



Вариабельность preCore/Core-региона вируса гепатита В у беременных женщин в Гвинейской Республике

Останкова Ю.В.^{1✉}, Бальде Т.А.Л.², Бумбали С.³, Серикова Е.Н.¹, Зуева Е.Б.¹, Рейнгардт Д.Э.¹, Щемелев А.Н.¹, Давыденко В.С.¹, Ануфриева Е.В.¹, Эсауленко Е.В.¹, Тотолян Арег А.¹

¹ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

²Научно-исследовательский институт прикладной биологии Гвинеи, Киндия, Гвинейская Республика;

³Международный исследовательский центр по тропическим инфекциям в Гвинеи, Нзерекоре, Гвинейская Республика

Аннотация

Актуальность. Вертикальный путь передачи вируса гепатита В (ВГВ) является одним из наиболее значимых в странах Африки, для которых характерны позднее выявление заболевания и высокая смертность. Причиной высокой распространённости гепатоцеллюлярной карциномы в Африке может быть вариативность preCore/Core-региона ВГВ, мутации в котором способствуют прогрессированию заболевания. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов, циркулирующих среди беременных женщин, может отражать общий мутационный профиль патогена в популяции.

Целью нашей работы был анализ вариабельности preCore/Core-региона ВГВ, циркулирующего среди беременных женщин в Гвинейской Республике.

Материалы и методы. Исследовали 480 образцов плазмы, полученных от ВГВ-позитивных беременных женщин из Гвинейской Республики. Для всех образцов проводили секвенирование и анализ нуклеотидных последовательностей preCore/Core-региона генома ВГВ.

Результаты. Аминокислотная изменчивость в preCore-регионе определена у 211 (43,96%) пациенток, в Core-регионе — у 473 (98,54%). Выявлены 12 полиморфных участков preCore-региона, в которых происходили аминокислотные замены, в том числе для генотипов E, A и D определены 8, 2 и 5 позиций соответственно. В Core-регионе определены 67 позиций замен, в том числе 46 в образцах генотипа E, 23 — генотипа A, 26 — генотипа D. Распределение замен в preCore- и Core-регионах у ВГВ-генотипов E, A и D значительно отличается с преобладанием мутаций среди генотипа E ($p < 0,0001$). Для каждого генотипа определены индивидуальные характерные мутации. Выявлены наиболее распространённые клинически значимые мутации в preCore/Core-регионе в обследуемой группе, в том числе rs-H5D (27,08%), rs-W28* (35,21%), c-E64D (33,54%), c-L116I/V/G (91,46%), c-T146N (73,13%). Двойная мутация A1762T/G1764A в базальном ядерном промоторе показана в 74 образцах генотипа E, что составило 15,42% от общей группы и 16,59% от пациентов с генотипом E.

Заключение. Определена частота встречаемости клинически значимых мутаций preCore/Core среди беременных женщин Гвинейской Республики. Полученные данные отражают их распространённость в общей популяции и могут быть использованы для прогноза прогрессирования хронического гепатита В среди населения данного региона.

Ключевые слова: вирус гепатита В, скрытый гепатит В, вариабельность ВГВ, генотипы, клинически значимые мутации, preCore/Core, лабораторная диагностика

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. На проведение данного этапа работы было получено согласие Национального комитета по этике Министерства здравоохранения Гвинейской Республики (протокол № 129/CNERS/16 от 31.08.2015).

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: Останкова Ю.В., Бальде Т.А.Л., Бумбали С., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Рейнгардт Д.Э., Щемелев А.Н., Давыденко В.С., Ануфриева Е.В., Эсауленко Е.В., Тотолян Арег А. Вариабельность preCore/Core-региона вируса гепатита В у беременных женщин в Гвинейской Республике. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2024;101:online-first.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-447>

EDN: <https://www.elibrary.ru/waieez>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-447>

Hepatitis B virus preCore/Core region variability in pregnant women in the Republic of Guinea

Yulia V. Ostankova^{1✉}, Thierno A.L. Balde², Sanaba Boumbaly³, Elena N. Serikova¹, Elena B. Zueva¹, Diana E. Reingardt¹, Alexandr N. Schemelev¹, Vladimir S. Davydenko¹, Ekaterina V. Anufrieva¹, Elena V. Esaulenko¹, Areg A. Totolian¹

¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

²Research Institute of Applied Biology, Kindia, Republic of Guinea;

³Centre International de Recherche sur les Infections Tropicales en Guinée, Nzerecore, Republic of Guinea

Abstract

Introduction. The vertical route of hepatitis B virus (HBV) transmission is a significant problem in African countries, which is characterized by late diagnosis of the disease and high mortality. The high prevalence of hepatocellular carcinoma (HCC) in Africa may be due to variability in the HBV preCore/Core region, mutations in which contribute to disease progression. Molecular genetic characterization of strains circulating among pregnant women may reflect the overall mutational profile of the pathogen in the population.

The objective of this study was to analyze the variability of the HBV preCore/Core region circulating among pregnant women in the Republic of Guinea.

Materials and methods. The study material included 480 plasma samples obtained from HBV-positive pregnant women from the Republic of Guinea. For all samples, the nucleotide sequences of the preCore/Core region of the HBV genome were sequenced and analyzed.

Results. Amino acid variability in the preCore region was determined in 211 (43.96%), and in the Core region in 473 (98.54%) patients. 12 polymorphic sites of the preCore region were identified in which amino acid substitutions occurred, including 8, 2 and 5 positions identified for genotypes E, A and D, respectively. In the Core region, 67 substitution positions were identified, including 46 in samples of genotype E, 23 in HBV genotype A and 26 in genotype D. It was shown that the distribution of substitutions in the preCore and Core regions in HBV genotypes E, A and D differs significantly with a predominance in mutations among HBV genotype E — $p < 0.0001$. Individual characteristic mutations have been identified for each genotype. The most common clinically significant mutations in the preCore/Core region in the study group were identified, including pc-H5D (27,08%), pc-W28* (35,21%), c-E64D (33,54%), c-L116I/V/G (91,46%), c-T146N (73,13%). The double mutation A1762T/G1764A in the basal core promoter was shown in 74 samples of HBV genotype E, which accounted for 15.42% of the total group and 16.59% of patients with HBV genotype E.

Conclusion. The frequency of clinically significant preCore/Core mutations among pregnant women in the Republic of Guinea was determined. The data obtained reflect their prevalence in the general population and can be used to predict the progression of chronic HBV among the region's population.

Keywords: hepatitis B virus, occult hepatitis B, HBV variability, genotypes, clinically significant mutations, preCore/Core, laboratory diagnostics

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the National Ethics Committee of the Ministry of Health of the Republic of Guinea (protocol No. 129/CNERS/16, August 31, 2015).

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: Ostankova Yu.V., Balde T.A.L., Boumbaly S., Serikova E.N., Zueva E.B., Reingardt D.E., Schemelev A.N., Davydenko V.S., Anufrieva E.V., Esaulenko E.V., Totolian Areg A. Hepatitis B virus preCore/Core region variability in pregnant women in the Republic of Guinea. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101:online-first. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-382> EDN: <https://www.elibrary.ru/waieez>

Введение

Вирус гепатита В (ВГВ), способный вызывать как острое, так и хроническое заболевание печени и являющийся 7-й причиной смертности в мире, остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения, несмотря на все меры, принимаемые для его элиминации. По данным разных исследо-

вателей, количество больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) в мире достигает 360 млн человек¹. Более 75 млн из них проживает в странах Африки к югу от Сахары, где встречаемость среди

¹ ВОЗ. Гепатит В: Информационный бюллетень; 2023. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

населения поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), представляющего собой главный лабораторный диагностический маркер, превосходит 8%, а в некоторых регионах достигает 25% [1]. К естественным путям передачи патогена относят половой (прямой сексуальный контакт), вертикальный (от матери плоду во время или после родов, а также пренатальное (трансплацентарное) инфицирование, бытовой путь, в том числе прямой и не прямой, включающий пользование общими с инфицированным лицом предметов гигиены и тому подобные контакты. Одним из наиболее значимых путей распространения ВГВ в Африке является вертикальный [2]. Без терапевтического вмешательства частота передачи вируса от матери к ребёнку превышает 31% [3]. Особая значимость раннего инфицирования связана с тем, что при заражении в возрасте до 5 лет в подавляющем большинстве случаев развивается ХГВ [4]. Кроме того, именно раннее инфицирование ВГВ является одним из наиболее значимых факторов риска развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [5]. Ещё одной причиной огромного количества больных ГЦК и высокой смертности от неё в Африке является позднее выявление заболевания и, соответственно, позднее обращение больных в медицинские учреждения [6]. Самой пострадавшей страной является Гамбия, за ней следуют Гвинейская Республика, Либерия и Сьерра-Леоне [7]. Связано это как с недостаточностью методов диагностики, так и с крайне низкой информированностью населения о вирусных гепатитах, путях передачи и последствиях инфицирования. Помимо социальных факторов на прогрессирование заболевания способны влиять вирусные факторы. Так, высокая вирусная нагрузка и, соответственно, активная репликация вируса повышают риск развития ЦП и ГЦК, но даже вирусная нагрузка менее 200 МЕ/мл не исключает прогрессирования болезни [8]. Высокая гетерогенность вируса, для которого в настоящее время описаны 10 генотипов и более 40 субгенотипов, также оказывает влияние на прогрессирование заболевания [9, 10]. Например, для ВГВ субгенотипа С2 характерны более частая хронизация и тяжёлое течение болезни, включая развитие ГЦК, чем для В2, а вирусы генотипов А и В более чувствительны к терапии, чем D и C [11].

Однако генотипический фактор не является единственным параметром, способствующим прогрессированию заболевания, весомый вклад вносят естественные и возникающие под селективным воздействием мутации вируса. За исключением редких случаев делеций, большинство мутаций в preCore/Core-регионе представляют собой точечные мутации, преимущественно связанные со снижением уровня HBsAg и/или снижением вирусной нагрузки. Причём в Core-регионе мутации локализируются в основном в иммуноактивных областях (МНС классов I + II) и,

таким образом, могут влиять на развитие заболевания. Например, известны связанные с тяжёлым течением заболевания печени и развитием ГЦК мутации в preCore-регионе (*G1896A*) и в базальном ядерном промоторе (basal core promoter — BCP) — *T1753C*, *A1762T/G1764A*, описаны также аминокислотные замены в Core-регионе — *F24Y*, *E64D*, *E77Q*, *A80I/T/V*, *L116I*, *E180A* [12]. Молекулярно-генетическая вариативность вирусов может проявлять связь с пространственно-временными изменениями, т.е. эволюционировать с течением времени, распространением в географических регионах, группах риска, ключевых группах населения, изменением путей передачи [13]. Поэтому для прогнозирования эпидемиологической ситуации высокую значимость имеет динамический мониторинг циркулирующих вариантов вируса в группах населения, отражающих ситуацию в популяции, а также потенциально способных распространять патоген. Беременные женщины являются такой группой, т.к. фактически демонстрируют эпидемиологический профиль половозрелого гетеросексуального населения того или иного исследуемого географического региона.

Гвинейская Республика — страна с населением более 13,6 млн человек, расположенная на Атлантическом побережье Западной Африки, являющаяся одной из беднейших стран мира², где медицина остаётся наименее финансируемым государством направлением. Так, в 2019 г. вклад ВВП страны в секторы здравоохранения и социальной работы не превышал 3,2%³. Значительно сократилась работа по профилактике вертикальной передачи ВИЧ, являющаяся одним из ключевых факторов улучшения здоровья матери и ребёнка, уменьшилось среднее число посещений клиник дородовой помощи [14, 15]. В то же время распространённость ВГВ в стране крайне велика: в отличие от ВИЧ, анализ на маркеры вирусных гепатитов проводят редко, даже при дородовом обследовании беременных, поэтому у большинства больных заболевание не диагностировано. Поскольку скрининг на вирусные гепатиты не проводят, то и профилактики вертикальной передачи ВГВ не осуществляют. Встречаемость ДНК ВГВ среди условно здоровых лиц составляет 22,36% [16], среди доноров крови — 30,4% [17], а среди беременных женщин в некоторых регионах страны — 26,5% [18, 19]. Ранее было показано, что практически все HBsAg-позитивные женщины, родившие естественным путём, передавали вирус ребёнку [20].

Несмотря на внедрение в стране вакцинации против ВГВ в 2006 г., охват вакцинацией в настоя-

² Countrymeters. Население Гвинеи. URL: <http://countrymeters.info/ru/guinea> (дата обращения: 09.03.2023).

³ INS GUINÉE. Annuaire Statistique; 2019. URL: https://www.stat-guinee.org/images/Documents/Publications/INS/annuelles/annuaire/ANNUAIRE_STATISTIQUE_AGRICOLE_2019_INS_FINALISE.pdf (дата обращения: 20.12.2022).

щее время не превышает 47% жителей, что связано как с отсутствием налаженной системы хранения и транспортировки вакцин, требующих соблюдения холодовой цепи, так и с социокультурными особенностями населения, недоверием местных жителей к медицинскому персоналу [21].

Данных о молекулярно-генетических особенностях циркулирующего в Гвинейской Республике вируса сравнительно мало, характеристика preCore/Core-региона представлена в литературе очень ограниченно [22].

Целью нашей работы было проанализировать вариабельность preCore/Core-региона ВГВ, циркулирующего среди беременных женщин в Гвинейской Республике.

Материалы и методы

В работе были использованы образцы плазмы крови, полученные от 480 инфицированных ВГВ беременных женщин, проживающих в Гвинейской Республике [19]. Лабораторные исследования проводили на базе Российско-Гвинейского научного исследовательского центра эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней, расположенного на территории Института прикладной биологии Гвинеи в префектуре Киндия. На проведение данного этапа работы было получено согласие Этического комитета Гвинеи (протокол № 129/CNERS/16 от 31.08.2015). Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в эксперименте.

ДНК ВГВ в плазме крови определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией, применяя разработанный в Санкт-Петербургском НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера способ, позволяющий обнаруживать ДНК ВГВ при низкой вирусной нагрузке. Чувствительность метода составляет 10 МЕ/мл при экстракции из 100 мкл плазмы [23]. Нуклеотидные последовательности полных геномов ВГВ получали, используя гнездовую ПЦР на базе перекрывающихся пар праймеров с последующим секвенированием по Сэнгеру [22]. Полученные последовательности ВГВ были проанализированы с целью определения мутаций в исследуемом регионе генома ВГВ относительно консенсусной последовательности вируса Mart-B47 (HE974377.1, генотип D) [23] для единообразия обозначения позиций замен и выявления замен, характерных для одних генотипов, но не представленных или мало представленных в других. Дополнительно все последовательности генотипов А, D и E анализировали относительно референсных последовательностей соответствующих генотипов (номера в международной базе GenBank — AY128092.1, NC_003977.2 и AB032431.1 соответственно). Использовали онлайн-инструмент базы

данных «Geno2Pheno HBV»⁴, а также «Hepatitis B Virus Phylogenetic Typing Tool»⁵, где в качестве референсных штаммов из предложенных выбирали также AY128092.1, NC_003977.2 и AB032431.1.

Статистическую обработку данных производили с помощью программ «MS Excel», «Prizm 5.0» («GraphPad Software Inc.»), «Statistica 8.0» («StatSoft Inc.»). При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера–Пирсона. Результаты представлены с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для оценки достоверности различий данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий χ^2 с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Возраст обследованных варьировал от 13 до 55 лет и составил в среднем 25,8 года. Число HBsAg-негативных случаев составило 188 (39,17%; 95% ДИ 34,77–43,69%). Генотипы ВГВ, определённые на основании филогенетического анализа, представлены в **табл. 1** [19].

Для изучения вариабельности preCore/Core-региона ВГВ в обследованной группе были проанализированы нуклеотидные последовательности вирусного генома каждого образца. Аминокислотная изменчивость preCore-региона определена у 211 человек (43,96%; 95% ДИ 39,46–48,53%), а Core-региона — у 473 (98,54%; 95% ДИ 97,02–99,41%). При анализе preCore-региона выявлены 12 полиморфных участков, в которых происходили аминокислотные замены, в том числе для генотипа E определены 8 позиций, для генотипа D — 5, для генотипа A — 2. Встречаемость аминокислотных замен в preCore-регионе представлена на **рис. 1**.

При сравнительном анализе установлено, что распределение мутаций среди ВГВ генотипов E, A и D значительно отличаются ($p < 0,0001$). Для генотипа E среди прочих определены замены *H5D*, *L8Q*, *C12R*, не представленные среди изолятов генотипов A и D. В свою очередь, мутация *V17L/I* показана только для ВГВ генотипа A, замены *A19T*, *S20F*, *L27V* выявлены только у ВГВ генотипа D. При анализе распределения аминокислотных замен, представленных, по крайней мере, в 2 генотипических группах, также определены достоверные отличия с преобладанием мутаций среди ВГВ генотипа E: $\chi^2 = 16,206$; $df = 8$; $p = 0,0395$.

В Core-регионе определены 67 позиций аминокислотных замен, в том числе для генотипа E — 46, для генотипа A — 23 позиции, для генотипа D — 26.

⁴ URL: <https://hbv.geno2pheno.org/>

⁵ URL: <https://www.genomedetective.com/app/typingtool/hbv/>

Таблица 1. Генотипы ВГВ, циркулирующие среди беременных женщин обследованной группы

Table 1. Hepatitis B virus genotypes circulating among pregnant women in the survey group

Генотип Genotype	Количество Quantity	Доля, % Share, %	95% ДИ 95% CI
A1	8	1,67	0,72–3,26
A3	7	1,46	0,59–2,98
D1	3	0,63	0,13–1,82
D2	5	1,04	0,34–2,41
D3	11	2,29	1,15–4,06
E	446	92,9	90,24–95,05

Встречаемость наиболее распространённых аминокислотных замен в Core-регионе представлена на рис. 2.

Распределение мутаций Core-региона среди ВГВ генотипов E, A и D также значительно отличается ($p < 0,0001$). Для генотипа E выявлены замены S21H, V27I, R28K, Y38F, R39G, E46D, P79Q, M93V/I, G94A, F103L, I105T, T114P/V, F122C, W125T, R133T, S141P, L143T, T146N, V149I, R152G, R166P, R181P, Q184R/K/H, не представленные среди образцов ВГВ генотипов A и D. Только среди ВГВ генотипа A обнаружены мутации A11S, A34S, G63V, E77D/Q, L95I, T142I/S, D153G,

R159G, S183P, среди ВГВ генотипа D — I3L, D4Y, F9I, V13G, L15F, S17L, L19F, D29G, Q57R, L162N, S178T. Оценка распределения полиморфных вариантов, выявленных не менее чем в 2 генотипических группах, продемонстрировала достоверные ($p < 0,0001$) отличия с большей частотой встречаемости и разнообразием замен среди ВГВ генотипа E. Сравнительный межгенотипный анализ встречаемости наиболее распространённых в обследованной группе аминокислотных замен в Core-регионе также показал отличия ($p < 0,0001$).

Двойная мутация A1762T/G1764A была выявлена в ВСП 74 образцов ВГВ генотипа E, что составило 15,42% (95% ДИ 12,3–18,96%) от общей группы и 16,59% (95% ДИ 13,26–20,38%) от пациентов с ВГВ генотипа E. Информация о наиболее часто встречающихся в группе клинически значимых мутациях ВСП и preCore/Core-региона представлена в табл. 2.

Обсуждение

Ген C и регион Pre-C протяжённостью 555 н.т. и 87 н.т. соответственно кодируют два белка: HBeAg размером 185 аминокислот и HBeAg размером 150 аминокислот, являющихся продуктом альтернативной инициации трансляции с двух AUG-кодонов и посттрансляционной модификации. С внутренне-го AUG-кодона строится структурный полипептид

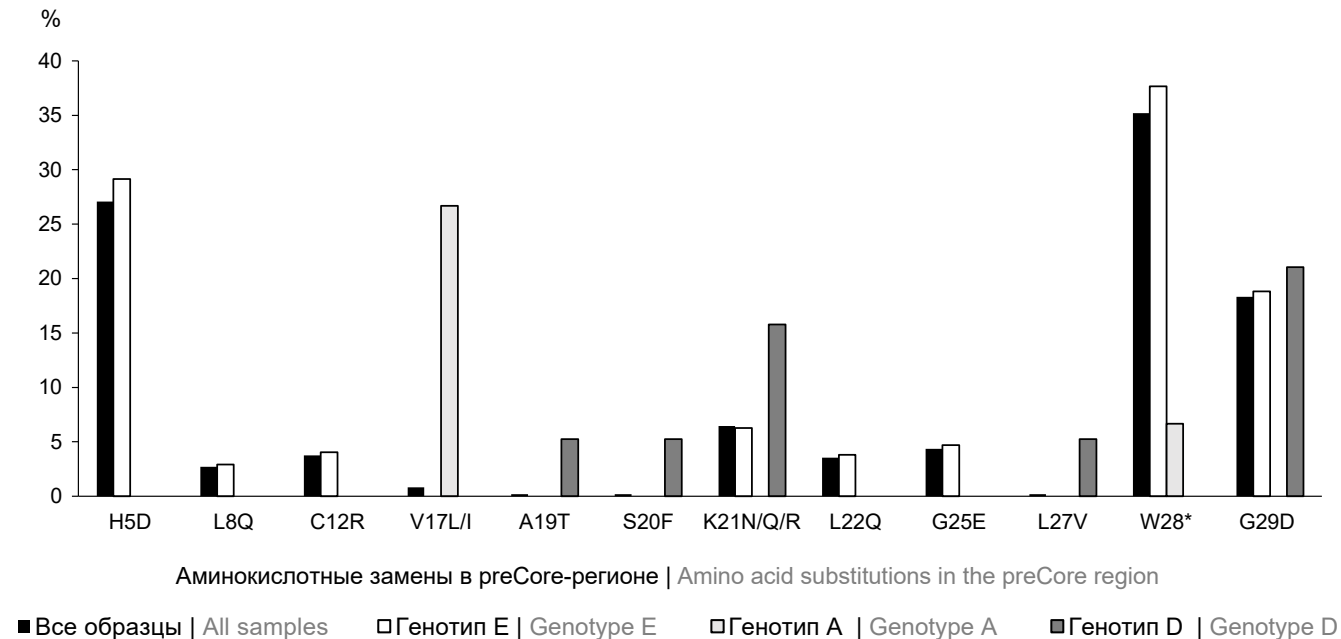


Рис. 1. Частота встречаемости аминокислотных замен в preCore-регионе генома ВГВ в обследованной группе и в соответствии с генотипами.

* — стоп-кодон. Аминокислотные замены представлены относительно консенсусной последовательности вируса Mart-B47 (HE974377.1, генотип D) с дополнительным анализом относительно генотип-специфических референсных последовательностей AY128092.1 (генотип A), NC_003977.2 (генотип D) и AB032431.1 (генотип E).

Fig. 1. Frequency of amino acid substitutions occurrence in the preCore region of the hepatitis B virus genome in the examined group and according to genotypes.

* — stop codon. Amino acid substitutions are presented relative to the consensus sequence of the Mart-B47 virus (HE974377.1, genotype D) with additional analysis relative to genotype-specific reference sequences AY128092.1 (genotype A), NC_003977.2 (genotype D) and AB032431.1 (genotype E).

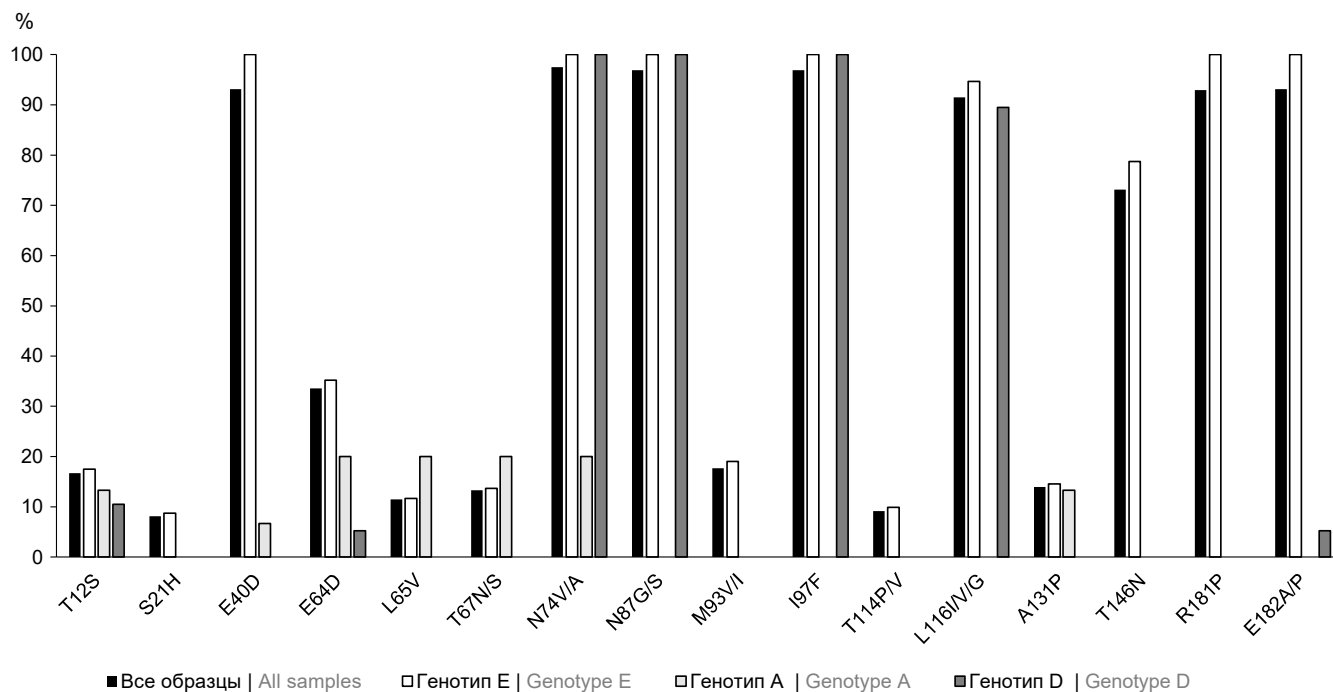


Рис. 2. Частота встречаемости наиболее распространённых аминокислотных замен в Core-регионе генома ВГВ в обследованной группе и в соответствии с генотипами.

Аминокислотные замены представлены относительно консенсусной последовательности вируса Mart-B47 (HE974377.1, генотип D) с дополнительным анализом относительно генотип-специфичных референсных последовательностей AY128092.1 (генотип A), NC_003977.2 (генотип D) и AB032431.1 (генотип E).

Fig. 2. Frequency of the most common amino acid substitutions occurrence in the Core region of the hepatitis B virus genome in the examined group and according to genotypes.

Amino acid substitutions are presented relative to the consensus sequence of the Mart-B47 virus (HE974377.1, genotype D) with additional analysis relative to genotype-specific reference sequences — AY128092.1 (genotype A), NC_003977.2 (genotype D) and AB032431.1 (genotype E).

вирусного капсида Core-белок размером 21 кДа. С расположенного выше по цепи AUG-кодона кодируется белок preCore размером 24 кДа. Белок Core играет ключевую роль в жизненном цикле ВГВ, а изменения в его последовательности способны служить потенциальными маркерами прогрессирования заболевания [12]. HBeAg служит основной мишенью для иммунного ответа хозяина, особенно атаки цитотоксических Т-лимфоцитов CD4 и CD8, при которой несинонимичные мутации, изменяющие иммунные эпитопы, могут привести к образованию вариантов ускользания от иммунного ответа, что приводит к персистенции ВГВ. Более того, поскольку замены в Core-регионе могут привести к одновременным заменам в HBeAg, ключевом иммунорегуляторном белке вируса, то и способны оказать значительное влияние на естественное течение ХГВ [28]. Решающую роль в репликации вируса играет также ВСР, способствуя образованию preCore и прегеномной РНК [29], значит, мутации в этой области также могут способствовать развитию заболевания. Ведущие к таким изменениям мутации в разных областях генома вируса могут быть следствием как естественной эволюции вируса, так и внешнего влияния, поскольку и эндогенное, и эк-

зогенное селективное воздействие приводят к модификации структуры генома патогена за счёт его высокой вариабельности, особенно при длительном течении заболевания [24].

В обследованной группе у 15 человек выявлен ВГВ генотипа А, включая 8 случаев генотипа А1, который эндемичен для Африки и прошёл длинный эволюционный путь на континенте. Ранее было показано, что у африканцев, инфицированных субгенотипом А1, риск развития рака печени в 4,5 раза выше, чем у инфицированных другими геновариантами, причём рак развивается в более раннем возрасте [30].

Большую часть изученной в рамках настоящей работы группы составляют пациентки с ВГВ генотипа Е. Этот геновариант является одним из наиболее распространённых в странах Африки к югу от Сахары, в том числе в Гвинейской Республике и её странах-соседях. Несмотря на широкую встречаемость, этот вариант вируса имеет сравнительно низкую относительно других вариабельность генома, что может свидетельствовать о его более коротком эволюционном пути [31]. В то же время некоторые исследователи высказывали опасения по поводу эффективности вакцины против ВГВ при генотипе Е,

Таблица 2. Наиболее распространённые клинически значимые мутации, выявленные в BCP и preCore/Core-регионе в обследуемой группе**Table 2.** The most prevalent clinically significant mutations identified in the BCP and preCore/Core region in examined group

Область генома ВГВ HBV genome region	Мутация Mutation	Частота встречаемости в группе ($n = 480$) Frequency of occurrence in the group ($n = 480$)			Генотип Genotype	Клиническая значимость мутации Clinical significance of the mutation
		n	%	95% ДИ 95% CI		
BCP	<i>A1762T/G1764A</i>	74	15,42	12,30–18,96	E	Прогрессирование заболевания, ЦП и ГЦК [24, 25] Disease progression, liver cirrhosis and HCC [24, 25]
PreCore	<i>H5D</i>	130	27,08	23,16–31,30	E	HBsAg-негативный ВГВ генотип E связан с тяжёлым заболеванием печени. Может частично объяснить высокую распространённость ГЦК в Африке [26] Associated with severe liver disease in HBsAg-negative HBV genotype E. This mutation could partially explain the high prevalence of HCC in Africa [26]
PreCore	<i>K21N/Q/R</i>	31	6,46	4,43–9,04	E, D	Предположительно связан с прогрессированием заболевания, особенно у HBsAg-негативных пациентов [26] Presumably associated with disease progression, especially in HBsAg-negative patients [26]
PreCore	<i>W28* (G1896A)</i>	169	35,21	30,93–39,67	E, A	Прогрессирование заболевания, ЦП и ГЦК [24, 25] Disease progression, liver cirrhosis and HCC [24, 25]
PreCore	<i>G29D (G1899A)</i>	88	18,33	14,97–22,09	E, D	
Core	<i>E64D</i>	161	33,54	29,33–37,96	E, A, D	Прогрессирование заболевания, ЦП и ГЦК, ускользание от иммунного ответа [24, 25] Disease progression, liver cirrhosis and HCC, immune escape [24, 25]
Core	<i>E113Q</i>	19	3,96	2,40–6,11	E, A	Ускользание от иммунитета, отбор специфических антител, хроническая персистенция вируса, прогрессирование заболевания, ЦП и ГЦК [24, 25] Immune escape, selection of specific antibodies, chronic persistence of the virus, disease progression, liver cirrhosis and HCC [24, 25]
Core	<i>T114P/V</i>	44	9,17	6,74–12,11	E	
Core	<i>L116I/V/G</i>	439	91,46	88,59–93,8	E, D	
Core	<i>F122C</i>	11	2,29	1,15–4,06	E	
Core	<i>W125T</i>	13	2,71	1,45–4,59	E	
Core	<i>P130T</i>	29	6,04	4,08–8,56	E, D	
Core	<i>A131P</i>	67	13,96	10,98–17,38	E, A	
Core	<i>R133T</i>	11	2,29	1,15–4,06	E	
Core	<i>S141P</i>	12	2,5	1,30–4,33	E	
Core	<i>L143T</i>	14	2,92	1,60–4,85	E	
Core	<i>T146N</i>	351	73,13	68,92–77,04	E	

т.к. при таком геноварианте нередко наблюдали про-рывные инфекции. Предположительно, это может быть связано с двойной мутацией *A1762T/G1764A* в BCP, ассоциированной не только с прогрессированием заболевания печени, но и со сниженным уровнем секретируемого HBeAg, с ускользанием от иммунного ответа [32]. Таким образом, известная для ВГВ генотипа E высокая заболеваемость ГЦК может быть связана как с распространённостью

изменений генома, ведущих к прогрессированию заболевания, так и с упомянутым ранее поздним обнаружением инфицирования, причём один фактор не исключает другой [31]. В обследованной нами группе была показана высокая встречаемость двойной мутации *A1762T/G1764A* (15,42%). Кроме того, обнаружено значительное количество мутаций в preCore/Core-регионе ВГВ, в том числе показана высокая частота мутации preCore *G1896A* (35,21%),

приводящая к появлению стоп-кодона (W28*), преждевременному обрыву предшественника HBeAg, отвечающей более чем за 90% случаев дефектной секреции HBeAg и, соответственно, отмены экспрессии антигена, что характерно для больных, инфицированных ВГВ генотипа Е [33]. Отметим, что столь же высокая распространённость мутации *G1896A* (47,11%) была показана ранее у жителей Гвинейской Республики с ВГВ генотипа Е [22]. Выявленная в настоящей работе аминокислотная замена preCore-региона ВГВ генотипа Е *H5D* при HBeAg-негативном генотипе Е связана с тяжёлыми заболеваниями печени. Эта мутация также может частично объяснить высокую распространённость ГЦК в Африке. Ещё две значимые для развития ГЦК мутации, связанные с тяжёлым заболеванием у HBeAg-отрицательных лиц, — *K21N/Q/R* и *G29D* в preCore-области, выявлены среди изолятов генотипов Е и D [26]. В обследованной группе обнаружено значительное количество мутаций в Core-регионе в позициях 113–143, влияющих, как известно, на антигенность и стабильность частицы и приводящих к появлению ускользающих от иммунитета мутантов, ведущих к хронической персистенции вируса.

Для большинства выявленных в Core-регионе аминокислотных замен нет достоверных сведений об их клинической значимости, однако известны сайты иммунного распознавания HBeAg, в том числе эпитопы-мишени для CD4⁺-Т-клеток человека (аминокислотные позиции 1–20, 50–69, 81–105, 117–131, 141–165), цитотоксические Т-лимфоциты/CD8⁺-Т-клетки (аминокислотные позиции 18–27, 88–96, 130–140, 141–151), эпитопы В-клеток (аминокислотные позиции 74–89, 107–118, 127–138). Мутации в таких иммуноактивных участках HBeAg имеют жизненно важное значение для персистенции вируса, иммунного ответа хозяина и прогрессирования заболевания [25]. Таким образом, среди обнаруженных аминокислотных замен ряд мутаций имеет потенциальное клиническое значение, способствуя развитию ХГВ, например, локализованные в участках эпитопов Т-клеток (*T12S*, *E64D*, *L65V*, *M66I*, *T67N/S*, *A69S*, *N87G/S*, *T91N/S*, *M93V/I*, *G94A*, *I97F*, *F103L*, *I105T*, *F122C*, *W125T*, *P130T*, *A131P*, *S141P*, *L143T*, *T146N*, *V149I*, *R151Q*, *R152G*, *S157D*) и В-клеток (*N74V/A*, *P79Q*, *A80T*, *N87G/S*, *L108I*, *E113Q*, *T114P/V*, *L116I/V/G*, *P130T*, *A131P*, *R133T*). Аминокислотные замены в основных иммунных эпитопах потенциально способны нарушить иммунный ответ, что, в свою очередь, может стать одной из причин развития HBeAg-негативного гепатита В, привести к персистирующей инфекции и высокой вариабельности всех регионов генома вируса [34]. Отметим, что среди перечисленных мутаций есть те, которые достоверно связаны с развитием ЦП и ГЦК, в том числе расположенные в эпитопах В-клеток *E77D/Q*, *A80T* и *L116I/V/G*, а также в эпитопах Т-клеток —

E64D и *T91N/S*. Учитывая высокую встречаемость таких замен, нельзя исключать их значительную роль в повышенной распространённости тяжёлых заболеваний печени в странах Африки, особенно в случаях ВГВ генотипа Е. Особое внимание привлекают аминокислотные замены, выявленные абсолютно у всех обследованных лиц генотипа Е — *E40D*, *N74V/A*, *N87G/S*, *I97F*, *R181P*, *E182A/P*, которые, учитывая их 100% представленность, могут быть характерны для генотипа Е в целом или связаны с особенностями этого геноварианта вируса в Гвинейской Республике, но, с другой стороны, связаны с прогрессированием заболевания печени.

В рамках исследования показана большая вариабельность preCore/Core-региона генотипа Е по сравнению с А и D, в то время как известно, что в целом для ВГВ генотипа Е характерна относительная гетерогенность в сравнении с другими генотипами. По всей видимости, полученные нами противоречащие этому факту результаты связаны с тем, что в группе преобладали изоляты генотипа Е, в то время как генотипы А и D представлены единичными случаями.

За последние 15 лет встречаемость мутаций среди изолятов ВГВ генотипа Е значительно возросла. В 2009 г. Р. Garmigi и соавт. продемонстрировали, что в Гвинейской Республике 26,0% случаев ВГВ генотипа Е имели 1 или более мутаций в положениях 1762, 1764 и/или 1896, преждевременный стоп-кодон, связанный с мутацией *G1896A*, наблюдался в 20,8% последовательностей, а 5,2% имели тройную мутацию [35]. В нашем исследовании *G1896A* представлена в 1,5 раза чаще (35,21%), а тройная мутация показана у 47 человек — 9,79% (95% ДИ 7,28–12,81%) от общей группы и 10,54% (95% ДИ 7,85–13,77%) от лиц с генотипом Е. Вероятнее всего, такие мутации представляют собой следствие естественного полиморфизма вируса. Однако мутации в позициях 1762, 1764, 1896 относятся к самым распространённым. В Пакистане *A1762T/G1764A* отмечена в 30% случаев, *G1896A* — в 38% [36]. В Эфиопии частота *A1762T/G1764A* составила 25,9% случаев, *G1896A* — 25,2% [37]. В Бразилии встречаемость *A1762T/G1764A* составила 59,3% случаев, *G1896A* — 84,1% [38]. Кроме того, встречаемость указанных мутаций нередко связана с генотипом вируса. Так, встречаемость *A1762T/G1764A* во Вьетнаме составила 93,3% при генотипе С и 50% при генотипе В, а *G1896A* — 74,2% при генотипе В и 2,2% при генотипе С [39]. Анализ 6479 последовательностей ВГВ разных генотипов из международной базы данных позволил определить общую частоту *A1762T/G1764A* — 28,9%, представленность этой двойной мутации относительно генотипов была следующей: А — 26,9%; В — 15,5%; С — 46,1%; D — 21,5%; Е — 11%; F — 22,5%; G — 97,5%; H — 3,8%, однако следует отметить, что объём

ём выборки генотипов E–H оказался в разы меньше, чем остальных генотипов [40]. По всей видимости, именно с этим была связана сравнительно низкая встречаемость *A1762T/G1764A* при генотипе E, в то время как, например, в Нигерии, где обследованная группа была представлена преимущественно генотипом E, *A1762T/G1764A* выявлена в 43% случаев, *G1896A* — в 57% [41].

Следует отметить, что в нашей когорте HBsAg-негативные образцы и образцы с низкой вирусной нагрузкой были более вариабельны на протяжении preCore/Core-региона, что может быть связано в том числе с ингибированием репликации ВГВ мутациями preCore/Core-региона. В многочисленных исследованиях описана связь между частотой мутаций в preCore/Core-регионе и прогрессированием заболевания печени у пациентов, инфицированных ВГВ, однако ассоциация между аминокислотными заменами и клинической тяжестью заболевания существенно различается как в разных популяциях, так и в разных исследованиях одних и тех же популяций. Это очевидное несоответствие можно объяснить различными факторами, включая генотип вируса, этническую принадлежность пациента, иммунную компетентность хозяина и коинфекцию другими вирусами. Тем не менее ряд мутаций, для которых показана достоверная связь с ЦП и ГЦК, а также влияющие на серологический статус HBeAg, могут служить диагностическими и прогностическими маркерами для раннего выявления прогрессирования заболевания печени у инфицированных ВГВ лиц.

Заключение

Распространённость у терапевтически наименее беременных женщин Гвинейской Республики клинически значимых аминокислотных замен preCore/Core-региона ВГВ отражает их встречаемость в популяции и косвенно объясняет причины крайне высокой частоты ГЦК в африканских странах. Ряд таких аминокислотных замен, ассоциированных, как показано для генотипов D и A, с прогрессированием заболевания, характерны для генотипа E. Определение генотипов и мутаций генома вируса может быть использовано для прогноза прогрессирования заболевания. Выявленная изменчивость свидетельствует о необходимости исследования особенностей патогена и иммунного ответа хозяина, в том числе при HBsAg-негативном ВГВ. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости уделить особое внимание нарастающему эпидемическому кризису ВГВ в странах Африки к югу от Сахары. Этот регион находится в самом конце списка по доступности целого ряда медицинских услуг, включая скрининг, диагностику и лечение людей, инфицированных этим вирусом. Результаты исследования могут служить исходными

данными для оценки национальной заболеваемости ВГВ и планирования массовой иммунизации против ВГВ в Гвинейской Республике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)
2. Kean E., Funk A.L., Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother to child transmission of HBV infection in Sub-Saharan Africa. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;44(10):1005–17. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.13795>
3. Yao N., Fu S., Wu Y., et al. Incidence of mother-to-child transmission of hepatitis B in relation to maternal peripartum antiviral prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2022;101(11):1197–206. DOI: <https://doi.org/10.1111/aogs.14448>
4. Shimakawa Y., Lemoine M., Njai H.F., et al. Natural history of chronic HBV infection in West Africa: a longitudinal population-based study from The Gambia. *Gut*. 2016;65(12):2007–16. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309892>
5. Wang C.C., Cheng P.N., Kao J.H. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020;51(2):216–30. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15575>
6. Kew M.C., Welschinger R., Viana R. Occult hepatitis B virus infection in Southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;23(9):1426–30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05481.x>
7. Ladep N.G., Lesi O.A., Mark P., et al. Problem of hepatocellular carcinoma in West Africa. *World J. Hepatol.* 2014;6(11):783–92. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i11.783>
8. Mulrooney-Cousins P.M., Michalak T.I. Persistent occult hepatitis B virus infection: experimental findings and clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(43):5682–6. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i43.5682>
9. Lin Y.Y., Liu C., Chien W.H., et al. New insights into the evolutionary rate of hepatitis B virus at different biological scales. *J. Virol.* 2015;89(7):3512–22. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.03131-14>
10. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2015;5(5):a021436. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021436>
11. Cao G.W. Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations. *World J. Gastroenterol.* 2009;5(46):5761–9. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5761>
12. Yil M., Cortese M.F., Guerrero-Murillo M., et al. Conservation and variability of hepatitis B core at different chronic hepatitis stages. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(20):2584–98. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i20.2584>
13. Mixson-Hayden T., Lee D., Ganova-Raeva L., et al. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in United States-bound refugees from Asia and Africa. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2014;90(6):1014–20. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0068>
14. Camara B.S., Delamou A., Diro E., et al. Effect of the 2014/2015 Ebola outbreak on reproductive health services in a rural district of Guinea: an ecological study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2017;111(1):22–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trx009>
15. Leno N.N., Delamou A., Koita Y., et al. Ebola virus disease outbreak in Guinea: what effects on prevention of mother-to-child transmission of HIV services? *Reprod. Health.* 2018; 15(1):60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0502-y>
16. Бумбали С., Серикова Е.Н., Семенов А.В. и др. Значимость лабораторной диагностики парентеральных вирусных гепатитов в Гвинейской Республике. *Журнал микробиоло-*

- ши, эпидемиологии и иммунологии. 2021;98(4):440–9. Bumbali S., Serikova E.N., Semenov A.V., et al. Significance of parenteral viral hepatitis laboratory diagnostics in the Republic of Guinea. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(4):440–9. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-116> EDN: <https://elibrary.ru/wdbxjj>
17. Бумбали С., Балде Т.Л., Семенов А.В. и др. Распространенность маркеров вирусного гепатита В среди доноров крови в Гвинейской Республике. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(1):59–68. Bumbali S., Balde T.L., Semenov A.V., et al. Prevalence of viral hepatitis B markers among blood donors in the Republic of Guinea. *Problems of Virology*. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-92> EDN: <https://elibrary.ru/zybhjz>
 18. Балде Т.А.Л., Бумбали С., Серикова Е.Н. и др. Сравнительный анализ вертикального риска передачи некоторых гемоконтактных инфекций в Гвинейской Республике. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021;(1):87–94. Balde T.A.L., Bumbali S., Serikova E.N., et al. Comparative analysis of the vertical risk of transmission of some blood-borne infections in the republic of Guinea. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-1-87-94> EDN: <https://elibrary.ru/upnyfx>
 19. Балде Т.А.Л., Останкова Ю.В., Бумбали С. и др. Частота встречаемости мутаций лекарственной устойчивости и ускользания от иммунного ответа в геноме вируса гепатита В, выявленного у беременных в Гвинейской Республике. *Вопросы вирусологии*. 2023;68(3):228–41. Balde T.A.L., Ostantkova Yu.V., Bumbali S., et al. Frequency of drug resistance and immune escape mutations in the hepatitis B virus genome detected in pregnant women in the Republic of Guinea. *Problems of Virology*. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-175> EDN: <https://elibrary.ru/scvbmy>
 20. Kaba D., Bangoura M.A., Sylla M.M., et al. Prevalence and factors associated with hepatitis B in a cohort of HIV-infected children in the Pediatric Department at Donka National Hospital, Guinea. *Pan. Afr. Med. J.* 2019;34:182. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.34.182.16275>
 21. Попова А.Ю., Кутырев В.В., Тотолян А.А., ред. *Гепатит В в странах Западной Африки: эпидемиология, диагностика, профилактика*. СПб.; 2021. Попов А.Ю., Кутырев В.В., Тотолян А.А., ed. *Hepatitis B in West African Countries: Epidemiology, Diagnosis, Prevention*. St. Petersburg; 2021. EDN: <https://elibrary.ru/lprjvsd>
 22. Бумбали С., Серикова Е.Н., Балде Т.Л. и др. Аминокислотные замены в регионах CORE и HBsAg вируса гепатита В при моноинфекции и ВГВ/ВИЧ-коинфекции в Гвинейской республике. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021;13(3):96–107. Boumbaly S., Serikova E.N., Balde T.A.L., et al. Amino acid substitutions in core and HBsAg regions of hepatitis B virus in patients with mono-infection and HBV/HIV-coinfection in the Republic of Guinea. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021;13(3):96–107. DOI: <http://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-122-133> EDN: <https://elibrary.ru/vnjjas>
 23. Останкова Ю.В., Серикова Е.Н., Семенов А.В., Тотолян А.А. Метод выявления в биологическом материале ДНК вируса гепатита В при низкой вирусной нагрузке на основе гнездовой ПЦР с детекцией по трем вирусным мишеням в режиме реального времени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(9):530–7. Ostantkova Yu.V., Serikova E.N., Semenov A.V., Totolyan A.A. Method for hepatitis b virus DNA detecting in biological material at low viral load based on nested PCR with detection on three viral targets in real-time mode. *Clinical Molecular Studies*. 2022;67(9):530–7. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-9-530-537>
 24. Brichler S., Lagathu G., Chekaraou M.A., et al. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique. *J. Gen. Virol.* 2013;94 (Pt. 10):2318–29. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.055459-0>
 25. Kumar R. Review on hepatitis B virus precore/core promoter mutations and their correlation with genotypes and liver disease severity. *World J. Hepatol.* 2022;14(4):708–18. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i4.708>
 26. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Nazir N., et al. The correlation between hepatitis B virus precore/core mutations and the progression of severe liver disease. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018;8:355. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00355>
 27. Mendenhall M.A., Hong X., Hu J. Hepatitis B virus capsid: the core in productive entry and covalently closed circular DNA formation. *Viruses*. 2023;15(3):642. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15030642>
 28. Kim H., Lee S.A., Do S.Y., Kim B.J. Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World J. Gastroenterol.* 2016;22(17):4287–96. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i17.4287>
 29. Quarleri J. Core promoter: a critical region where the hepatitis B virus makes decisions. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:425–35. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.425>
 30. Kew M.C., Kramvis A., Yu M.C., et al. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-Saharan Africans. *J. Med. Virol.* 2005;75(4):513–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.20311>
 31. Ingasia L.A.O., Kostaki E.G., Paraskevis D., Kramvis A. Global and regional dispersal patterns of hepatitis B virus genotype E from and in Africa: A full-genome molecular analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240375. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240375>
 32. Malagnino V., Salpini R., Maffionelli G., et al. High rates of chronic HBV genotype E infection in a group of migrants in Italy from West Africa: Virological characteristics associated with poor immune clearance. *PLoS One*. 2018;13(3):e0195045. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195045>
 33. Bannister E.G., Yuen L., Littlejohn M., et al. Molecular characterization of hepatitis B virus (HBV) in African children living in Australia identifies genotypes and variants associated with poor clinical outcome. *J. Gen. Virol.* 2018;99(8):1103–14. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001086>
 34. Sanaei N., Hashemi S.M.A., Dehno S.Z.S., et al. Precore/core mutations of hepatitis B virus genotype D arising in different states of infection. *Clin. Exp. Hepatol.* 2022;8(1):21–8. DOI: <https://doi.org/10.5114/ceh.2022.114253>
 35. Garmiri P., Loua A., Haba N., et al. Deletions and recombinations in the core region of hepatitis B virus genotype E strains from asymptomatic blood donors in Guinea, west Africa. *J. Gen. Virol.* 2009;90(10):2442–51. DOI: <https://doi.org/10.1099/vir.0.012013-0>
 36. Ahmad I., Ahmad K. Molecular characterization of hepatitis B virus basal core promoter and precore region of isolates from chronic hepatitis B patients. *J. Pak. Med. Assoc.* 2021;71(6):1575–82. DOI: <https://doi.org/10.47391/JPMA.1254>
 37. Belyhun Y., Liebert U.G., Maier M. Analysis of HBV basal core promoter/precore gene variability in patients with HBV drug resistance and HIV co-infection in Northwest Ethiopia. *PLoS One*. 2018;13(2):e0191970. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191970>
 38. Chachá S.G.F., Gomes-Gouvêa M.S., Malta F.M., et al. Basal core promoter and precore mutations among hepatitis B virus circulating in Brazil and its association with severe forms of hepatic diseases. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2017;112(9):626–31. DOI: <https://doi.org/10.1590/0074-02760160540>
 39. Ho P.T., Balzanelli M.G., Distratis P., et al. Characteristics of hepatitis B virus genotype and sub-genotype in hepatocellular cancer patients in Vietnam. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(10):2393. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12102393>

40. Araujo N.M., Teles S.A., Spitz N. Comprehensive analysis of clinically significant hepatitis B virus mutations in relation to genotype, subgenotype and geographic region. *Front. Microbiol.* 2020;11:616023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.616023>

Информация об авторах

Останкова Юлия Владимировна[✉] — к.б.н., зав. лаб. иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, с.н.с. лаб. молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, shenna1@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Бальде Тьерно Амаду Лабэ — сотрудник НИИ прикладной биологии Гвинеи, Киндия, Гвинейская Республика, <https://orcid.org/0000-0002-3808-64380>

Бумбали Санаба — к.б.н., зав. аспирантурой НИИ прикладной биологии Гвинеи, Киндия, Гвинейская Республика, директор Международного центра исследований тропических инфекций в Гвинеи, Нзерекаре, Гвинейская Республика, <https://orcid.org/0000-0002-4506-6033>

Серикова Елена Николаевна — м.н.с. лаб. иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0547-3945>

Зуева Елена Борисовна — к.б.н., биолог отделения ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

Рейнгардт (Валутите) Диана Эдуардовна — врач клинической лабораторной диагностики отделения ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>

Щемелев Александр Николаевич — м.н.с. лаб. иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

Давыденко Владимир Сергеевич — м.н.с. лаб. иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

Ануфриева Екатерина Владимировна — м.н.с. лаб. иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-1882-529X>

Эсауленко Елена Владимировна — д.м.н., профессор, зав. лаб. вирусных гепатитов Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

Тотолян Арег Артемович — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. лаб. молекулярной иммунологии, директор Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Вклад авторов: *Останкова Ю.В.* — концепция и дизайн исследования, анализ нуклеотидных последовательностей (филогенетический, мутационный), статистическая обработка данных, написание текста; *Бальде Т.А.Л.*, *Бумбали С.* — сбор клинического материала; *Серикова Е.Н.*, *Зуева Е.Б.*, *Рейнгардт Д.Э.*, *Щемелев А.Н.*, *Давыденко В.С.*, *Ануфриева Е.В.* — обработка клинического материала, выполнение лабораторного этапа исследований (экстракция НК, ПЦР, секвенирование); *Эсауленко Е.В.* — общее руководство исследованием; *Тотолян Арег А.* — общее руководство исследованием, редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 25.09.2023;
принята к публикации 06.12.2023;
опубликована 28.02.2024

41. Grant J., Agbaji O., Kramvis A., et al. Hepatitis B virus sequencing and liver fibrosis evaluation in HIV/HBV co-infected Nigerians. *Trop. Med. Int. Health.* 2017;22(6):744–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.12873>

Information about the authors

Yulia V. Ostankova[✉] — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of immunology and virology of HIV infection, senior researcher, Laboratory of molecular immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, shenna1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Thierno A.L. Balde — researcher, Research Institute of Applied Biology, Kindia, Republic of Guinea, <https://orcid.org/0000-0002-3808-64380>

Sanaba Boumbaly — Cand. Sci. (Biol.), Chief, Graduate school, Research Institute of Applied Biology, Kindia, Republic of Guinea; Director, Centre International de Recherche sur les Infections Tropicales en Guinée, Nzerekare, Republic of Guinea, <https://orcid.org/0000-0002-4506-6033>

Elena N. Serikova — junior researcher, Laboratory of immunology and virology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0547-3945>

Elena B. Zueva — Cand. Sci. (Biol.), biologist, Department for diagnosing HIV infection and AIDS-related diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

Diana E. Reingardt (Valutite) — doctor of clinical laboratory diagnostics, Department for diagnosing HIV infection and AIDS-related diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>

Alexandr N. Schemelev — junior researcher, Laboratory of immunology and virology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

Vladimir S. Davydenko — junior researcher, Laboratory of immunology and virology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

Ekaterina V. Anufrieva — junior researcher, Laboratory of immunology and virology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-1882-529X>

Elena V. Esaulenko — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of viral hepatitis, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

Areg A. Totolian — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Head, Laboratory of molecular immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Author contribution: *Ostankova Yu.V.* — concept and design of the study, analysis of nucleotide sequences (phylogenetic, mutational), statistical processing, writing the text; *Balde T.A.L.*, *Bumbali S.* — collection of clinical material; *Serikova E.N.*, *Zueva E.B.*, *Reingardt D.E.*, *Schemelev A.N.*, *Davydenko V.S.*, *Anufrieva E.V.* — processing of clinical material, performing the laboratory stage of research (NA extraction, PCR, sequencing); *Esaulenko E.V.* — general research management; *Totolian A.A.* — general research management, editing. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, 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 25.09.2023;
accepted for publication 06.12.2023;
published 28.02.2024