

Выявление мутаций вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

А. А. Гришаева¹

М. Д. Чанышев²

А. Г. Глушенко³

В. В. Макашова⁴

А. С. Чернышова⁵

К. Ф. Хафизов⁶

Ж. В. Понежева⁷ ✉

¹ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, antoninagrishaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, chanishq@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, albinagluschenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

⁴ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, veramakashova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

⁵ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, AsyaQ01@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-2440-1309>

⁶ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, kkhafizov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

⁷ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома в исходе вирусного гепатита В является актуальной проблемой для здравоохранения. Известно, что ряд мутаций в различных областях генома вируса гепатита В может быть ассоциирован с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, при этом распределение генотипов и мутаций в различных регионах различается. Следует отметить нехватку подобных работ, выполненных на российской популяции.

Цель работы. Выявление мутаций вируса гепатита В, ассоциированных с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы в исходе вирусного гепатита В у пациентов российской популяции.

Материалы и методы. В исследование были включены 7 пациентов мужского пола с гепатоцеллюлярной карциномой в исходе гепатита В и соответствующая контрольная группа из 30 участников. При помощи секвенирования последнего поколения, панель HBV-seq, были определены вирусные геномы в образцах, полученных от участников исследования. Статистический анализ проводился с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Результаты. Все вирусные геномы относились к наиболее распространенному в России генотипу D. Был выявлен ряд мутаций, чаще встречающихся в группе пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой по сравнению с контрольной группой. В их число входят мутации в С-белке (ядерном) *cT67N* и *cP130Q/L* и мутации в Р-белке (полимеразы) *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D*, *pL450M* и *pC667R/Y*. У трех из семи пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой отмечались онкогенные мутации *xK130M* и *xV131I*, у двух из семи — *cA80I/T*, было также отмечено по одному случаю *sP120T* и *sY134F*.

Заключение. Таким образом, наши результаты показывают высокую генетическую вариативность у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Определение значения отдельных мутаций вируса гепатита В и их ассоциаций для прогноза развития гепатоцеллюлярной карциномы является перспективным направлением современной медицины.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирусный гепатит В, гепатоцеллюлярная карцинома, секвенирование последнего поколения

Для цитирования: Гришаева А. А., Чанышев М. Д., Глушенко А. Г., Макашова В. В., Чернышова А. С., Хафизов К. Ф., Понежева Ж. В. Выявление мутаций вируса гепатита В у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 38-43. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.006>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Identification of hepatitis B virus mutations in patients with hepatocellular carcinoma

Antonina A. Grishaeva¹
 Mikhail D. Chanyshyev²
 Albina G. Glushchenko³
 Vera V. Makashova⁴
 Anastasia S. Chernyshova⁵
 Kamil F. Khafizov⁶
 Zhanna B. Ponezheva⁷ ✉

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, antoninagrishaeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, chanishq@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, albinaglushchenko@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

⁴ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, veramakashova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

⁵ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, AsyaQ01@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-2440-1309>

⁶ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, kkhafizov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

⁷ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, doktorim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma is one of the most serious healthcare issues, particularly in the context of hepatitis B virus infection. Hepatitis B virus is associated with a high risk of developing hepatocellular carcinoma, and there is evidence that certain mutations in the viral genome may increase this risk. However, studies conducted on the Russian population remain insufficient.

Objective. The aim of this study is to identify hepatitis B virus mutations that may be associated with an increased risk of developing hepatocellular carcinoma in patients of the Russian population.

Materials and methods. The study included 7 male patients diagnosed with hepatocellular carcinoma secondary to hepatitis B and a control group of 30 participants. Viral genomes were determined using the latest generation sequencing panel HBV-seq. Statistical analysis was performed using Pearson's χ^2 test.

Results. All viral genomes analyzed were genotype D, which is the most prevalent in Russia. Several mutations were identified in the hepatocellular carcinoma patient group that occurred significantly more frequently compared to the control group. These include: Core protein (C-protein): *cT67N*, *cP130Q/L*; Polymerase protein (P-protein): *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D*, *pL450M*, *pC667R/Y*. Additionally, oncogenic mutations *xK130M* and *xV131I* were found in 3 out of 7 patients, *cA80I/T* in 2 out of 7, as well as single cases of mutations *sP120T* and *sY134F*.

Conclusion. The results of the present study demonstrate high genetic variability among patients with hepatocellular carcinoma. Determining the significance of specific hepatitis B virus mutations and their associations with hepatocellular carcinoma development represents an important direction for further research in the field of medicine.

Keywords: hepatitis B virus, viral hepatitis B, hepatocellular carcinoma, latest generation sequencing

For citation: Grishaeva A. A., Chanyshyev M. D., Glushchenko A. G., Makashova V. V., Chernyshova A. S., Khafizov K. F., Ponezheva Zh. B. Identification of hepatitis B virus mutations in patients with hepatocellular carcinoma. *Lechaschi Vrach*. 2025; 2 (28): 38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.006>

Conflict of interests. Not declared.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является третьим по смертности онкозаболеванием в мире и приводит к примерно 500–600 тысячам смертей в год [1–3]. По последним оценкам, более 50% случаев ГЦК во всем мире связаны с вирусом гепатита В (ВГВ) [1, 2]. Более 240 миллионов человек в мире хронически инфицированы гепатитом В, а значит, подвержены риску развития цирроза печени и ГЦК [2, 3]. Частота ГЦК в исходе хронического гепатита В (ХГВ) значительно варьирует в разных географических областях, составляя до 65% в Китае и на Дальнем Востоке, в то время как Европа характеризуется низким уровнем риска (18%) на западе и севере и высоким (51%) — на востоке и юге [3]. Пожизненный риск развития ГЦК в 25 раз выше у пациентов с ХГВ по сравнению с неинфицированными группами населения [4]. У пациентов с ХГВ ГЦК обнаруживается в более молодом возрасте по сравнению с ее случаями в исходе алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита и хронического гепатита С. Установлено, что тяжесть течения гепатита В и ко-инфекция с вирусами гепатита D и С, а также вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) повышают риск развития ГЦК [5].

Геном ВГВ подвержен мутациям, и некоторые варианты тесно связаны со злокачественной трансформацией заболеваний печени. Известно, что риск развития ГЦК также коррелирует с уровнем репликации, генотипом и геномными мутациями ВГВ. Идентифицированы 8 различных генотипов ВГВ с вариацией нуклеотидной последовательности > 8% (А–Н). Генотип С ВГВ ассоциирован с более высоким риском развития ГЦК [6]. Накопление мутаций отражает продолжительность активной ВГВ-инфекции, силу иммунного ответа и давление отбора, оказываемое экзогенными факторами, такими как противовирусная терапия и вакцинация. Двойная мутация *A1762T/G1764A* (соответствует мутациям в X-генах *xK130M* и *xV131I*) в промоторе базального ядра в значительной степени ассоциирована (OR: 6,72) с развитием ГЦК у носителей обоих генотипов В и С [7] и может быть обнаружена в плазме крови за 8 лет до постановки диагноза ГЦК, что позволяет предположить возможность использования этой мутации в качестве сильного прогностического биомаркера, по крайней мере, в некоторых географических районах [7].

Точечные мутации, делеции или вставки в последовательностях *preS1* и *preS2* часто обнаруживаются у пациентов с длительно протекающими ХГВ и ГЦК [8, 9]. Метаанализ 43 исследований и 11 500 пациентов, инфицированных ВГВ, показал, что заражение мутантами *preS* связано с повышением риска развития ГЦК в 3,77 раза [10, 21], а прогностическая ценность мутантов с делецией *preS* была недавно подтверждена в проспективном исследовании [11]. Мутация *rtA181T/sW172**, вызванная ламивудином или адефовиrom, приводит к образованию стоп-кодона в S ORF (открытой рамке считывания) и синтезу укороченного S-белка с доминирующей дефект-негативной секрецией, которая накапливается в гепатоците, приводя к стрессу эндоплазматического ретикулула (ER) и активации онкогенных клеточных путей [12]. Важно отметить, что появление мутанта *rtA181T/sW172** связано с повышенным риском развития ГЦК у пациентов [13]. Мутация ВГВ *rtA181T* также связана с повышенным риском развития ГЦК у больных ХГВ [14].

Распространенность генотипов вируса и отдельных мутаций отличается в различных регионах. В России опубликованы единичные работы, в которых проводилось полногеномное секвенирование ВГВ [15–17]. Согласно нашим сведениям, исследования по поиску ассоциаций между ГЦК и генетическими особенностями вируса в России ранее не проводились. В настоящей работе были секвенированы образцы ДНК ВГВ, полученные от 37 участников исследования мужского пола с хроническим вирусным гепатитом В, включающих 7 случаев ГЦК, и были определены мутации, которые могут быть ассоциированы с высоким риском ГЦК для российской популяции.

Цель настоящей работы состояла в выявлении мутаций ВГВ, ассоциированных с повышенным риском развития ГЦК у пациентов в исходе ВГВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 7 мужчин с подтвержденной ГЦК в исходе ВГВ. Группу контроля составили 30 мужчин с лабораторно подтвержденным диагнозом ХГВ, сопоставимых по основным клиническим характеристикам. У всех пациентов на момент исследования был диагностирован цирроз печени в исходе ХГВ. Исследование включало пациентов с достаточной для секвенирования вирусной нагрузкой ВГВ в плазме. Критерием исключения являлось наличие ВИЧ или коморбидной патологии, способных повлиять на результаты исследования (онкологические и аутоиммунные заболевания, первичные и вторичные иммунодефициты). Настоящая работа одобрена локальным этическим комитетом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», протокол № 133 от 2 марта 2023 г. От всех участников получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Выделение ДНК из образцов плазмы проводили с использованием набора реагентов РИБО-преп («АмплиСенс», Россия). Вирусную нагрузку определяли с помощью набора реагентов HBV-Monitor-FL («АмплиСенс», Россия). Для определения вирусных геномов использовалась разработанная нами NGS-панель HBV-seq для полногеномного секвенирования ВГВ. Все расчеты и визуализация результатов проводились на языке Python. Различия между категориальными переменными анализировались с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 . Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Все указанные нуклеотидные позиции соответствуют референсу AF121240 базы данных HBVdb.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все участники исследования с ГЦК были мужчинами, поэтому контрольная группа также состояла из мужчин. Средний возраст участников с ГЦК составлял $63,9 \pm 10,2$ года, в контрольной группе — $57,0 \pm 11,4$ года, между группами не было выявлено статистически достоверного различия в возрасте (p Манна — Уитни $> 0,05$). Медиана вирусной нагрузки в группе ГЦК составляла $8,05 \times 10^4$ МЕ/мл, в контрольной группе — $5,29 \times 10^3$ МЕ/мл. Между группами также не наблюдалось статистически достоверного различия вирусной нагрузки (p Манна — Уитни $> 0,05$). При помощи разработанной нами панели HBV-seq были определены полноразмерные геномы ВГВ в исследуемых образцах. Генотипы определяли по сходству с референсными геномами HBVdb, в неоднозначных случаях строили филогенетическое дерево. Все образцы представляли генотип D. Распределение подтипов D1/D2/D3 в группе ГЦК составляло 4/0/3 случая, в контрольной группе — 18/5/7. На основании полученных геномных данных были определены аминокислотные последовательности вирусных белков. В таблице представлены аминокислотные мутации, содержащиеся в образцах участников с ГЦК и имеющие клиническую важность согласно литературным данным. Полужирным шрифтом выделены мутации, статистически чаще встречающиеся в группе ГЦК в нашем исследовании по сравнению с контрольной группой.

В области core-белка у обследованных пациентов выявлялись 6 мутаций — *cE64D*, *cT67N*, *cA74G*, *cE77Q*, *cA80I/T* и *cP130Q/L*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области core в исследуемых группах представлена на рис. 1.

Таблица. Мутации ВГВ в группе пациентов с ГЦК [таблица составлена авторами] / HBV mutations in the group of patients with HCC [table compiled by the authors]

	Core-белок	S-белок	X-белок	P-белок
Образец № 1	<i>cA74G</i> , <i>cA80I/T</i> , <i>cP130Q/L</i>			
Образец № 2	<i>cT67N</i> , <i>cA74G</i> , <i>cE77Q</i> , <i>cA80I/T</i>	<i>sN/S207R</i>	<i>xI127T</i> , <i>xK130M</i> , <i>xV131I</i>	<i>pT66S</i> , <i>pH289C/P</i> , <i>pN388D</i> , <i>rt53</i> , <i>pL450M</i> , <i>rt115</i> , <i>pC667R/Y</i> , <i>rt332</i>
Образец № 3	<i>cE64D</i> , <i>cA74G</i> , <i>cA80I/T</i>	<i>sA166G</i> , <i>st189I</i>		<i>pS285A</i> , <i>pL335H/I</i> , <i>pN388D</i> , <i>rt53</i>
Образец № 4	<i>cE64D</i> , <i>cT67N</i> , <i>cA80I/T</i> , <i>cP130Q/L</i>	<i>sR122K</i> , <i>sY134H/F</i>	<i>xH94Y</i> , <i>xK130M</i>	<i>pT239A</i> , <i>pH289C/P</i>
Образец № 5	<i>cE64D</i> , <i>cT67N</i>	<i>sP120T</i> , <i>st189I</i> , <i>sN/S207R</i>	<i>xI127T</i> , <i>xK130M</i> , <i>xV131I</i>	<i>pT239A</i> , <i>pS285A</i> , <i>pL335H/I</i> , <i>pN388D</i> , <i>rt53</i>
Образец № 6		<i>sA166G</i> , <i>sN/S207R</i>	<i>xI127T</i> , <i>xK130M</i> , <i>xV131I</i>	<i>pT66S</i> , <i>pS285A</i> , <i>pL450M</i> , <i>rt115</i> , <i>pC667R/Y</i> , <i>rt332</i>

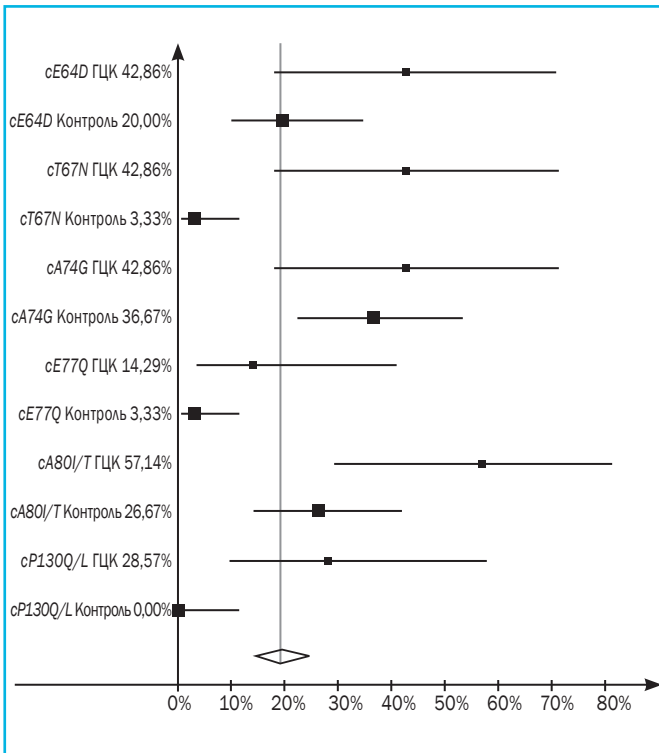


Рис. 1. Частота встречаемости отдельных мутаций в области core-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / Frequency of occurrence of individual mutations in the core protein region in the study groups [provided by the authors]

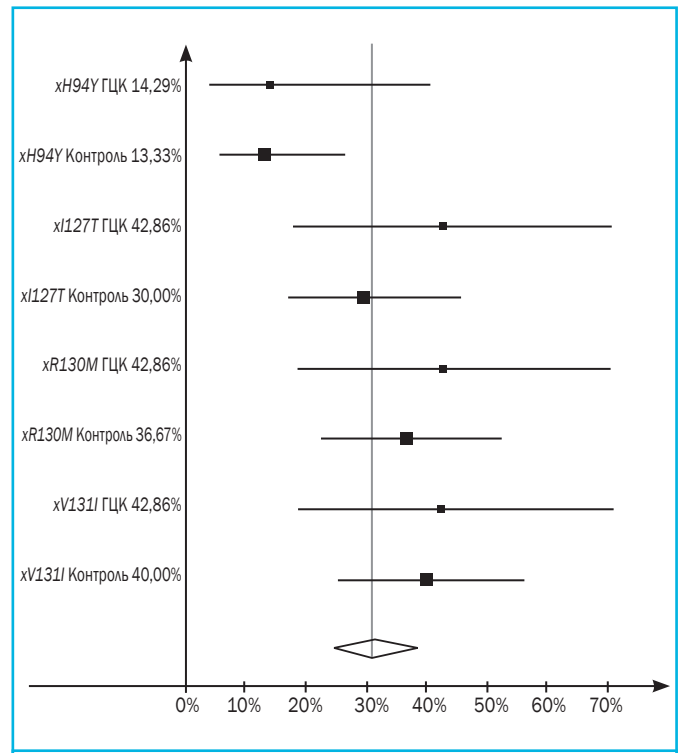


Рис. 3. Частота встречаемости отдельных мутаций в области X-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / The frequency of occurrence of individual mutations in the X-protein region in the study groups [provided by the authors]

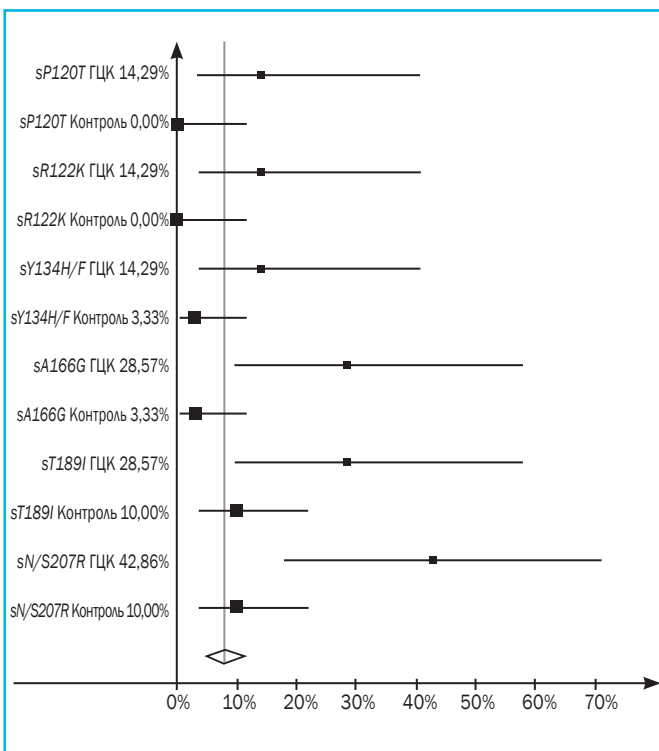


Рис. 2. Частота встречаемости отдельных мутаций в области S-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / The frequency of occurrence of individual mutations in the S-protein region in the study groups [provided by the authors]

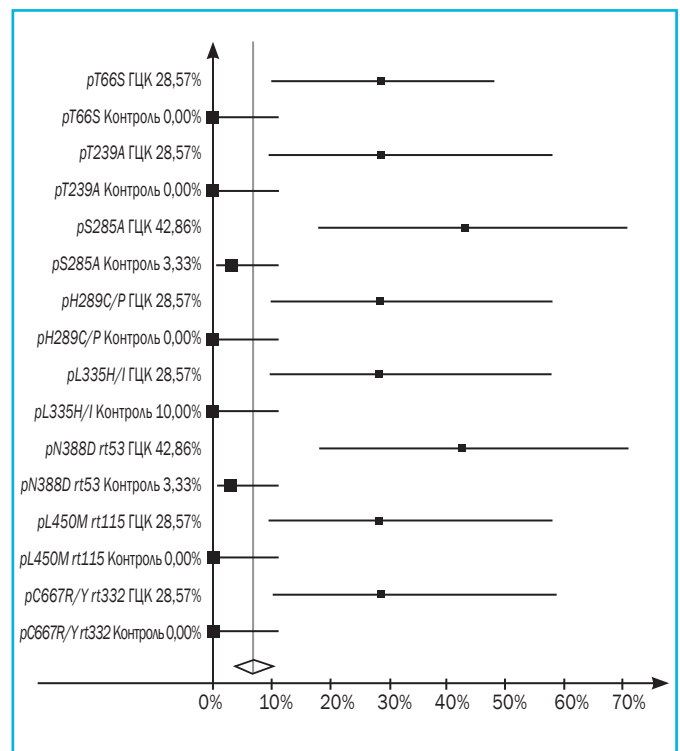


Рис. 4. Частота встречаемости отдельных мутаций в области R-белка в исследуемых группах [предоставлено авторами] / The frequency of occurrence of individual mutations in the R-protein region in the study groups [provided by the authors]

Статистически значимые отличия в основной группе и группе сравнения наблюдались для двух из представленных мутаций: *cT67N* ($p = 0,016$, критерий χ^2) и *cP130Q/L* ($p = 0,03$, критерий χ^2).

В области S-белка обнаружены 6 мутаций: *sP120T*, *sR122K*, *sY134H/F*, *sA166G*, *sT189I*, *sN/S207R*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области S-белка в исследуемых группах представлена на рис. 2. Достоверных различий между двумя исследуемыми группами выявлено не было.

В области X-белка обнаружены 4 мутации: *xH94Y*, *xI127T*, *xK130M*, *xV131I*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области X-белка в исследуемых группах представлена на рис. 3. Достоверных различий между двумя исследуемыми группами выявлено не было.

В области Р-белка обнаружены 8 мутаций: *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D* *rt53*, *pL450M* *rt115*, *pC667R/Y* *rt332*. Частота встречаемости отдельных мутаций в области Р-белка в исследуемых группах представлена на рис. 4.

Статистически значимые отличия между основной группой и группой сравнения были получены для всех представленных мутаций: *pT66S* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pT239A* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pS285A* ($p = 0,02$, критерий χ^2), *pH289C/P* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pL335H/I* ($p = 0,03$, критерий χ^2), *pN388D* *rt53* ($p = 0,02$, критерий χ^2), *pL450M* *rt115* ($p = 0,03$, критерий χ^2) и *pC667R/Y* *rt332* ($p = 0,03$, критерий χ^2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был определен ряд мутаций в различных регионах генома ВГВ, которые могут быть ассоциированы с высоким риском ГЦК. В области core у пациентов с ГЦК выявлялись мутации *cE64D*, *cT67N*, *cA74G*, *cE77Q*, *cA80I/T* и *cP130Q/L*. Для мутаций *E64D*, *E77Q*, *A80I/T* была показана их связь с тяжелым течением ХГВ и риском ГЦК [18]. Мутация *cT67N*, которая в нашем исследовании достоверно чаще встречалась у пациентов с ГЦК, также была ассоциирована с ГЦК в исследовании на иранской популяции [19]. В области X-гена примерно у половины участников исследования в группе ГЦК были отмечены мутации *xI127T*, *xK130M*, *xV131I*, которые связывают с повышенным риском ГЦК в ряде статей [7, 20, 21]. В области S-гена было определено по одной мутации *sP120T* и *sY134F*, которые связывают с неэффективностью вакцинации и иммунотерапии [22]. Также нами был определен ряд мутаций в Р-белке, которые статистически достоверно чаще встречались в группе участников с ГЦК: *pT66S*, *pT239A*, *pS285A*, *pH289C/P*, *pL335H/I*, *pN388D* (*rtN53D*), *pL450M* (*rtL115M*), *pC667R/Y* (*rtC332R/Y*). Данные мутации не были отмечены ранее в литературных данных, что может быть связано с тем, что в большинстве статей, посвященных ВГВ, секвенировали только определенную область вирусного генома (С-, X- или S-ген), в то время как данные мутации находятся в наименее изученной области генома.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наши результаты показывают высокую генетическую вариативность ВГВ у пациентов с ГЦК. Определение значения отдельных мутаций ВГВ и их ассоциаций для прогноза развития ГЦК является перспективным направлением современной медицины. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Гришаева А. А., Хафизов К. Ф.
Концепция и дизайн исследования — Хафизов К. Ф.
Написание текста — Гришаева А. А., Чанышев М. Д.
Сбор и обработка материала — Глушенко А. Г., Макашова В. В.

Анализ материала — Чанышев М. Д., Глушенко А. Г., Чернышова А. С.
Редактирование — Чернышова А. С., Понежева Ж. В.

Утверждение окончательного варианта статьи — Понежева Ж. В.

Contribution of authors:

Concept of the article — Grishaeva A. A., Khafizov K. F.

Study concept and design — Khafizov K. F.

Text development — Grishaeva A. A., Chanyshv M. D.

Collection and processing of material — Glushchenko A. G., Makashova V. V.

Material analysis — Chanyshv M. D., Glushchenko A. G., Chernyshova A. S.

Editing — Chernyshova A. S., Ponezheva Zh. B.

Approval of the final version of the article — Ponezheva Zh. B.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (протокол № 133 от 2 марта 2023 г.).

Ethical approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Central Research Institute of Epidemiology of Rosпотребнадзор (Protocol No. 133 dated March 2, 2023).

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта ЦНИИЭ (ЕГИСУ НИОКТР № 124021200041-3).

Funding. The study was carried out at the expense of the grant of the Central Research Institute of Epidemiology (R&D INIAS No. 124021200041-3).

Литература/References

1. El-Serag H. B., Rudolph K. L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2557-2576.
2. Venook A. P., Papandreou C., Furuse J., de Guevara L. L. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010; 15: 5-13.
3. Cancer IARC. Globocan. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization; 2012. 9, http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
4. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127: S35-S50.
5. Sherman M. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76: S6-S9.
6. Chan H. L., Hui A. Y., Wong M. L., Tse A. M., Hung L. C., Wong V. W., et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2004; 53: 1494-1498.
7. Kuang S. Y., Jackson P. E., Wang J. B., et al. Specific mutations of hepatitis B virus in plasma predict liver cancer development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 3575-3580.
8. Pollicino T., Cacciola I., Saffioti F., Raimondo G. Hepatitis B virus PreS/S gene variants: pathobiology and clinical implications. *J Hepatol*. 2014; 61: 408-417.
9. Liu S., Zhang H., Gu C., Yin J., He Y., Xie J., et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101: 1066-1082.
10. Chen C. H., Hung C. H., Lee C. M., Hu T. H., Wang J. H., Wang J. C., et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1466-1474.
11. Bruss V. Revisiting the cytopathic effect of hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2002; 36: 1327-1329.
12. Warner N., Locarnini S. The antiviral drug selected hepatitis B virus rtA181T/sw172/ mutant has a dominant negative secretion defect and alters the typical profile of viral rebound. *Hepatology*. 2008; 48: 88-98.
13. Jiang D.-K., Sun J., Cao G., et al. Genetic variants in STAT4 and HLA-DQ genes confer risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Nat Genet*. 2013; 45: 72-75.

14. Ning Q., Yang T., Guo X., Huang Y., Gao Y., Liu M., Yang P., Guan Y., Liu N., Wang Y., Chen D. CHB patients with rtA181T-mutated HBV infection are associated with higher risk hepatocellular carcinoma due to increases in mutation rates of tumour suppressor genes. *J Viral Hepat.* 2023; 30 (12): 951-958. DOI: 10.1111/jvh.13886. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37735836.
15. Останкова Ю. В., Серикова Е. Н., Семенов А. В., Зуева Е. Б., Валутите Д. Э., Шемелев А. Н., Зурочка В. А., Тотолян А. А. Молекулярно-генетическая характеристика полноразмерного генома вируса гепатита В у HBsAg-негативных доноров крови в Уральском федеральном округе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022; 6 (99): 637-650. DOI: 10.36233/0372-9311-325.
16. Останкова Ю. В., Семенов А. В., Тотолян А. А. Выявление вируса гепатита В в плазме крови при низкой вирусной нагрузке. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (10): 635-640. Ostankova Yu. V., Serikova E. N., Semenov A. V., Zueva E. B., Valutite D. E., Schemelev A. N., Zurochka V. A., Totolyan A. A. Molecular and genetic characterization of the hepatitis B virus full-length genome sequences identified in HBsAg-negative blood donors in Ural Federal District. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2022; 99 (6): 637-650. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-325>
17. Чанышев М. Д., Власенко Н. В., Роев Г. В., Котов И. А., Глущенко А. Г., Макашова В. В., Хафизов К. Ф., Акимкин В. Г. Амплификационная панель NGS для секвенирования ДНК вируса гепатита В (Hepadnaviridae: Orthohepadnavirus). *Вопросы вирусологии.* 2024; 1 (69): 65-75. DOI: 10.36233/0507-4088-212. Ostankova Yu. V., Semenov A. V., Totolian Areg A. Hepatitis B virus identification in a blood plasma at a low viral load. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2019; 64 (10): 635-640 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-10-635-640>
18. Al-Qahtani A. A., Al-Anazi M. R., Nazir N., Abdo A. A., Sanai F. M., Al-Hamoudi W. K., Alswat K. A., Al-Ashgar H. I., Khan M. Q., Albenmoussa A., El-Shamy A., Alanazi S. K., Dela Cruz D., Bohol M. F. F., Al-Ahdal M. N. The Correlation Between Hepatitis B Virus Precore/Core Mutations and the Progression of Severe Liver Disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8: 355. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00355. PMID: 30406036; PMCID: PMC6204459.
19. Sanai N., Hashemi S. M. A., Dehno S. Z. S., Asl M. M., Moini M., Malek-Hosseini S. A., Hosseini S. Y., Sarvari J. Precore/core mutations of hepatitis B virus genotype D arising in different states of infection. *Clin Exp Hepatol.* 2022; 8 (1): 21-28. DOI: 10.5114/ceh.2022.114253. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35415256; PMCID: PMC8984791.
20. Al-Qahtani A. A., Al-Anazi M. R., Nazir N., Ghai R., Abdo A. A., Sanai F. M., Al-Hamoudi W. K., Alswat K. A., Al-Ashgar H. I., Khan M. Q., Albenmoussa A., Cruz D. D., Bohol M. F. F., Al-Ahdal M. N. Hepatitis B virus (HBV) X gene mutations and their association with liver disease progression in HBV-infected patients. *Oncotarget.* 2017; 8 (62): 105115-105125. DOI: 10.18632/oncotarget.22428. PMID: 29285238; PMCID: PMC5739625.
21. Lin X., Xu X., Huang Q. L., Liu Y. Q., Zheng D. L., Chen W. N., Lin J. Y. Biological impacts of "hot-spot" mutations of hepatitis B virus X proteins are genotype B and C differentiated. *World J Gastroenterol.* 2005; 11 (30): 4703-4708. DOI: 10.3748/wjg.v11.i30.4703. PMID: 16094714; PMCID: PMC4615415.
22. Coppola N., Onorato L., Minichini C., Di Caprio G., Starace M., Sagnelli C., Sagnelli E. Clinical significance of hepatitis B surface antigen mutants. *World J Hepatol.* 2015; 7 (27): 2729-2739. DOI: 10.4254/wjh.v7.i27.2729. PMID: 26644816; PMCID: PMC4663392.

Сведения об авторах:

Гришаева Антонина Алексеевна, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; antoninagrishaeva@yandex.ru

Чанышев Михаил Дамирович, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории геномных исследований, Федеральное бюджетное

учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; chanishq@gmail.com

Глущенко Альбина Григорьевна, лаборант-исследователь лаборатории геномных исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; albinagluschenko@gmail.com

Макашова Вера Васильевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; veramakashova@yandex.ru

Чернышова Анастасия Сергеевна, лаборант лаборатории геномных исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; AsyaQ01@gmail.com

Хафизов Камил Фаридович, к.б.н., заведующий лабораторией геномных исследований, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; kkhafizov@gmail.com

Понежева Жанна Бетовна, д.м.н., доцент, заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора»; Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; doktorim@pcr.ru

Information about the authors:

Antonina A. Grishaeva, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; antoninagrishaeva@yandex.ru

Mikhail D. Chanyshev, Cand. of Sc. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; chanishq@gmail.com

Albina G. Glushchenko, laboratory research assistant, Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; albinagluschenko@gmail.com

Vera V. Makashova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; veramakashova@yandex.ru

Anastasia S. Chernyshova, laboratory assistant of Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; AsyaQ01@gmail.com

Kamil F. Khafizov, Cand. of Sc. (Biol.), Head of Laboratory for Genomic Research, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; kkhafizov@gmail.com

Zhanna B. Ponezheva, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Department of Infectious Diseases, Federal Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Epidemiology for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russia; doktorim@mail.ru

Поступила/Received 18.11.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.12.2024

Принята в печать/Accepted 20.12.2024