by next-generation sequencing. *Virus Research*, 243, 52–59. doi: 10.1016/j.virusres.2017.10.003.
6. Wu S., Zhang Y., Tang Y., Yao T., Lv M., Tang Z., Zang G., Yu Y., Chen X. (2020). Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis delta virus infected patients with elevated transaminases in Shanghai, China. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 565. doi: 10.1186/s12879-020-05275-1.
7. Pacin-Ruiz B., Cortese M.F., Tabernero D., Sopena S., Gregori J., García-García S., Casillas R., Najarro A., Aldama U., Palom A., Rando-Segura A., Galán A., Vila M., Riveiro-Barciela M., Quer J., González-Aseguinolaza G., Buti M., Rodríguez-Frías F. (2022). Inspecting the ribozyme region of hepatitis delta virus genotype 1: Conservation and variability. *Viruses*, 14(2), 215. doi: 10.3390/v14020215.
8. Angelice G.P., Barros T.M., Marques V.A., Villar L.M., Lago B.V., Mello F.C.A. (2024). Exploring genetic diversity of hepatitis delta virus full-length genome in Brazil: Discovery of a novel HDV-8 subgenotype beyond African borders. *Infection, Genetics and Evolution*, 125, 105671. doi: 10.1016/j.meegid.2024.105671.
9. Charre C., Regue H., Dény P., Josset L., Chemin I., Zoulim F., Scholtes C. (2023). Improved hepatitis delta virus genome characterization by single molecule full-length genome sequencing combined with VIRiONT pipeline. *Journal of Medical Virology*, 95(3), e28634. doi: 10.1002/jmv.28634.
10. Amarasinghe S.L., Su S., Dong X., Zappia L., Ritchie M.E., Gouil Q. (2020). Opportunities and challenges in long-read sequencing data analysis. *Genome Biology*, 21(1), 30. doi: 10.1186/s13059-020-1935-5.
11. Le Gal F., Brichler S., Drugan T., Alloui C., Roulot D., Pawlotsky J.M., Dény P., Gordien E. (2017). Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*, 66(6), 1826–1841. doi: 10.1002/hep.29574.