

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-246>



# Оценка эпидемиологической значимости молекулярно-генетических факторов в отношении напряжённости поствакцинального иммунитета против гепатита В

Власенко Н.В.<sup>1✉</sup>, Чурилова Н.С.<sup>1</sup>, Лоскутова Т.А.<sup>1</sup>, Миронов К.О.<sup>1</sup>, Есьман А.С.<sup>1</sup>, Дунаева Е.А.<sup>1</sup>, Семенов Т.А.<sup>2</sup>, Родионова З.С.<sup>1</sup>, Никитин И.Г.<sup>3</sup>, Тутельян А.В.<sup>1</sup>, Кузин С.Н.<sup>1</sup>, Акимкин В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия

### Аннотация

**Введение.** Гепатит В, сохраняя статус социально значимой инфекции, остаётся актуальной проблемой здравоохранения в России. Важной задачей является повышение эффективности действующего комплекса противозидемических мероприятий, в том числе вакцинопрофилактики. После проведения полного курса вакцинации против гепатита В удельный вес лиц с отсутствием или низкой концентрацией поствакцинальных анти-НВs составляет 5–10%. Одной из причин, детерминирующих отсутствие или недостаточность поствакцинального иммунитета против гепатита В, могут быть однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), в том числе определяющие реализацию механизма иммуногенеза. С учётом возможных ассоциаций ОНП с напряжённостью поствакцинального иммунитета, важной проблемой является оценка их эпидемиологической значимости.

**Цель работы** — определение влияния ОНП генов *IL1B* (*rs1143634*, *rs1143627*), *IL1RN* (*rs4251961*, *rs419598*), *IL6* (*rs1800795*), *IL10* (*rs1800896*), *TULP1* (*rs9380516*), *TLR4* (*rs4986790*), *MERTK* (*rs4374383*) на формирование поствакцинального иммунитета против гепатита В.

**Материалы и методы.** Изучаемую группу составили медицинские работники Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России ( $n = 271$ ) с установленным прививочным анамнезом, наличием данных о возрасте, стаже работы и отделении медицинского учреждения. Серологические исследования по определению наличия и уровня анти-НВs и анти-НВscore класса IgG выполняли методом ИФА с использованием тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-НВs» и «ДС-ИФА-АНТИ-НВс». Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы «Statistica 6.0».

**Результаты.** В ассоциации с напряжённостью поствакцинального ответа против гепатита В установлены статистически значимые различия частот генотипов *CC* (*rs9380516*) ( $p = 0,034$ ; отношение шансов (ОШ) 0,497; 95% ДИ 0,261–0,949) и *CT* ( $p = 0,044$ ; ОШ 1,967; 95% ДИ 1,015–3,812) гена *TULP1* в группе лиц с концентрацией анти-НВs 10–100 МЕ/л. Для этой группы также выявлены различия генотипов *TT/CT* генов *IL10/TULP1* (*rs1800896/rs9380516*) ( $p = 0,003$ ; ОШ = 5,39; 95% ДИ 1,7–17,4) и сочетания генотипов *AA/TT* ОНП *MERTK/IL1RN* (*rs4374383/rs4251961*) ( $p = 0,003$ ; ОШ = 7,96; 95% ДИ 1,7–37,6).

**Заключение.** В настоящем исследовании показана роль вариантов генотипов в прогнозировании повышенного риска развития слабого поствакцинального иммунного ответа (или его отсутствия) против гепатита В. Ассоциации полиморфизмов ряда генов с низкой концентрацией поствакцинальных анти-НВs целесообразно использовать при разработке сценариев развития эпидемического процесса гепатита В, поскольку выявленные зависимости позволяют дать количественную характеристику рисков формирования слабого иммунитета против данной инфекции на популяционном уровне.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм, поствакцинальный иммунитет, гепатит В, анти-НВs, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии участников исследования. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Протокол № 114 от 22.04.2021).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Власенко Н.В., Чурилова Н.С., Лоскутова Т.А., Миронов К.О., Есьман А.С., Дунаева Е.А., Семенов Т.А., Родионова З.С., Никитин И.Г., Тутельян А.В., Кузин С.Н., Акимкин В.Г. Оценка эпидемиологической значимости молекулярно-генетических факторов в отношении напряжённости поствакцинального иммунитета против гепатита В. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(2):149–159. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-246>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-246>

## Evaluation of the epidemiological significance of molecular genetic factors in relation to the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B

Natalia V. Vlasenko<sup>1✉</sup>, Nadezhda S. Churilova<sup>1</sup>, Tatiana A. Loskutova<sup>1</sup>, Konstantin O. Mironov<sup>1</sup>, Anna S. Esman<sup>1</sup>, Elena A. Dunaeva<sup>1</sup>, Tatiana A. Semenenko<sup>2</sup>, Zinaida S. Rodionova<sup>1</sup>, Igor G. Nikitin<sup>3</sup>, Alexei V. Tutelian<sup>1</sup>, Stanislav N. Kuzin<sup>1</sup>, Vasily G. Akimkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia

### Abstract

**Introduction.** Hepatitis B retains the status of socially significant infection and remains a major health problem worldwide, including the Russian Federation. The improvement of the effectiveness of the current complex of preventive measures, especially vaccination, is an important task for public health. Although vaccination against hepatitis B is highly successful, 5% to 10% of individuals do not experience a response to vaccine with an adequate level of antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs). One of the key factors determining the absence or insufficiency of post-vaccination immunity against hepatitis B may be the single-nucleotide polymorphisms (SNPs) that change gene sequences, including those that determine the mechanism of immunogenesis. Such genetic changes may affect the signaling pathways and result in significant decrease in antibody response to hepatitis B vaccine. Assessment of epidemiological significance of such SNPs is an important task, considering its possible associations with failure to respond adequately to vaccination.

**The aim** of the study was to determine the effect of SNPs of *IL1B* (*rs1143634*, *rs1143627*), *IL1RN* (*rs4251961*, *rs419598*), *IL6* (*rs1800795*), *IL10* (*rs1800896*), *TULP1* (*rs9380516*), *TLR4* (*rs4986790*), *MERTK* (*rs4374383*) genes on the formation of post-vaccination immunity against hepatitis B.

**Materials and methods.** Healthcare workers ( $n = 271$ ) of the Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Health of the Russian Federation with known vaccination history, data on age, work experience and department of the medical institution were included in this research. The presence and levels of anti-HBs and anti-HBcore IgG antibodies were determined by the ELISA method using the DS-ELISA-ANTI-HBs and DS-ELISA-ANTI-HBc kits, according to the manufacturer's instructions. Genotyping was performed by real time polymerase chain reaction. Statistical analysis of data was carried out using the "Statistica 6.0" software.

**Results.** Statistically significant differences in the frequencies of *CC* (*rs9380516*) genotypes ( $p = 0.034$ ; OR 0.497; 95% CI 0.261–0.949) and *CT* ( $p = 0.044$ ; OR 1.967; 95% CI 1.015–3.812) of the *TULP1* gene in the group of individuals with anti-HBs concentrations of 10–100 IU/l were found in association with the intensity of the post-vaccination response against hepatitis B. Also, for this group, differences were found in the structure of the *TT/CT* genotype pair of *IL-10/TULP1* genes (*rs1800896/rs9380516*) ( $p = 0.003$ ; OR = 5.39; 95% CI 1.7–17.4) and for the combination of *AA/TT* SNP *MERTK/IL1RN* genotypes (*rs4374383/rs4251961*) ( $p = 0.003$ ; OR = 7.96; 95% CI 1.7–37.6).

**Conclusion.** Our study revealed that above variants of genotypes could play a role in predicting an increased risk of low (or absence) post-vaccination immune response against hepatitis B. It seems appropriate to use the relationship between the gene polymorphisms and a low concentration of post-vaccination anti-HBs antibodies in assessing scenarios for the development of the epidemic process of hepatitis B, since the identified associations allow to quantify the risks of poor herd immunity against this infection.

**Keywords:** single nucleotide polymorphism, post-vaccination immunity, hepatitis B, anti-HBs, ELISA, PCR

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the study participants. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Central Research Institute for Epidemiology (Protocol No. 114, April 22, 2021).

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Vlasenko N.V., Churilova N.S., Loskutova T.A., Mironov K.O., Esman A.S., Dunaeva E.A., Semenenko T.A., Rodionova Z.S., Nikitin I.G., Tutelian A.V., Kuzin S.N., Akimkin V.G. Evaluation of the epidemiological significance of molecular genetic factors in relation to the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(2): 149–159. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-246>

## Введение

Гепатит В (ГВ) — инфекция, управляемая средствами специфической профилактики, и в системе эпидемиологического надзора реализация национальной программы вакцинопрофилактики в масштабах страны является основным и наиболее эффективным противоэпидемическим мероприятием. С помощью вакцинации в России достигнуто устойчивое и значительное улучшение эпидемиологической ситуации по ГВ. Вместе с тем результаты многочисленных исследований, посвящённых изучению закономерностей и механизмов формирования поствакцинального иммунитета против ГВ, свидетельствуют о том, что у 5–10% лиц, привитых в соответствии с рекомендациями (трехкратно по схеме 0–1–6 мес), антитела отсутствуют (нереспонденты) или их концентрация не превышает протективный уровень 10 МЕ/л [1–3].

Актуально изучение причин, обуславливающих формирование недостаточного уровня иммунного ответа у вакцинированных лиц, поскольку программы вакцинопрофилактики ГВ приняты в большинстве стран мира. Не существует единого мнения о причинах проблемы и способах её решения, поскольку процесс антигенпрезентации и последующих реакций, направленных на формирование как гуморального, так и клеточного иммунитета, представляет собой сложный многоступенчатый процесс.

По мнению E.C. Abebe и соавт., частичное или полное отсутствие продукции анти-НВs после полного курса иммунизации может быть связано с нарушениями дифференцировки наивных В-лимфоцитов в клетки, секретирующие специфические антитела и плазмобласты [4]. G.A. Kardar и соавт. связывают низкую сероконверсию с дефицитом продукции цитокинов интерлейкина (ИЛ)-2, интерферона- $\gamma$  и ИЛ-10 в ответ на введение вакцины против ГВ [5]. В исследовании N. Körber и соавт. установлено, что для лиц-нереспондентов характерно подавление экспрессии ИЛ-10 в регуляторных В-лимфоцитах [6]. Введение бустерной дозы вакцины закономерно сопровождалось некоторым повышением концентрации анти-НВs, которое значимо отличалось от данных группы сравнения, состоящей из лиц с нормальной экспрессией ИЛ-10. E. Garner-Spitzer и соавт. также пришли к выводу, что отсутствие иммунологического ответа на введение вакцинных препаратов, содержащих НВsAg, зависит не только от применяемого препарата, но и от генетических характеристик вакцинируемых лиц [7].

Имуногенез представляет собой достаточно сложный механизм, включающий каскад последовательных взаимодействий (сигнальные пути), обеспечивающих формирование иммунитета в ответ на внедрение в организм антигена. Очевидно, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), формируя новые нуклеотидные последовательности, могут изменять как последующее функционирование некодирующих областей генов, так и аминокислотный состав транслируемых полипептидов, участвующих в сигнальных путях. Исследования, посвящённые ассоциации ОНП, получили широкое распространение, и в настоящий момент накоплен обширный опыт изучения влияния вариантов строения генов человека в ассоциации с различными патологическими состояниями как неинфекционной [8–10], так и инфекционной [11] природы.

**Цель работы** — определение влияния ОНП генов *IL1B* (*rs1143634*, *rs1143627*), *IL1RN* (*rs4251961*, *rs419598*), *IL6* (*rs1800795*), *IL10* (*rs1800896*), *TULP1* (*rs9380516*), *TLR4* (*rs4986790*), *MERTK* (*rs4374383*) на формирование поствакцинального иммунитета против ГВ.

## Материалы и методы

Исследования проведены на базе лаборатории вирусных гепатитов ЦНИИ Эпидемиологии. Изучаемую группу составили медицинские работники Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России ( $n = 271$ ; мужчины/женщины — 56/215; средний возраст  $45 \pm 10$  лет) с установленным прививочным анамнезом, наличием данных о возрасте, стаже работы и отделении медицинского учреждения. Все обследуемые дали информированное согласие; исследование одобрено Локальным этическим комитетом ЦНИИЭ (Протокол № 114 от 22.04.2021).

Серологические исследования по определению уровня анти-НВs и анти-НВscore класса IgG выполняли методом ИФА с помощью набора реагентов «ДС-ИФА-АНТИ-НВs» и «ДС-ИФА-АНТИ-НВc» («Диагностические системы») в соответствии с инструкциями.

Определение ОНП в исследуемой группе проводили в следующих генах: *IL1B* (*rs1143634*, *rs1143627*), *IL1RN* (*rs4251961*, *rs419598*), *IL6* (*rs1800795*), *IL10* (*rs1800896*), *TULP1* (*rs9380516*), *TLR4* (*rs4986790*), *MERTK* (*rs4374383*). При выделении ДНК использовали реагент «Гемолитик» и набор реагентов «Рибо-ПРЕП» («АмплиСенс»). Амплификацию фрагментов генов, содержащих ОНП,

проводили на термоциклере «RotorGene Q 6 plex» («Qiagen»). Методика определения полиморфизмов основана на детекции аллелей ОНП с использованием конформационно заблокированных (LNA) аллель-специфичных зондов, детектируемых по 2 или 4 каналам флюоресцентной детекции и разработанных в научной группе разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ЦНИИЭ. Верификация полученных результатов проведена при помощи секвенирования по Сенгеру и пиро-секвенирования [12]. Репрезентативность выборки оценивали путём статистического расчёта с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона, различий частот аллелей, определённых в настоящем исследовании, в сравнении с международной базой данных «DbSNP» (NCBI) для группы Caucasians (CEU)<sup>1</sup>.

Критерий  $\chi^2$  Пирсона рассчитывали с использованием стандартной четырехпольной таблицы для подтверждения либо опровержения гипотезы об ассоциативной связи ОНП и концентрации поствакцинальных анти-НВs. Статистически значимым показатель считали при  $p < 0,05$  при одиночном сравнении распределения частот полиморфизмов в исследуемых группах и при  $p < 0,005$  для парных комбинаций ОНП.

## Результаты

На первом этапе работы всю когорту ( $n = 271$ ) обследовали на наличие анти-НВs методом ИФА с целью исключения из дальнейшего исследования лиц с постморбидным иммунитетом. Всего анти-НВs определили у 48 (17,7%) человек (95% ДИ 13,4–22,8%). Средний возраст этой группы медицинских работников составил  $44 \pm 10$  года при общем стаже профессиональной деятельности  $18 \pm 11$  лет. О проведённой вакцинации против ГВ сообщили 47 человек (у 25 человек сроки завершения полного курса иммунизации превысили 5 лет, а у 22 составили до 5 лет). Анти-НВs выявлены у 36 (76,6%) из них, в том числе у 12 человек — в диапазоне концентраций  $10 \pm 100$  МЕ/л, у 19 — свыше 100 МЕ/л. Ещё у 12 медицинских работников анти-НВs или не обнаружены, или их концентрация зафиксирована на уровне ниже протективного (10 МЕ/л).

Разделение медицинских работников на группы с постморбидным и поствакцинальным иммунитетом к ГВ являлось обязательным этапом настоящей работы, поскольку значительный интерес представляла оценка эффективности профилактических мероприятий. Ещё 15–20 лет назад доля медицинских работников, имевших контакт с вирусом ГВ и стаж профессиональной деятельности свыше 10 лет, достигала 45–50% [13]. Можно констатировать, что в настоящее время риски профессиональ-

ного заражения медицинских работников, сохраняя актуальность, находятся на принципиально другом, значительно более благоприятном уровне.

Исследуемую группу составили 223 медицинских работника, которые, согласно данным серологического исследования, ранее не были инфицированы вирусом ГВ. Средний возраст в этой группе составил  $45 \pm 10$  лет, стаж профессиональной деятельности —  $20 \pm 11$  лет. По результатам количественного определения анти-НВs исследуемая группа была разделена на три подгруппы в зависимости от концентрации анти-НВs: у 55 (24,7%; 95% ДИ 19,2–30,9%) человек — ниже 10 МЕ/л; у 69 (30,9%; 95% ДИ 24,9–37,5%) — 10–100 МЕ/л, у 99 (42,4%; 95% ДИ 37,8–51,2%) — выше 100 МЕ/л. Следует отметить, что в последней подгруппе у 13 человек уровень анти-НВs был выше 15 000 МЕ/л вне зависимости от сроков вакцинации. Можно констатировать наличие закономерности, согласно которой средняя концентрация поствакцинальных анти-НВs снижается с увеличением среднего возраста исследуемой группы лиц. По нашим данным, средний возраст медицинских работников в выделенных подгруппах составил:  $41 \pm 8$  лет в группе выше 100 МЕ/л;  $45 \pm 10$  лет — в когорте 10–100 МЕ/л и  $51 \pm 8$  лет — для концентрации ниже 10 МЕ/л. Гендерный фактор не влиял на формирование поствакцинального иммунитета против вируса ГВ (табл. 1).

Для оценки репрезентативности выборки референс-группы, в качестве которой нами взята группа медицинских работников с концентрацией поствакцинальных анти-НВs  $> 100$  МЕ/л ( $n = 99$ ), проведён сравнительный анализ распределения частот аллелей исследуемых полиморфизмов с использованием международной базы данных «DbSNP» (NCBI) (табл. 2).

Распределение частот генотипов исследуемых полиморфизмов согласуется с равновесием Харди–Вайнберга и соответствует представленным данным по европейской (CEU) популяции в базе данных «DbSNP» (NCBI). Это позволяет использовать данные референс-группы в качестве базовых

**Таблица 1.** Напряжённость поствакцинального иммунитета против ГВ в зависимости от гендерной принадлежности, % (95% ДИ)

**Table 1.** Intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B depending on gender, % (95% CI)

Анти-НВs, МЕ/л Anti-HBs, IU/liter	Мужчины ( $n = 46$ ) Men ( $n = 46$ )	Женщины ( $n = 175$ ) Women ( $n = 175$ )
< 10	19,5 (9,3–33,9)	26,0 (19,9–33,5)
10–100	39,0 (25,1–54,6)	29,0 (22,5–36,5)
> 100	41,5 (27,0–56,7)	45,0 (37,1–52,3)

<sup>1</sup> Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

**Таблица 2.** Сравнение частот аллелей референс-группы медицинских работников с базой данных «DbSNP» (NCBI)  
**Table 2.** Comparison of allele frequencies of the reference group of healthcare workers with the database "DbSNP" (NCBI)

ОНП Single nucleotide polymorphism	Ген Gene	Замена Substitution	Частота редкого аллеля Frequency of rare allele		Различия частот аллелей Difference between allele frequencies	
			dbSNP CEU (n = 1000)	референс-группа (n = 99) reference group (n = 99)	$\chi^2$	p
rs1143634	IL1B	G > A	0,247	0,204	1,655	0,199
rs1143627	IL1B	A > G	0,352	0,362	1,350	0,246
rs4251961	IL1RN	T > C	0,379	0,299	3,327	0,069
rs419598	IL1RN	T > C	0,292	0,28	0,103	0,749
rs1800795	IL6	G > C	0,415	0,428	0,124	0,725
rs1800896	IL10	T > C	0,453	0,494	1,158	0,282
rs9380516	TULP1	C > T	0,19	0,159	1,103	0,294
rs4986790	TLR4	A > G	0,056	0,07	1,237	0,267
rs4374383	MERTK	G > A	0,376	0,421	1,497	0,222

для сравнения с результатами других исследуемых групп.

В результате определения наличия или отсутствия ассоциации между концентрацией поствакцинальных антител к HBsAg и изучаемыми ОНП установлены статистически значимые различия частот генотипов *CC* (*rs9380516*) ( $p = 0,034$ ; ОШ 0,497; 95% ДИ 0,261–0,949) и *CT* ( $p = 0,044$ ; ОШ 1,967; 95% ДИ 1,015–3,812) гена *TULP1* в группе медицинских работников с концентрацией анти-HBs 10–100 МЕ/л (табл. 3). Для этой группы также выявлены различия генотипов *TT/CT* генов *IL10/TULP1* (*rs1800896/rs9380516*) ( $p = 0,003$ ; ОШ = 5,39; 95% ДИ 1,7–17,4).

Помимо установленной выше пары ОНП, значимые результаты определены для сочетания генотипов *AA/TT* ОНП *MERTK/IL1RN* (*rs4374383/rs4251961*) ( $p = 0,003$ ; ОШ = 7,96; 95% ДИ 1,7–37,6). При одиночном сравнении распределения частот генотипов генов *MERTK* (*rs4374383*) и *IL1RN* (*rs4251961*) статистически значимых различий не обнаружено. Сформированные комбинации генов, для которых определены связи, не образуют групп сцепления между собой, их наследование осуществляется независимо, и показатель неравновесия сцепления генов составляет 0,0663 для пары *rs1800896/rs9380516* генов *IL10/TULP1* и 0,0294 — для *rs4374383/rs4251961* *MERTK/IL1RN*.

В отличие от группы медицинских работников с наличием специфических антител в диапазоне 10–100 МЕ/л, у лиц в группе с низкой концентрацией анти-HBs (< 10 МЕ/л) не выявлено значимых различий частот аллелей и генотипов полиморфизмов.

### Обсуждение

Обобщив данные многочисленных исследований, ряд авторов отметили, что около 10% на-

селения не отвечает на введение вакцины против ГВ по стандартной схеме (0–1–6 мес) выработкой антител к HBsAg на защитном уровне (> 10 МЕ/л). Установлено, что показатель частоты неэффективности проведённой вакцинации связан со старшим возрастом, с наличием коморбидной патологии [14, 15], ожирения, вредных привычек [16], зависит от типа вакцинных препаратов [17] и ряда других причин, приводящих к иммуносупрессии. Кроме того, не исключается значимость иммуногенетических особенностей макроорганизма, поскольку система главного комплекса гистосовместимости играет одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа в норме и при патологии.

С учётом актуальности проблемы в мире выполнено большое количество исследований, посвящённых изучению влияния ОНП на формирование поствакцинального иммунитета против ГВ, выявлен ряд значимых полиморфизмов. Наибольшее внимание специалистов привлекает система HLA, поскольку существует обоснованное мнение о нарушении первичной презентации антигена у нереспондентов. Так, низкие концентрации анти-HBs (< 10 МЕ/л) чаще сочетаются с вариантами HLA-DRB1\*0301, DQB1\*1302, DRB1\*0701 и DRB1\*0401. В свою очередь DRB1\*1301, DRB1\*0101 и DRB1\*1501 [18] чаще выявлены в группах лиц с выраженным поствакцинальным ответом. В исследовании L. Rap и соавт. в результате полногеномного поиска ассоциаций (GWA-исследования) с многократным подтверждением были получены значимые ассоциации ОНП, расположенные в некодирующих областях генов, относящихся к HLA II класса [19]. Среди них *rs477515*, *rs28366298* и *rs13204672* (HLA-DRB1), *rs3763316* (BTNL2).

Значительный интерес представляют данные A. De Silvestri и соавт., доказавших на примере 14 семейных случаев факт наследственной передачи

**Таблица 3.** Значимые ассоциации в отношении напряжённости поствакцинального иммунитета против ГВ  
**Table 3.** Significant associations regarding the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B

Ген Gene	Генотип Genotype	Концентрация анти-НВs, Ме/л Concentration of anti-HBs, IU/liter		<i>p</i>	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
		> 100 ( <i>n</i> = 99)	10–100 ( <i>n</i> = 69)		
<i>TULP1</i> ( <i>rs9380516</i> )	CC	0,711	0,55	<b>0,033</b>	<b>0,497 (0,261–0,949)</b>
	CT	0,257	0,405	<b>0,044</b>	<b>1,967 (1,015–3,812)</b>
	TT	0,03	0,043	0,669	1,424 (0,279–7,276)
<i>IL10/TULP1</i> ( <i>rs1800896/</i> <i>rs9380516</i> )	CC/CC	0,164	0,173	0,879	1,066 (0,469–2,424)
	CC/CT	0,082	0,058	0,548	0,685 (0,198–2,371)
	CC/TT	0	0,0145	–	–
	CT/CC	0,329	0,217	0,113	0,564 (0,277–1,150)
	CT/CT	0,134	0,159	0,647	1,225 (0,513–2,925)
	CT/TT	0,02	0,028	0,728	0,705 (0,097–5,133)
	TT/CC	0,216	0,159	0,358	0,686 (0,307–1,536)
	TT/CT	0,041	0,188	<b>0,003</b>	<b>5,397 (1,677–17,367)</b>
	TT/TT	0,01	0	–	–
<i>MERTK/IL1RN</i> ( <i>rs4374383/</i> <i>rs4251961</i> )	AA/CC	0,02	0,014	0,764	0,691 (0,061–7,778)
	AA/CT	0,124	0,058	0,151	0,431 (0,133–1,398)
	AA/TT	0,021	0,144	<b>0,003</b>	<b>7,966 (1,686–37,634)</b>
	AG/CC	0,061	0,029	0,323	0,448 (0,088–2,288)
	AG/CT	0,144	0,145	0,987	0,993 (0,413–2,388)
	AG/TT	0,299	0,188	0,098	0,536 (0,255–1,129)
	GG/CC	0,02	0,058	0,209	2,892 (0,515–16,259)
	GG/CT	0,124	0,116	0,86	1,089 (0,420–2,826)
	GG/TT	0,175	0,246	0,278	1,519 (0,712–3,242)

**Примечание.** Жирным шрифтом выделены значимые ассоциации.  
**Note.** Significant associations are highlighted in bold.

варианта гена HLA III класса *C4AQ0*, ассоциированного с угнетением формирования поствакцинального иммунитета после полного курса вакцинации [20].

Слабый серологический ответ на иммунизацию против ГВ, как показано в ряде исследований, также может быть связан с ОНП, не относящимися к главному комплексу гистосовместимости. S. Davila и соавт. установили ассоциативную связь ряда полиморфизмов, таких как *rs6789153*, расположенного рядом с геном транскрипционного фактора *FOXP1*; *rs1654668* гена *LILRB4*, кодирующего иммуноглобулиноподобные рецепторы лейкоцитов; *rs1978270* и *rs7029078*, относящиеся к компоненту комплемента C5, и *rs854692* и *rs854625* гена *CCL15*, кодирующего хемокин C-C лиганд 15 [21]. В исследовании L.P. Pan и соавт. показано наличие связи ОНП *rs12133337* гена *CD3Z*, кодирующего ζ-цепь Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD3, со слабым поствакцинальным иммунитетом против ГВ [22]. Обнаружена ассоциация полиморфизмов *rs2243250* и *rs2227284* гена *IL4* с низким уровнем иммунного ответа [23]. Обобщённые данные ли-

тературы по проблеме влияния ОНП на формирование поствакцинального иммунитета против ГВ представлены в **табл. 4**.

Необходимо отметить, что в России исследования по обнаружению влияния ОНП на формирование поствакцинального иммунитета против ГВ до настоящего времени не выполняли, что делает невозможным сравнение полученных нами результатов. Выявлены различия в распределении частот генотипов сочетания двух полиморфных локусов *IL10/TULP1* (*rs1800896/rs9380516*) между группой медицинских работников с концентрацией анти-НВs 10–100 МЕ/л и референс-группой. ОНП *rs9380516* имеет и самостоятельное значение как маркер, указывающий на повышенный риск формирования слабого поствакцинального иммунитета. В настоящий момент невозможно дать чёткое объяснение, каким механизмом обусловлены выявленные связи, поскольку роль гена *TULP1*, а также полиморфизмов, расположенных рядом с этим геном, мало изучена. В научной литературе есть сообщения о связи ОНП *rs9380516* с некоторыми патологическими состояниями человека. Так, A. Sal-

**Таблица 4.** ОНП, влияющие на механизмы формирования поствакцинального иммунитета против ГВ (данные литературы)

**Table 4.** SNPs affecting the mechanisms of formation of post-vaccination immunity against hepatitis B (literature data)

Ген Gene	Вариант (ассоциированный аллель) Variant (associated allele)	P; ОШ [95% ДИ] P; OR [95% CI]	Источник Source
<i>HLA-DRB1</i>	*0301	0,01; 0,42 [0,21–0,84]#	[18]
	*0701	0,24; 0,155 [0,14–0,43]#	
	*04	0,009; 0,57 [0,37–0,87]#	
	*1302	0,007; 0,25 [0,09–0,68]#	
<i>BTNL2</i>	<i>rs477515 (T)</i>	2,63e-019; 2,05 [1,75–2,41]	[19]
	<i>rs13204672 (G)</i>	1,45e-013; 2,01 [1,67–2,43]	
	<i>rs28366298 (C)</i>	1,67e2014; 1,77 [1,53–2,05]	
	<i>rs3763316 (T)</i>	3,75e-013; 1,84 [1,56–2,17]	
<i>FOXP1</i>	<i>rs6789153</i>	9,2 × 10 <sup>-6</sup> ; 1,38 [1,2–1,6]	[21]
<i>LILRB4</i>	<i>rs1654668 (T)</i>	8 × 10 <sup>-5</sup> ; 1,34 [1,16–1,56]	
<i>CCL15</i>	<i>rs854692 (T)</i>	9,6 × 10 <sup>-4</sup> ; 1,28 [1,11–1,50]	
	<i>rs854625 (A)</i>	1,2 × 10 <sup>-3</sup> ; 1,29 [1,11–1,51]	
<i>CD3Z</i>	<i>rs12133337 (C)</i>	0,033; 1,28 [1,01–1,61]	[22]
<i>IL4</i>	<i>rs2243250 (C)</i>	0,014; 2,04 [1,15–3,64]	[23]
	<i>rs2227284 (G)</i>	0,018; 2,25 [1,14–4,44]	

**Примечание.** #Исследование проведено относительно группы с высокими показателями анти-НВс (> 100 МЕ/л), ввиду чего в данном случае следует интерпретировать значение отношения шансов (ОШ) в обратном порядке относительно группы со сниженным поствакцинальным эффектом.

**Note.** #The study was conducted on a group with high levels of anti-HBs (> 100 IU/liter), therefore, in this case, the odds ratio (OR) value should be interpreted in reverse order relative to the group with a reduced post-vaccination effect.

maninejad и соавт. [24] и E. Souzeau и соавт. [25] сообщили об ассоциации *rs9380516* с ретинопатией, a den A.I. Hollander и соавт. — о её связи с некоторыми наследственными болезнями сетчатки глаза [26]. Выраженная связь ОНП *rs9380516* обнаружена с эпителиальным раком мочевого пузыря [27]. Z. Kutalik и соавт. [28], S. Rueger и соавт. [29] обнаружили ассоциативную связь этого ОНП со скоростью прогрессирования фиброза и цирротических изменений печени, обусловленных гепатитом С. С учётом данных литературы и результатов настоящего исследования, указывающих на вариативность иммуногенеза при вакцинации против инфекционных болезней, есть основания предполагать, что продолжение исследований приведёт к обнаружению новых связей ОНП *rs9380516* гена *TULP1*.

Выявленная нами ассоциация сочетания полиморфизмов генов *MERTK/IL1RN* (*rs4374383/rs4251961*) с недостаточной выработкой поствакцинальных анти-НВс, очевидно, связана с нарушениями функций этих генов. Полиморфизм *rs4374383* расположен в гене *MERTK*, кодирующем протоонкогенную тирозинпротеинкиназу MER, являющуюся составной частью семейства TAM (опухоль-ассоциированных макрофагов). Этот фермент выполняет множество функций, малой частью из которых является ингибирование сигнальных путей, запускаемых цитокинами и лигандами TLR, а также уча-

стие в обеспечении клиренса клеток при апоптозе. К настоящему моменту установлена связь G-аллеля *rs4374383* с высокой интенсивностью развития фиброза печени у лиц с гепатитом С [29, 30]. Также показана ассоциация генотипа AA (*rs4374383*) со сниженной экспрессией гена *MERTK*, что определяет его как маркер протективного влияния против развития неалкогольной жировой дистрофии печени [31].

*Rs4251961* расположен в промоторной области гена *IL1RN*, кодирующего антагонист рецептора интерлейкина-1 (IL-1RA). Его главная функция состоит в блокировании провоспалительного каскада реакций. На данный момент установлено, что аллель С *rs4251961* (*IL1RN*) ассоциирован с повышением концентрации ряда маркеров системного воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок, фибриноген, ИЛ-6 [32]. Полученные в нашем исследовании данные об ассоциации пары вышеуказанных полиморфизмов косвенно согласуются с результатами зарубежных исследований, поскольку генотипы AA *rs4374383* и TT *rs4251961*, по-видимому, характерны для лиц с меньшей активностью воспалительного профиля иммунитета, что и приводит к относительно сниженной иммуногенности вакцинных препаратов.

В настоящем исследовании впервые в России проведён поиск ассоциаций ОНП некоторых генов, участвующих в регулировании отдельных функ-

ций иммунной системы человека, с закономерностями формирования гуморальной составляющей поствакцинального иммунитета против ГВ. Обнаружено, что у группы медицинских работников низкая концентрация поствакцинальных анти-НВs закономерно сочетается с двумя парными ОНП генов *MERTK/IL1RN* (*rs4374383/rs4251961*) и *IL10/TULP1* (*rs1800896/rs9380516*), а также с одиночным ОНП *rs9380516* гена *TULP1*. Необходимо констатировать, что выявленные связи касались только лиц с низким уровнем специфических антител к НВsAg (10–100 МЕ/л) и не распространялись на остальные группы. Как показывают результаты, полученные зарубежными авторами, а также с учётом того, что в нашем исследовании из 9 ОНП выявлены 3 ассоциации, есть основания полагать, что влияние ОНП на формирование поствакцинального иммунитета значительно более многообразно и очевидна необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Полученные результаты имеют значение не только с точки зрения индивидуальных особенностей формирования адекватного иммунного ответа на прививку, но и с позиций оценки популяционно-поствакцинального иммунитета. Данные можно трактовать с эпидемиологической точки зрения, поскольку они дают количественную характеристику рисков формирования слабой защищённости населения от ГВ. С учётом того, что в России с 2006 г. в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» реализуется программа массовой вакцинации против ГВ, главной стратегической задачей которой является достижение максимально возможного уровня популяционного иммунитета, актуально выявление различных факторов, в том числе молекулярно-генетических, негативно влияющих на результаты проводимой вакцинации. Более полные и точные представления по этому предмету, а также по другим аспектам проблемы ГВ, возможно, позволят усовершенствовать систему эпидемиологического надзора. В настоящее время очевидна необходимость усиления противоэпидемической работы против ГВ, поскольку общая эпидемиологическая ситуация, несмотря на позитивные тенденции, далека от благополучной.

### Заключение

Основываясь на полученных результатах, можно сделать следующие выводы:

1. В последние годы риск профессионального заражения вирусом ГВ медицинских работников существенно снизился, о чём свидетельствует частота обнаружения анти-НВs<sub>core</sub> в исследуемой группе медицинских работников — 17,7% (95% ДИ 13,4–22,8%).

2. Частота обнаружения поствакцинальных анти-НВs в протективных концентрациях (> 10 МЕ/л) у медицинских работников составила 75,3%, при

этом высокие концентрации анти-НВs (> 100 МЕ/л) определены у 42,4% из них.

3. Выявлены взаимосвязи некоторых изучаемых ОНП с низкой концентрацией поствакцинальных анти-НВs (10–100 МЕ/л): для сочетаний ОНП *MERTK/IL1RN* (*rs4374383/rs4251961*) и *IL10/TULP1* (*rs1800896/rs9380516*); а также отдельно для ОНП гена *TULP1* *rs9380516*.

4. Полученные данные представляется целесообразным использовать при разработке прогнозных сценариев развития эпидемического процесса ГВ, поскольку выявленные ассоциации ОНП позволяют количественно оценить группу лиц, у которых формируется недостаточно напряжённый поствакцинальный иммунитет.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Meier M.A., Berger C.T. A simple clinical score to identify likely hepatitis B vaccination non-responders – data from a retrospective single center study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 891. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05634-y>
2. Sjogren M.H. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am. J. Med.* 2005; 118(Suppl. 10A): 34S–9S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.012>
3. Pondé R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch. Virol.* 2019; 164(11): 2645–58. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04369-9>
4. Chekol Abebe E., Asmamaw Dejenie T., Mengie Ayele T., Dagne Baye N., Agegnehu Teshome A., Tilahun Muche Z. The role of regulatory B cells in health and diseases: a systemic review. *J. Inflamm. Res.* 2021; 14: 75–84. <https://doi.org/10.2147/JIR.S286426>
5. Kardar G.A., Jeddi-Tehrani M., Shokri F. Diminished Th1 and Th2 cytokine production in healthy adult nonresponders to recombinant hepatitis B vaccine. *Scand. J. Immunol.* 2002; 55(3): 311–4. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2002.01057.x>
6. Körber N., Pohl L., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B., Wawer A., Knolle P.A., et al. Hepatitis B vaccine non responders show higher frequencies of CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> regulatory B cells and lower levels of IL-10 expression compared to responders. *Front. Immunol.* 2021; 12: 713351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.713351>
7. Garner-Spitzer E., Wagner A., Paulke-Korinek M., Kollaritsch H., Heinz F.X., Redlberger-Fritz M., et al. Tick-borne encephalitis (TBE) and hepatitis B nonresponders feature different immunologic mechanisms in response to TBE and influenza vaccination with involvement of regulatory T and B cells and IL-10. *J. Immunol.* 2013; 191(5): 2426–36. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300293>
8. Качнов В.А., Крюков Е.В., Колубаева С.Н., Кутелев Г.Г., Тыренко В.В. Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти. *Казанский медицинский журнал.* 2021; 102(6): 805–14. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-805>
9. Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., Мустафина С.В., Шапкина М.Ю., Мартин Б. и др. Ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2020; 92(10): 40–7. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000393>
10. Назарова Е.Л., Демьянова В.Т., Шардаков В.И., Зотина Е.Н., Докшина И.А. Ассоциации полиморфизма ряда генов

- врожденного иммунитета с риском развития хронических лимфопролиферативных заболеваний. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(4): 183–9. <https://doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-183-189>
11. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А., Емельянова А.Н. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при острых кишечных инфекциях. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(3): 565–9. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-POP-1268>
  12. Миронов К.О., Дунаева Е.А., Дрибноходова О.П., Шипулин Г.А. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. *Справочник заведующего КДЛ*. 2016; (5): 33–42.
  13. Акимкин В.Г., Семенов Т.А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(4): 52–7. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
  14. Семенов Т.А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; (1): 51–8.
  15. Joshi S.S., Davis R.P., Ma M.M., Tam E., Cooper C.L., Ramji A., et al. Reduced immune responses to hepatitis B primary vaccination in obese individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *NPJ Vaccines*. 2021; 6(1): 9. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00266-4>
  16. Liu F., Guo Z., Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of hepatitis B vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2017; 13(5): 1014–7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1274475>
  17. Yoda T., Katsuyama H. Analysis of antibody-negative medical students after hepatitis B vaccination in Japan. *Hum. Vaccin. Immunother*. 2021; 17(3): 852–6. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1788309>
  18. Li Z.K., Nie J.J., Li J., Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine*. 2013; 31(40): 4355–61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.108>
  19. Pan L., Zhang L., Zhang W., Wu X., Li Y., Yan B., et al. A genome-wide association study identifies polymorphisms in the HLA-DR region associated with non-response to hepatitis B vaccination in Chinese Han populations. *Hum. Mol. Genet*. 2014; 23(8): 2210–9. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt586>
  20. De Silvestri A., Pasi A., Martinetti M., Belloni C., Tinelli C., Rondini G., et al. Family study of non-responsiveness to hepatitis B vaccine confirms the importance of HLA class III C4A locus. *Genes Immun*. 2001; 2(7): 367–72. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363792>
  21. Davila S., Froeling F.E., Tan A., Bonnard C., Boland G.J., Snippe H., et al. New genetic associations detected in a host response study to hepatitis B vaccine. *Genes Immun*. 2010; 11(3): 232–8. <https://doi.org/10.1038/gene.2010.1>
  22. Pan L.P., Zhang W., Zhang L., Wu X.P., Zhu X.L., Yan B.Y., et al. CD3Z Genetic polymorphism in immune response to hepatitis B vaccination in two independent Chinese populations. *PLoS One*. 2012; 7(4): e35303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035303>
  23. Roh E.Y., Song E.Y., Yoon J.H., Oh S., Chang J.Y., Park H., et al. Effects of interleukin-4 and interleukin-12b gene polymorphisms on hepatitis B virus vaccination. *Ann. Hepatol*. 2017; 16(1): 63–70. <https://doi.org/10.5604/16652681.1226816>
  24. Salmaninejad A., Bedoni N., Ravesh Z., Quinodoz M., Shoebi N., Mojarrad M., et al. Whole exome sequencing and homozygosity mapping reveals genetic defects in consanguineous Iranian families with inherited retinal dystrophies. *Sci. Rep*. 2020; 10(1): 19413. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75841-9>
  25. Souzeau E., Thompson J.A., McLaren T.L., De Roach J.N., Barnett C.P., Lamey T.M., et al. Maternal uniparental isodisomy of chromosome 6 unmasks a novel variant in *TULP1* in a patient with early onset retinal dystrophy. *Mol. Vis*. 2018; 24: 478–84.
  26. den Hollander A.I., Lopez I., Yzer S., Zonneveld M.N., Jansen I.M., Strom T.M., et al. Identification of novel mutations in patients with Leber congenital amaurosis and juvenile RP by genome-wide homozygosity mapping with SNP microarrays. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2007; 48(12): 5690–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0610>
  27. Earp M., Winham S.J., Larson N., Permuth J.B., Sicotte H., Chien J., et al. A targeted genetic association study of epithelial ovarian cancer susceptibility. *Oncotarget*. 2016; 7(7): 7381–9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7121>
  28. Patin E., Kutalik Z., Guernon J., Bibert S., Nalpas B., Jouanguy E., et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology*. 2012; 143(5): 1244–52.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.097>
  29. Rüeger S., Bochud P.Y., Dufour J.F., Müllhaupt B., Semela D., Heim M.H., et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2015; 64(10): 1605–15. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306997>
  30. Jiménez-Sousa M.Á., Gómez-Moreno A.Z., Pineda-Tenor D., Brochado-Kith O., Sánchez-Ruano J.J., Artaza-Varasa T., et al. The myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase (*MERTK*) *rs4374383* polymorphism predicts progression of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients: a longitudinal study. *J. Clin. Med*. 2018; 7(12): 473. <https://doi.org/10.3390/jcm7120473>
  31. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E., et al. *MERTK rs4374383* polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016; 64(3): 682–90. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.016>
  32. Reiner A.P., Wurfel M.M., Lange L.A., Carlson C.S., Nord A.S., Carty C.L., et al. Polymorphisms of the IL1-receptor antagonist gene (*IL1RN*) are associated with multiple markers of systemic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2008; 28(7): 1407–12. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.167437>
- #### REFERENCES
1. Meier M.A., Berger C.T. A simple clinical score to identify likely hepatitis B vaccination non-responders – data from a retrospective single center study. *BMC Infect. Dis*. 2020; 20(1): 891. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05634-y>
  2. Sjogren M.H. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am. J. Med*. 2005; 118(Suppl. 10A): 34S–9S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.07.012>
  3. Pondé R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch. Virol*. 2019; 164(11): 2645–58. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04369-9>
  4. Chekol Abebe E., Asmamaw Dejenie T., Mengie Ayele T., Dagne Baye N., Agegnehu Teshome A., Tilahun Muche Z. The role of regulatory B cells in health and diseases: a systemic review. *J. Inflamm. Res*. 2021; 14: 75–84. <https://doi.org/10.2147/JIR.S286426>
  5. Kardar G.A., Jeddi-Tehrani M., Shokri F. Diminished Th1 and Th2 cytokine production in healthy adult nonresponders to recombinant hepatitis B vaccine. *Scand. J. Immunol*. 2002; 55(3): 311–4. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3083.2002.01057.x>
  6. Körber N., Pohl L., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B., Wawer A., Knolle P.A., et al. Hepatitis B vaccine non responders show higher frequencies of CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> regulatory B cells and lower levels of IL-10 expression compared to responders. *Front. Immunol*. 2021; 12: 713351. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.713351>

7. Garner-Spitzer E., Wagner A., Paulke-Korinek M., Kollaritsch H., Heinz F.X., Redlberger-Fritz M., et al. Tick-borne encephalitis (TBE) and hepatitis B nonresponders feature different immunologic mechanisms in response to TBE and influenza vaccination with involvement of regulatory T and B cells and IL-10. *J. Immunol.* 2013; 191(5): 2426–36. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300293>
8. Kachnov V.A., Kryukov E.V., Kolyubaeva S.N., Kutelev G.G., Tyrenko V.V. Gene polymorphisms associated with lipid metabolism disorders in young adults with risk of sudden cardiac death. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2021; 102(6): 805–14. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-805> (in Russian)
9. Mel'nikova E.S., Rymar O.D., Ivanova A.A., Mustafina S.V., Shapkina M.Yu., Martin B. Association of polymorphisms of genes *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020; 92(10): 40–7. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000393> (in Russian)
10. Nazarova E.L., Dem'yanova V.T., Shardakov V.I., Zotina E.N., Dokshina I.A. Associations of polymorphism in several innate immunity genes with the risk of the development of chronic lymphoproliferative diseases. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016; 61(4): 183–9. <https://doi.org/10.18821/0234-5730/2016-61-4-183-189> (in Russian)
11. Epifantseva N.V., Vitkovskiy Yu.A., Emel'yanova A.N. Polymorphism of pro-inflammatory cytokine genes in acute intestinal infections. *Infektsiya i immunitet.* 2021; 11(3): 565–9. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-POP-1268>
12. Mironov K.O., Dunaeva E.A., Dribnokhodova O.P., Shipulin G.A. Using genetic analysis system based on pyrosequencing method. *Spravochnik zaveduyushchego KDL.* 2016; (5): 33–42. (in Russian)
13. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2017; 16(4): 52–7. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57> (in Russian)
14. Semenenko T.A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2011; (1): 51–8. (in Russian)
15. Joshi S.S., Davis R.P., Ma M.M., Tam E., Cooper C.L., Ramji A., et al. Reduced immune responses to hepatitis B primary vaccination in obese individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *NPJ Vaccines.* 2021; 6(1): 9. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00266-4>
16. Liu F., Guo Z., Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of hepatitis B vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017; 13(5): 1014–7. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1274475>
17. Yoda T., Katsuyama H. Analysis of antibody-negative medical students after hepatitis B vaccination in Japan. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2021; 17(3): 852–6. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1788309>
18. Li Z.K., Nie J.J., Li J., Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine.* 2013; 31(40): 4355–61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.108>
19. Pan L., Zhang L., Zhang W., Wu X., Li Y., Yan B., et al. A genome-wide association study identifies polymorphisms in the HLA-DR region associated with non-response to hepatitis B vaccination in Chinese Han populations. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23(8): 2210–9. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt586>
20. De Silvestri A., Pasi A., Martinetti M., Belloni C., Tinelli C., Rondini G., et al. Family study of non-responsiveness to hepatitis B vaccine confirms the importance of HLA class III C4A locus. *Genes Immun.* 2001; 2(7): 367–72. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363792>
21. Davila S., Froeling F.E., Tan A., Bonnard C., Boland G.J., Snippe H., et al. New genetic associations detected in a host response study to hepatitis B vaccine. *Genes Immun.* 2010; 11(3): 232–8. <https://doi.org/10.1038/gene.2010.1>
22. Pan L.P., Zhang W., Zhang L., Wu X.P., Zhu X.L., Yan B.Y., et al. CD3Z Genetic polymorphism in immune response to hepatitis B vaccination in two independent Chinese populations. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035303>
23. Roh E.Y., Song E.Y., Yoon J.H., Oh S., Chang J.Y., Park H., et al. Effects of interleukin-4 and interleukin-12b gene polymorphisms on hepatitis B virus vaccination. *Ann. Hepatol.* 2017; 16(1): 63–70. <https://doi.org/10.5604/16652681.1226816>
24. Salmaninejad A., Bedoni N, Ravesh Z, Quinodoz M., Shoebi N., Mojjarrad M., et al. Whole exome sequencing and homozygosity mapping reveals genetic defects in consanguineous Iranian families with inherited retinal dystrophies. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 19413. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75841-9>
25. Souzeau E., Thompson J.A., McLaren T.L., De Roach J.N., Barnett C.P., Lamey T.M., et al. Maternal uniparental isodisomy of chromosome 6 unmasks a novel variant in *TULP1* in a patient with early onset retinal dystrophy. *Mol. Vis.* 2018; 24: 478–84.
26. den Hollander A.I., Lopez I., Yzer S., Zonneveld M.N., Janssen I.M., Strom T.M., et al. Identification of novel mutations in patients with Leber congenital amaurosis and juvenile RP by genome-wide homozygosity mapping with SNP microarrays. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48(12): 5690–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0610>
27. Earp M., Winham S.J., Larson N., Permuth J.B., Sicotte H., Chien J., et al. A targeted genetic association study of epithelial ovarian cancer susceptibility. *Oncotarget.* 2016; 7(7): 7381–9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7121>
28. Patin E., Kotalik Z., Guernon J., Bibert S., Nalpas B., Jouanguy E., et al. Genome-wide association study identifies variants associated with progression of liver fibrosis from HCV infection. *Gastroenterology.* 2012; 143(5): 1244–52.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.097>
29. Rüeger S., Bochud P.Y., Dufour J.F., Müllhaupt B., Semela D., Heim M.H., et al. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut.* 2015; 64(10): 1605–15. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306997>
30. Jiménez-Sousa M.Á., Gómez-Moreno A.Z., Pineda-Tenor D., Brochado-Kith O., Sánchez-Ruano J.J., Artaza-Varasa T., et al. The myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase (*MERTK*) rs4374383 polymorphism predicts progression of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients: a longitudinal study. *J. Clin. Med.* 2018; 7(12): 473. <https://doi.org/10.3390/jcm7120473>
31. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E., et al. *MERTK* rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(3): 682–90. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.016>
32. Reiner A.P., Wurfel M.M., Lange L.A., Carlson C.S., Nord A.S., Carty C.L., et al. Polymorphisms of the IL1-receptor antagonist gene (*IL1RN*) are associated with multiple markers of systemic inflammation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28(7): 1407–12. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.167437>

### Информация об авторах

**Власенко Наталья Викторовна**<sup>✉</sup> — н.с. лаб. вирусных гепатитов ЦНИИЭ, Москва, Россия, [vlasenko@cmd.su](mailto:vlasenko@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

**Чурилова Надежда Сергеевна** — м.н.с. лаб. вирусных гепатитов ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5344-5829>

**Лоскутова Татьяна Алексеевна** — лаборант лаб. вирусных гепатитов ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1478-665X>

**Миронов Константин Олегович** — д.м.н., рук. научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

**Есьман Анна Сергеевна** — н.с. научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5456-7649>

**Дунаева Елена Алексеевна** — н.с. научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

**Семенов Татьяна Анатольевна** — д.м.н., профессор, академик РАЕН, рук. отдела эпидемиологии НИЦЭИМ им. почетного академика Н.Ф. Гамалея, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

**Родионова Зинаида Сергеевна** — консультант организационно-методического отдела ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0401-279X>

**Никитин Игорь Геннадьевич** — директор НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Тутельян Алексей Викторович** — д.м.н., член-корреспондент РАН, зав. лаб. инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

**Кузин Станислав Николаевич** — д.м.н., профессор, зав. лаб. вирусных гепатитов ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

**Акимкин Василий Геннадиевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ЦНИИЭ, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Участие авторов.** Миронов К.О., Есьман А.Е., Дунаева Е.А. — разработка методик для определения аллелей однонуклеотидных полиморфизмов с использованием ПЦР в режиме реального времени и пиросеквенирования. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 25.02.2022;  
принята к публикации 22.04.2022;  
опубликована 30.04.2022

### Information about the authors

**Natalia V. Vlasenko**<sup>✉</sup> — researcher, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, [vlasenko@cmd.su](mailto:vlasenko@cmd.su), <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

**Nadezhda S. Churilova** — junior researcher, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5344-5829>

**Tatiana A. Loskutova** — assistant, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1478-665X>

**Konstantin O. Mironov** — Head, Scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

**Anna S. Esman** — researcher, Scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5456-7649>

**Elena A. Dunaeva** — researcher, Scientific group for development of new methods of genetic polymorphisms detection, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4477-8506>

**Tatiana A. Semenenko** — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Epidemiology department, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

**Zinaida S. Rodionova** — consultant, Organizational and methodological department, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0401-279X>

**Igor G. Nikitin** — Director, National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

**Alexei V. Tutelian** — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Head, Laboratory of infections associated with the provision of medical care, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2706-6689>

**Stanislav N. Kuzin** — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

**Vasily G. Akimkin** — D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Author contribution.** Mironov K.O., Esman A.S., Dunaeva E.A. — development of methods for determining the alleles of single nucleotide polymorphisms using real-time PCR and pyrosequencing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 25.02.2022;  
accepted for publication 22.04.2022;  
published 30.04.2022