

УДК 578.7:616.36-002

DOI: 10.14427/jipai.2025.4.48

Вирус гепатита В: молекулярные механизмы и влияние мутаций на течение инфекции

Н.Н. Зоткин¹, Е.Н. Прийма^{1,2}, В.В. Скворода^{1,2}, Е.В. Эсауленко^{1,2}¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург

HBV: molecular mechanisms and the impact of mutations on the course of infection

N.N. Zotkin¹, E.N. Priima^{1,2}, V.V. Skvoroda^{1,2}, E.V. Esaulenko^{1,2}¹ Saint-Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Аннотация

Гепатит В остаётся социально значимой проблемой общественного здравоохранения. Более половины всех случаев гепатоцеллюлярной карциномы ассоциированы с хронической HBV-инфекцией. При этом тяжесть течения заболевания и эффективность противовирусной терапии в значительной степени определяются спектром мутаций в вирусном геноме. Сложный жизненный цикл вируса гепатита В (ВГВ), включая формирование стабильной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК, объясняет хронизацию инфекции и сложность эрадикации вируса. В обзоре литературы детально разбираются молекулярные механизмы репликации ВГВ, а также клинически значимые мутации, ассоциированные с лекарственной резистентностью, повышенным риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Понимание этих механизмов может способствовать разработке новой противовирусной терапии.

Ключевые слова

Вирус гепатита В, жизненный цикл ВГВ, клинически значимые мутации ВГВ, организация генома ВГВ.

Введение

Гепатит В (ГВ) остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения и одной из ведущих причин заболеваний печени, таких как цирроз (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется более 1 миллиона новых случаев инфицирования, а общее число людей с хроническим гепатитом В (ХГВ) в мире достигает около 254 миллионов. Смертность от ГВ превышает 1 миллион

Summary

Hepatitis B remains a global burden to public health. The majority of hepatocellular carcinoma cases are associated with chronic HBV infection. The course of the disease and antiviral therapy efficacy are largely determined by the spectrum of mutations within the viral genome. The complex life cycle of HBV, including the formation of stable covalently closed circular DNA, explains the chronicity of the infection and the difficulty of virus eradication. This review provides a detailed analysis of the molecular mechanisms of HBV replication, as well as clinically significant mutations associated with therapy resistance, and the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Analysis of these mechanisms may contribute to the development of new antiviral therapy.

Keywords

Hepatitis B virus, HBV life cycle, clinically significant HBV mutations, HBV genomic organization.

человек в год, что делает эту инфекцию одной из ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний [1]. Фундаментальным вызовом в терапии HBV-инфекции остаётся неспособность существующих этиотропных препаратов к полной эрадикации вируса. Ключевой причиной, обуславливающей устойчивость вируса гепатита В (ВГВ) к терапии, является его уникальный механизм персистенции, опосредованный формированием ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК). Эта стабильная эписомальная форма

вирусного генома, организованная в виде минихромосомы в ядре инфицированного гепатоцита, выступает в роли транскрипционной матрицы, защищённой от действия как противовирусных препаратов, так и иммунной системы хозяина. Для снижения бремени ГВ ВОЗ инициировала программу по элиминации вирусных гепатитов к 2030 году.

ВГВ относится к семейству *Hepadnaviridae*, это антропонозный, гепатотропный вирус с парентеральным путём передачи, характеризующийся высокой контагиозностью и устойчивостью к факторам окружающей среды [2]. Инфекционный вирион, называемый частицей Дейна, представляет собой сферическую частицу размером около 42 нм. Его структура включает капсид с вирусной ДНК, окружённый липидной оболочкой, содержащей три формы поверхностного гликопротеина HBsAg: большую, среднюю и малую, обозначаемые соответственно, как L-HBs, M-HBs и S-HBs. Внутри вириона находится нуклеокапсид размером 34 нм, который обладает икосаэдрическим типом симметрии и собран из гомодимеров белка HBsAg.

ВГВ характеризуется высокой частотой мутаций по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусами, что обусловлено особенностями его жизненного цикла, включая стадию обратной транскрипции и отсутствие у вирусной полимеразы (ВП), корректирующей 3'→5' экзонуклеазной активности, что приводит к высокой частоте ошибок при синтезе ДНК. Данная стратегия позволяет вирусу эффективно адаптироваться к эволюционному давлению со стороны иммунной системы хозяина и противовирусной терапии; кроме того, вследствие перекрытия открытых рамок считывания (ОРС) мутации в одном гене могут приводить к изменениям в другом. В настоящее время выделяют 8 классических генотипов ВГВ (А-Н), различающихся уровнем генетической гетерогенности более 8,0%, и два относительно новых генотипа – I и J. Генотип I представляет собой сложную рекомбинантную форму генотипов А, С и G, впервые описанную во Вьетнаме, в то время как генотип J был идентифицирован в единичном случае в Японии и филогенетически занимает промежуточное положение между ВГВ человека и приматов [3,4]. В свою очередь, генотипы А, В, С, D и F подразделяются на более чем 40 субгенотипов с различиями в нуклеотидной последовательности от 4% до 8,0% [5]. Для генотипов ВГВ характерны определённые географическое распространение, пути передачи, влияние на естественное течение

инфекции и чувствительность к противовирусным препаратам [6].

Организация генома. Геном ВГВ представляет собой кольцевую частично двухцепочечную ДНК (кчдДНК) длиной приблизительно 3200 нт, которая не замкнута ковалентно, характеризующаяся уникальной структурной организацией: минус-цепь ковалентно связана через 5'-концевой олигонуклеотид с тирозином 63 TP-домена ВП посредством фосфодиэфирной связи. В то же время плюс-цепь, составляющая примерно две трети длины минус-цепи, характеризуется варибельным 3'-концом, а её 5'-конец содержит экпированный 18-нуклеотидный РНК-праймер. Обе цепи формируют участок перекрытия протяжённостью около 200 нт, содержащий прямые повторы DR1 и DR2 длиной 11 нт каждый, которые играют ключевую роль в процессе репликации [7]. Минус-цепь, выполняющая кодирующую функцию, содержит четыре промотора (PreS1, PreS2, Core, X) и два энхансера (ENI, ENII), регулирующие экспрессию вирусных генов.

Жизненный цикл ВГВ. На первом этапе жизненного цикла (рис. 1) частица Дейна прикрепляется к гепарансульфату-протеогликану (HSPG) гепатоцита за счёт низкоаффинного взаимодействия, а за тем домен PreS1 большой субъединицы поверхностного антигена (L-HBs) селективно связывается с натрий-таурохолат ко-транспортирующим полипептидом (NTCP) [8]. Проникновение ВГВ в гепатоцит дополнительно опосредовано рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), взаимодействуя с NTCP, он способствует эндоцитозу вириона, вероятно при помощи клатрин- или кавеолин-зависимого пути [9,10]. Недавно был идентифицирован ещё один корецептор, нейропиплин-1, способствующий проникновению ВГВ в гепатоциты [11]. Процесс слияния вирусной оболочки с эндосомальной мембраной зависит от клеточного белка ERp57, индуцируя конформационные изменения в PreS1-домене [12]. Затем нуклеокапсид высвобождается в цитоплазму и транспортируется к ядру по системе микротрубочек, опосредованной сигналом ядерной локализации (NLS) в С-концевом домене HBsAg, после чего проникает в ядро через ядерные поры [13]. В новых исследованиях было продемонстрировано, что для формирования кзкДНК необходимо депро-теинизировать кчдДНК, поскольку удаление ВП обнажает NLS корового белка, обеспечивая ядерный транспорт нуклеокапсидов, и делает вирусную ДНК доступной для клеточных систем

репарации, таких как комплекс ATR-CHK1, ДНК-полимеразы κ , λ и α , FEN-1, ДНК-лигазы I и III, что в конечном итоге приводит к образованию стабильной кзкДНК в ядре гепатоцита [14]. Затем кзкДНК формирует минихромосому, в состав которой, помимо вирусного белка NBx, входят гистоны хозяина (H2A, H2B, H3, H4) и негистоновые белки. Транскрипционная активность NBx регулируется клеточными факторами, другими вирусными белками и эпигенетическими механизмами [15]. Для трансляции своих белков ВГВ использует пять разных мРНК, четыре из которых заметно различаются по своим размерам – 3,5 тыс. нт, 2,4 тыс. нт, 2,1 тыс. нт и 0,7 тыс. нт. С двух разных сайтов инициации гена С транскрибируется две отдельные мРНК размером 3,5 тыс. нт, прегеномная РНК (пгРНК) и прекор РНК (пкРНК), которая значительно длиннее, чем пгРНК. Транскрипцию как пгРНК, так и пкРНК регулирует basal core promoter (BCP), локализованный выше гена С. пгРНК является матрицей для репликации вирусной ДНК, с неё транслируется ВП и NBsAg, а с пкРНК синтезируется белок-предшественник NBsAg. Все вирусные транскрипты структурно имитируют клеточные мРНК за счёт экпирования 5'-конца и полиаденилирования 3'-конца; при этом пгРНК и пкРНК обладают ϵ -шпилькой на 5'-конце [16]. М-NBs и S-NBs, являются продуктами трансляции с мРНК размером 2,1 тыс. нт, а большой L-NBs с мРНК длиной 2,4 тыс. нт. NBx образуется с транскрипта размером 0,7 тыс. нт. ВП распознаёт ϵ -шпильку на 5'-конце пгРНК и при участии клеточных белков шаперонов (Hsp90, Hsp70) и эукариотического фактора инициации трансляции 4E (eIF4E) образует рибонуклеопротеид, затем С-концевой домен NBs-белка фосфолируется и происходит сборка нуклеокапсида, состоящего из комплекса пгРНК, ВП и NBsAg [17,18]. Белок с мотивом связывания РНК 24 (RNA-binding motif protein 24), также участвует в упаковке пгРНК, однако его сверхэкспрессия способна подавлять репликацию HBV; нуклеофосфин В23 специфически связывается с димерной формой NBs-белка, подавляя его диссоциацию, способствуя стабилизации нуклеокапсида [17,19]. Многостадийный синтез вирусной ДНК осуществляется внутри нуклеокапсида на матрице пгРНК при помощи ВП путём обратной транскрипции. Её инициация осуществляется посредством ковалентного связывания гидроксильной группы тирозинового остатка в TP-домене ВП с ϵ -шпилькой пгРНК на 5'-конце. Первичный

синтез минус-цепи ДНК (4-3 нуклеотида: TGAA/GAA) происходит за счёт матричной функции короткого участка ϵ -шпильки, после чего ковалентно связанный с ВП олигонуклеотидный праймер подвергается пространственной транслокации к DR1-элементу на 3'-конце пгРНК, обеспечивая последующую элонгацию минус-цепи вирусной ДНК. Критическую роль в процессе праймирования играет не только тирозиновый остаток TP-домена, но и консервативный YMDD-мотив в RT-домене ВП, который необходим для ковалентного связывания TP-домена и шпильки пгРНК [16]. В процессе элонгации минус-цепи ДНК матричная пгРНК подвергается деградации под действием РНКазы H домена ВП, при этом сохраняется 5'-экпированный олигонуклеотидный фрагмент pgRNA длиной 18 нуклеотидов, содержащий последовательность DR1, который станет праймером для инициации синтеза плюс-цепи ДНК [16]. РНК-праймер транслоцируется к комплементарному DR2 участку на 5'-конце минус-цепи ДНК, где иницирует синтез плюс-цепи; при достижении плюс-цепи ДНК 5'-конца матрицы происходит переключение на 3'-конец минус-цепи для завершения образования кчдДНК [17]. При неудачной транслокации РНК-праймера на 5'-конец минус-цепи он остаётся на 3'-конце минус-цепи и осуществляет синтез плюс-цепи ДНК с образованием двухцепочечной линейной ДНК, которая демонстрирует высокую склонность к интеграции в геном хозяина и способна функционировать как транскрипционная матрица для NBsAg, хотя данный путь репликации является минорным и реализуется лишь в 10% случаев [20]. После завершения формирования кчдДНК часть нуклеокапсидов транспортируется в ядро для поддержания пула кзкДНК, однако их большая часть образует зрелые вирусные частицы. Поверхностные белки, процессированные в аппарате Гольджи и локализованные в мембране мультивезикулярных телец, взаимодействуют с нуклеокапсидами, что индуцирует структурную реорганизацию NBsAg и их упорядоченное расположение в виде плотно упакованного массива в мембране мультивезикулярных телец, иницируя процесс инвагинации мембраны и формирование суперкапсида [21]. После формирования оболочки вирионы рекрутируются в эндосомальный сортировочный комплекс клетки-хозяина, что обеспечивает мембранное разделение с последующим выходом зрелых вирионов из гепатоцита [22]. Схема жизненного цикла ВГВ представлена на рис. 1.

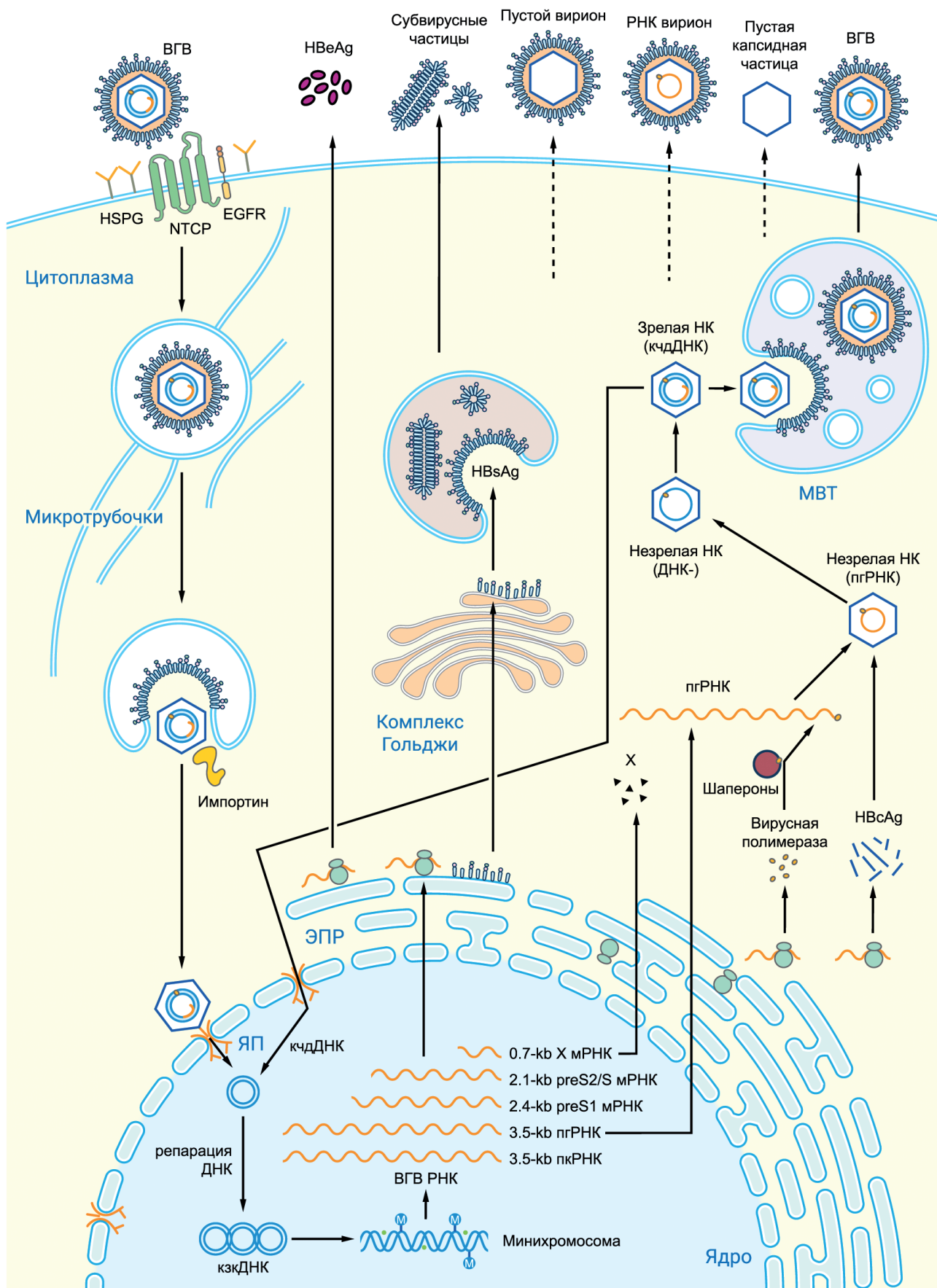


Рис. 1. Жизненный цикл вируса гепатита В

Мутации в гене S

Регион PreS1 / PreS2 / S локализуется в геноме HBV в позиции 2850-3182, 1-837 и кодирует поверхностные белки. Все три HBsAg имеют общий С-конец, который соответствует S-HBs размером 226 ак, но отличаются друг от друга N-концевыми доменами. М-HBs содержит на 55 ак больше, чем S-HBs, и транслируется с региона PreS2/S. Количество ак у L-HBs варьирует в зависимости от генотипа вируса: 389 ак для Гт D и 399-400 ак для других Гт ВГВ, что обусловлено различиями в длине preS1-домена, при этом все изоформы HBsAg кодируются единой ОРС [21].

S белки обладают способностью к спонтанной самосборке на мембране эндоплазматического ретикула с образованием субвирусных частиц, лишённых нуклеокапсида; морфология субвирусных частиц (нитевидная или сферическая) детерминирована стехиометрическим соотношением L/M/S-HBsAg, при этом их концентрация, превышающая количество частиц Дейна (10^3 – 10^6 раз) предположительно обеспечивает модуляцию иммунного ответа через конкурентное связывание вируснейтрализующих антител [21].

Поверхностные белки подвергаются гликозилированию. Общий сайт N-гликозилирования в положении Асп-146 присутствует у всех трёх HBs, однако модификации подвергается лишь половина поверхностных белков. У всех трёх HBsAg есть как минимум четыре трансмембранных домена и общий гидрофобный С-концевой домен, интегрированный в мембрану эндоплазматического ретикула. В свою очередь L-HBs подвергается миристилированию на N-конце, в положении Гли-2. Мур-PreS1 играет важную роль при взаимодействии с NTCP [23]. «а»-детерминанта входит в состав большого гидрофильного региона major hydrophilic region (MHR), расположенного в области 99-169 ак поверхностного белка, образует две петли, связанные дисульфидными мостиками между цистеинами, расположенными в позиции 124-137 и 139-147, и является эпитопом для В-клеток иммунной системы. Мутации в PreS/S области приводят к конформационным изменениям «а»-детерминанты и снижают аффинность вируснейтрализующих антител. Впервые immune-escape вариант HBV с мутацией G145R был описан в 1990 г. в Италии у вакцинированных детей [24]. Со временем были идентифицированы другие клинически значимые мутации (T116N, T118A, P120S/E/T, T123N, T/I126A/N/S, Q129H/R, G130R, T131I, M133L, K141E, P142S,

D144A/E/G и G145R/A/K), способные вызывать «прорыв» поствакцинального иммунитета и приводить к ложноотрицательным результатам серологических исследований [25,26]. Согласно исследованиям Асади-Мобархан Ф.А. и соавт., в Российской Федерации распространённость immune-escape мутаций в HBsAg составляет около 25,0%, при этом их частота остаётся стабильной на протяжении последних 20 лет [27].

Мутации в гене полимеразы

Ген Р самый большой в геноме HBV пересекается со всеми остальными генами и имеет длину 2499 нт. ВП массой 90 кДа состоит из 832 ак и включает в себя четыре домена: terminal protein (TP), который является праймером для синтеза минус-цепи ДНК; спейсерный домен, необходим для энкапсидации пгРНК; reverse transcription (RT) – обладает функцией обратной транскриптазы; и С-концевой домен РНКазы Н для расщепления пгРНК во время синтеза минус-цепи ДНК [28]. ВП является важной мишенью для современной этиотропной терапии аналогами нуклеоз(т)идов (АН) такими как энтекавир (ЭТВ), тенофовир (ТДФ/ТАФ), ламивудин (ЛАМ), телбивудин (ТЛВ) и адефовир (АДВ), а мутации в RT домене могут привести к лекарственной резистентности ВГВ [29]. Клинически значимые мутации представлены в таблице 1.

Мутации в RT домене разделяют на две категории: первая категория – это мутации, приводящие к резистентности АН, ко второй категории относятся компенсаторные мутации, восстанавливающие репликативную активность и жизнеспособность ВГВ, нарушенную из-за первичных мутаций, а комбинацию мутаций первой и второй категории называют паттерн-мутациями [29,30]. Мутации в YMDD-мотиве (тирозин, метионин, аспарат, аспарат) rtM204I/V ассоциирована с устойчивостью к ЛАМ, ТЛВ, а мутация rtN236T отвечает за устойчивость к АДВ и ТДФ. Вторичная мутация rtL180M в комбинации с rtM204I/V усиливает репликативную активность HBV, устойчивого к ЛАМ, и ТЛВ [29]. Мутации rtA181T/V, rtM204I и rtM204V не только снижают чувствительность к ЛАМ и АДВ, но и приводят к стоп-кодону в S гене со сдвигом рамки считывания, что приводит к нарушению синтеза HBsAg, формированию immune-escape вариантов и играет важную роль в прогрессировании ГЦК [31,32]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям, препаратами выбора являются НА с высоким барьером резистентности – ЭТВ и ТДФ/ТАФ. В

Таблица 1. Мутации в гене обратной транскриптазы HBV, ассоциированные с резистентностью к аналогам нуклеоз(т)идов [30]

Мутации	Аналоги нуклеоз(т)идов				
	ЛАМ	ТЛВ	АДВ	ЭТВ	ТДФ / ТАФ
rtI169T	S	S	S	R	S
rtA181T/V	I	I	R	S	S
rtM204I	R	R	I	I	S
rtM204V	R	S	I	I	S
M204V + L180M*	R	R	I	I	S
rtN236T	S	S	R	S	R
rtA181T + rtI233V + rtN236T + rtM250L*	R	R	R	R	R

Примечание: * – компенсаторные мутации; Энтекавир (ЭТВ), тенофовир (ТДФ/ТАФ), ламивудин (ЛАМ), телбивудин (ТЛВ), аденофовир (АДВ); S-чувствительный к АН; I – снижена чувствительность; R – резистентность к АН.

исследовании, проведённом Елпаевой Е.А. и др. в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, распространённость мутаций в полимеразе, приводящих к устойчивости к препаратам АН, составляет 28,6% [33].

Мутации в preCore/core-регионе

Ген С длиной 639 нт локализован в геноме HBV в 1,816-2,454 нт, в ОРС которого локализованы два старт-кодона для трансляции двух белков. Первый, расположенный выше по цепи, инициирует трансляцию preCore-белка массой 25 кДа, который после процессинга станет HBeAg, а ниже по цепи располагается сайт инициации трансляции для образования HBcAg, состоящего из 183-185 ак (в зависимости от генотипа) и массой 21 кДа N – концевой домен которого является доменом самосборки капсида, а С-концевой необходим для связывания и упаковки пРНК [21]. Нуклеокапсид ВГВ образуется из 120 димеров core-белка (Т=4) и является преобладающей структурой у зрелых вирионов. Так же в 5% случаев встречается и альтернативная форма нуклеокапсида, (Т=3) которая образуется из 90 димеров HBcAg [34]. N-концевой домен у preCore-белка на 29 ак больше, чем у core. Предшественник HBeAg переносится в эндоплазматический ретикулум, где подвергается частичному протеолизу с N-концевого домена отщепляются первые 19 ак, называемые сигнальным пептидом. Образуется белок массой 22 кДа, у которого на N-конце на 10 ак больше, чем у HBc, этот «хвостик» играет важную роль в конформации молекулы HBe [35]. Получившийся протеин, транспортируется в комплекс Гольджи, где процессируется, с С-концевого домена отщепляются последние 30 ак, и формируется зрелый белок молекулярной

массой 17 кДа [22,35]. HBeAg служит серологическим маркером активной вирусной репликации, индуцирует толерантность иммунной системы к ВГВ и ассоциирован с повышенным риском вертикальной передачи, кроме того, кровь серопозитивных по HBeAg является более контагиозной [36].

Core-регион включает в себя базовый коровый промотор (BCP) и верхний регуляторный регион (URR), которые регулируют транскрипцию пкРНК и пгРНК. Мутации в этом регионе могут привести к увеличению репликативной активности вируса и способствуют прогрессированию до ЦП и ГЦК. Двойная мутация A1762T/G1764A, одна из самых распространённых в BCP, нарушает транскрипцию пкРНК и усиливает транскрипцию пгРНК, тем самым снижая продукцию HBeAg. Дефицит секреторного HBeAg вызывает нарушение иммунной толерантности и активации цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток, что приводит к лизису инфицированных гепатоцитов и повреждению печени [37]. Также данная мутация изменяет аминокислотную последовательность X-белка, что приводит к подавлению циклин-зависимого ингибитора киназы p21 и нарушает регуляцию клеточного цикла [38]. Мутация G1896A создаёт преждевременный стоп-кодон, что полностью блокирует синтез HBeAg и ускоряет репликацию вируса. Мутации A1762T/G1764A, G1862T и G1896A ассоциированы с риском фульминантного гепатита (ФГ) – редкого, но жизнеугрожающего состояния [39,40]. Мутация 1858 С/Т ассоциирована с более тяжёлым течением ХГВ, однако наличие цитозина в позиции 1858 препятствует возникновению мутации G1896A, поскольку оба изменения несовместимы с поддержанием функ-

Таблица 2. Влияние мутации в preCore/Core-регионе на клинические исходы

Мутации	Клиническое значение
A1762T + G1764A	Снижение продукции HBeAg и увеличение ВН; повышенный риск ЦП и ГЦК. Ассоциирован с ФГ
T1753A/C/G 1757G + A1762T + G1764A	Повышенный риск некровоспаления печени, ЦП и ГЦК у пациентов с Гт С Повышенный уровень ВН
1766T + 1768A	Ассоциирован с ФГ. Риск обострения – как при HBeAg-негативном варианте инфекции, так и после трансплантации печени
РС G1896A	Прекращение синтеза (стоп-кодон) HBeAg, увеличение репликации вируса, повышенный риск ЦП и ГЦК; ассоциирован с ФГ
G1862T	Ассоциирован с HBeAg-негативным статусом и низким уровнем ВН у пациентов с Гт А, повышенный риск ФГ
1858T/C	Повышенный уровень ВН, повышенный риск прогрессирования болезней печени
A1727G, T1741C C1761, C1773T, C1909	Повышенный риск ГЦК у пациентов с Гт D

Примечание: ВН – вирусная нагрузка; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ЦП – цирроз печени; Гт – генотип; ФГ – фульминантный гепатит.

циональной шпилечной структуры ϵ -сигнала упаковки РНК.

В исследовании, проведенном в Саудовской Аравии (где, как и в России, преобладает Гт D), были выявлены паттерны мутаций, ассоциированные с ГЦК: точечные мутации A1727G, T1741C, C1761, C1773T, C1909, двойные мутации C1673T/A1679G, T1773/G1775 и тройная мутация A1757/T1764/G1766 [41].

HBx

Ген X представляет собой последовательность длиной 465 нт, кодирующий многофункциональный белок HBx размером 154 аа, который играет ключевую роль в репликации ВГВ, регулирует клеточные транскрипционные факторы, участвует в формировании кзкДНК и канцерогенезе ГЦК, может локализоваться как в ядре, так и в цитоплазме. Нокаут гена X нарушает процесс вирусной репликации и приводит к истощению пула кзкДНК, что делает его потенциальной молекулярной мишенью для противовирусной терапии [42].

HBx, взаимодействуя со многими клеточными факторами роста (TGF- β 1, CTGF, c-Мус, fn14, ЦОГ-2, MEK2, Src), усиливает пролиферацию гепатоцитов, влияет на сигнальные пути (Wnt, Ras/MAPK), ингибирует циклин-зависимые киназы p21 и p27 и подавляет активность антионкогенов (p53, Retinoblastoma protein, Mcl-1, Bcl-2, mir-205) [43]. HBx снижает активность протеосом, но при этом способен индуцировать протеосомную деградацию белкового комплекса

Smc5/6, который в гепатоцитах играет защитную роль, подавляя транскрипцию вирусного генома [44]. HBx подавляет SETDB1, который способен снижать экспрессию генов, посредством эпигенетического регулирования (H3K9me), в том числе и подавляя транскрипционную активность кзкДНК [45].

У более чем 80% пациентов с ГЦК, ассоциированным с ВГВ, наблюдается высокая частота интеграции вирусной ДНК в геном гепатоцитов [46]. При этом вирусная ДНК может интегрироваться практически в любые участки генома хозяина, однако существует выраженная тропность к определенным генам (горячие точки интеграции). К числу таких генов относятся: TERT, CCNE1, CTNNB1, FN1, ANGPT1 повреждения, в которых способствует злокачественной трансформации. Кроме того, к мишеням для интеграции также относятся и антионкогены: MLL3, MLL4, TP53, AXIN1, ARID1A, ARID2, RARB [46]. Интеграция вирусного генома приводит к фрагментации его структуры и формированию химерных белков и HBx с укороченным С-концом, которые обладают онкогенными свойствами [46,47]. В результате интеграции создается уникальный онкогенный ландшафт, который играет ключевую роль в формировании ГЦК.

HBx нарушает систему репарации ДНК, снижая активность хеликаз XPB и XPD, транскрипционного комплекса ПИИ (TFIIH) и связывает белок p53, предотвращая его транспорт в ядро клетки [46]. Было показано, что HBx структур-

но похож на тимин-ДНК-гликозилазу (TDG), которая является ключевым ферментом пути эксцизионной репарации. Хотя HBx не взаимодействует с TDG напрямую, вероятно, его конформационное сходство уменьшает активность TDG, нарушая тем самым процесс репарации ДНК [48].

Поскольку ген X перекрывается с генами P и С, это приводит к тому, что мутации в одном гене могут приводить к аминокислотной замене в другом, в частности двойная мутация в BCP A1762T/G1764A вызывает замену лизин-валина (K130V) на метионин-изолейцин (M130I) у HBx. Это приводит к эпигенетическому сайленсингу гена p21 путём связывания с транскрипционным фактором Sp1 и p53. В результате из-за неконтролируемого перехода в S-фазу нарушается клеточный цикл [49]. Двойная мутация A1762T/G1764A сопряжена с делецией HBx С-концевого домена и не только самостоятельно влияет на прогрессирование заболевания, но и индуцирует появление новых мутаций G1386A/C (V5M/L), C1653T (H94Y) и T1753V (I127V), которые ассоциированы с ГЦК [50].

Заключение

HBV демонстрирует сложную молекулярную организацию и высокую генетическую изменчивость, обусловленную особенностями его жизненного цикла, включая обратную транс-

крипцию и отсутствие репаративной функции у ВП. Мутации в гене PreS/S, особенно в "а" детерминанте, способствуют ускользанию от иммунного ответа, снижая эффективность вакцин и приводя к ложноотрицательным результатам ИФА исследований. В гене полимеразы клинически значимые мутации ассоциированы с резистентностью к АН, что осложняет терапию и требует применения препаратов с высоким генетическим барьером. Мутации в preC/Core-регионе обуславливают течение HBeAg-негативной инфекции, усиливают репликацию вируса и коррелируют с тяжёлыми исходами, включая ФГ, ЦП и ГЦК. Особую роль играют мутации в гене X, который регулирует вирусную репликацию и канцерогенез. Делеции С-конца HBx и точечные мутации (K130V, V5M/L, H94Y) нарушают клеточные пути репарации ДНК, подавляют антионкогены и способствуют интеграции вирусной ДНК в геном гепатоцитов, что является ключевым механизмом развития ГЦК. Понимание молекулярно-генетического профиля вирусов имеет важное значение для разработки таргетной терапии, воздействующей на кзкДНК и способствующей её элиминации из гепатоцитов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Candotti D, Assennato S.M., Laperche S, et al. Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose. *Gut*. 2019;68(2):313-321. doi:10.1136/gutjnl-2018-316490.
3. Tran T.T., Trinh T.N., Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *Journal of virology*. 2008;82(11):5657-5663. doi:10.1128/JVI.02556-07.
4. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol*. 2009;83(20):10538-10547. doi:10.1128/JVI.00462-09.
5. Chen J, Li L, Yin Q, et al. A review of epidemiology and clinical relevance of Hepatitis B virus genotypes and subgenotypes. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023;47(7):102180. doi:10.1016/j.clinre.2023.102180.
6. Елпаева Е.А., Порецкова Е.А., Писарева М.А., и др. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2009;15(15):55-58. EDN KYPZMN.
7. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res*. 2020;182:104925. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104925.
8. Asami J, Park JH, Nomura Y, et al. Structural basis of hepatitis B virus receptor binding. *Nat Struct Mol Biol*. 2024;31(3):447-454. doi:10.1038/s41594-023-01191-5.
9. Iwamoto M, Saso W, Nishioka K, et al. The machinery for endocytosis of epidermal growth factor receptor coordinates the transport of incoming hepatitis B virus to the endosomal network. *J Biol Chem*. 2020;295(3):800-807. doi:10.1074/jbc.AC119.010366.
10. Watashi K, Shionoya K, Kobayashi C, et al. Hepatitis B and D virus entry. *Nat Rev Microbiol*. 2025;23(5):318-331. doi:10.1038/s41579-024-01121-2.
11. Yu H, Ren J, Deng H, et al. Neuropilin-1 is a novel host factor modulating the entry of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2025;82(1):37-50. doi:10.1016/j.jhep.2024.06.032.
12. Pérez-Vargas J, Teppa E, Amirache F, et al. A fusion peptide in preS1 and the human protein disulfide isomerase ERp57 are involved in hepatitis B virus membrane fusion process. *Elife*. 2021;10:e64507. Published 2021 Jun 30. doi:10.7554/eLife.64507.
13. Diogo Dias J, Sarica N, Neuveut C. Early Steps of Hepatitis B Life Cycle: From Capsid Nuclear Import to cccDNA Formation.

- Viruses. 2021;13(5):757. Published 2021 Apr 26. doi:10.3390/v13050757.
14. Cai D, Yan R, Xu JZ, et al. Characterization of the Termini of Cytoplasmic Hepatitis B Virus Deproteinated Relaxed Circular DNA. *J Virol*. 2020;95(1):e00922-20. Published 2020 Dec 9. doi:10.1128/JVI.00922-20.
15. Rivière L, Gerossier L, Ducroux A, et al. HBx relieves chromatin-mediated transcriptional repression of hepatitis B viral cccDNA involving SETDB1 histone methyltransferase. *J Hepatol*. 2015;63(5):1093-1102. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.023.
16. Wang J, Huang H, Liu Y, et al. HBV Genome and Life Cycle. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1179:17-37. doi:10.1007/978-981-13-9151-4_2.
17. Chuang YC, Tsai KN, Ou JJ. Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus. *Virulence*. 2022;13(1):258-296. doi:10.1080/21505594.2022.2028483.
18. Kim S, Wang H, Ryu WS. Incorporation of eukaryotic translation initiation factor eIF4E into viral nucleocapsids via interaction with hepatitis B virus polymerase. *J Virol*. 2010;84(1):52-58. doi:10.1128/JVI.01232-09.
19. Yao YX, Chen Y, Huang D, et al. RNA-binding motif protein 24 inhibits HBV replication in vivo. *J Med Virol*. 2023;95(7):e28969. doi:10.1002/jmv.28969.
20. Tu T, Zhang H, Urban S. Hepatitis B Virus DNA Integration: In Vitro Models for Investigating Viral Pathogenesis and Persistence. *Viruses*. 2021;13(2):180. Published 2021 Jan 26. doi:10.3390/v13020180.
21. Seitz S, Habjanić J, Schütz AK, et al. The Hepatitis B Virus Envelope Proteins: Molecular Gymnastics Throughout the Viral Life Cycle. *Annu Rev Virol*. 2020;7(1):263-288. doi:10.1146/annurev-virology-092818-015508.
22. Prange R. Hepatitis B virus movement through the hepatocyte: An update. *Biol Cell*. 2022;114(12):325-348. doi:10.1111/boc.202200060.
23. Dobrica MO, Lazar C, Branza-Nichita N. N-Glycosylation and N-Glycan Processing in HBV Biology and Pathogenesis. *Cells*. 2020;9(6):1404. Published 2020 Jun 4. doi:10.3390/cells9061404.
24. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet*. 1990;336(8711):325-329. doi:10.1016/0140-6736(90)91874-a.
25. Lazarevic I, Banko A, Miljanovic D, et al. Immune-Escape Hepatitis B Virus Mutations Associated with Viral Reactivation upon Immunosuppression. *Viruses*. 2019;11(9):778. Published 2019 Aug 24. doi:10.3390/v11090778.
26. Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В., и др. Клинико-лабораторная характеристика острого гепатита В. *Журнал инфектологии*. 2016;8(1):66-72.
27. Asadi Mobarkhan FA, Manuylov VA, Karlsen AA, et al. Post-Vaccination and Post-Infection Immunity to the Hepatitis B Virus and Circulation of Immune-Escape Variants in the Russian Federation 20 Years after the Start of Mass Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(2):430. Published 2023 Feb 13. doi:10.3390/vaccines11020430.
28. Clark DN, Tajwar R, Hu J, et al. The hepatitis B virus polymerase. *Enzymes*. 2021;50:195-226. doi:10.1016/bs.enz.2021.06.010.
29. Locarnini S. Primary resistance, multidrug resistance, and cross-resistance pathways in HBV as a consequence of treatment failure. *Hepatol Int*. 2008;2(2):147-151. doi:10.1007/s12072-008-9048-3.
30. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021.
31. Choi YM, Lee SY, Kim BJ. Naturally occurring hepatitis B virus reverse transcriptase mutations related to potential antiviral drug resistance and liver disease progression. *World J Gastroenterol*. 2018;24(16):1708-1724. doi:10.3748/wjg.v24.i16.1708.
32. Gao S, Duan ZP, Coffin CS. Clinical relevance of hepatitis B virus variants. *World J Hepatol*. 2015;7(8):1086-1096. doi:10.4254/wjh.v7.i8.1086.
33. Елпаева Е.А., Писарева М.М., Никитина О.Е., и др. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета*. 2014;6(143):41-46.
34. Venkatakrishnan B, Zlotnick A. The Structural Biology of Hepatitis B Virus: Form and Function. *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):429-451. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042238.
35. Schlicht HJ, Wasenauer G. The quaternary structure, antigenicity, and aggregational behavior of the secretory core protein of human hepatitis B virus are determined by its signal sequence. *J Virol*. 1991;65(12):6817-6825. doi:10.1128/JVI.65.12.6817-6825.1991.
36. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003;38(5):1075-1086. doi:10.1053/jhep.2003.50453.
37. Kramvis A, Kostaki EG, Hatzakis A, et al. Immunomodulatory Function of HBeAg Related to Short-Sighted Evolution, Transmissibility, and Clinical Manifestation of Hepatitis B Virus. *Front Microbiol*. 2018;9:2521. Published 2018 Oct 24. doi:10.3389/fmicb.2018.02521.
38. 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):708-718. doi:10.4254/wjh.v14.i4.708.
39. Kim H, Lee SA, Do SY, et al. Precore/core region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. *World J Gastroenterol*. 2016;22(17):4287-4296. doi:10.3748/wjg.v22.i17.4287.
40. Эсауленко Е.В., Алексеева М.В., Сухорук А.А., и др. Фульминантный гепатит в реальной клинической практике. *Инфекционные болезни*. 2017;15(2):70-74. doi:10.20953/1729-9225-2017-2-70-74. EDN ZBBXN.
41. Khan A, Al Balwi MA, Tanaka Y, et al. Novel point mutations and mutational complexes in the enhancer II, core promoter and precore regions of hepatitis B virus genotype D1 associated with hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia. *Int J Cancer*. 2013;133(12):2864-2871. doi:10.1002/ijc.28307.
42. Feitelson MA, Arzumanyan A, Spector I, et al. Hepatitis B x (HBx) as a Component of a Functional Cure for Chronic Hepatitis B. *Biomedicines*. 2022;10(9):2210. Published 2022 Sep 7. doi:10.3390/biomedicines10092210.
43. Sivasudhan E, Blake N, Lu Z, et al. Hepatitis B Viral Protein HBx and the Molecular Mechanisms Modulating the Hallmarks of Hepatocellular Carcinoma: A Comprehensive Review. *Cells*. 2022;11(4):741. Published 2022 Feb 21. doi:10.3390/cells11040741.
44. Decorsière A, Mueller H, van Breugel PC, et al. Hepatitis B virus X protein identifies the Smc5/6 complex as a host restriction factor. *Nature*. 2016;531(7594):386-389. doi:10.1038/nature17170.
45. Rivière L, Gerossier L, Ducroux A, et al. HBx relieves chromatin-mediated transcriptional repression of hepatitis B viral cccDNA involving SETDB1 histone methyltransferase. *J Hepatol*. 2015;63(5):1093-1102. doi:10.1016/j.jhep.2015.06.023.
46. Lee J, Tsai KN, Ou JJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus-Induced Hepatocarcinogenesis. *Recent Results Cancer Res*. 2021;217:47-70. doi:10.1007/978-3-030-57362-1_3.
47. Панасюк Я.В., Власенко Н.В., Чурилова Н.С., и др. Современные представления о роли гена X вируса гепатита В (Hepadnaviridae: Orthohepadnavirus: Hepatitis B virus) в пато-

генезе инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Вопросы вирусологии. 2022;67(1):7–17. doi:10.36233/0507-4088-84. EDN: TVUFHI.

48. van de Klundert MA, van Hemert FJ, Zaaijer HL, et al. The hepatitis B virus x protein inhibits thymine DNA glycosylase initiated base excision repair. PLoS One. 2012;7(11):e48940. doi:10.1371/journal.pone.0048940.

49. Yan J, Yao Z, Hu K, et al. Hepatitis B Virus Core Promoter A1762T/G1764A (TA)/T1753A/T1768A Mutations Contribute to Hepatocarcinogenesis by Deregulating Skp2 and P53. Dig Dis Sci. 2015;60(5):1315-1324. doi:10.1007/s10620-014-3492-9.

50. Kim H, Lee SA, Kim BJ. X region mutations of hepatitis B virus related to clinical severity. World J Gastroenterol. 2016;22(24):5467-5478. doi:10.3748/wjg.v22.i24.5467.

Сведения об авторах

Зоткин Н.Н. – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярно-генетической диагностики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. E-mail: DoctorZotkin@gmail.com. ORCID: 0009-0008-2217-5764.

Прийма Е.Н. – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: priima-e@rambler.ru. ORCID: 0000-0002-2997-0890.

Скворода В.В. – младший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: sevask94@gmail.com. ORCID: 0000-0003-3450-8446.

Эсауленко Е.В. – д.м.н., профессор, зав. лабораторией вирусных гепатитов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. E-mail: eve-grmu@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3669-1993.

Поступила 26.12.2025.