

Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости в когортах пациентов с различным уровнем поствакцинальных антител против гепатита В

Н. В. Власенко*¹, М. Д. Чанышев¹, А. В. Пересадына¹, А. А. Гришаева¹,
Т. А. Семенов², А. В. Сницарь³, Л. В. Лялина⁴, С. Н. Кузин¹, К. Ф. Хафизов¹,
В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава
России, Москва

³ГБУЗ «ГКБ им. ИМ. М. Е. Жадкевича ДЗМ», Москва

⁴ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Иммуный ответ на введение иммунобиологических препаратов вариабелен и зависит от индивидуальных особенностей организма. Существенное влияние на эффективность вакцинации оказывают иммуногенетические факторы хозяина. Исследованы частоты встречаемости аллелей генов HLA класса I (HLA-A, B, C) и класса II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) у лиц с различными уровнями антител (анти-HBs) после вакцинации против гепатита В, что может иметь важное значение для оценки поствакцинального иммунитета. **Цель.** Определение возможной взаимосвязи между аллелями генов HLA и напряженностью поствакцинального иммунитета против гепатита В. **Материалы и методы.** В исследование было включено 271 условно здоровых взрослых лиц, которые были разделены на 3 группы в зависимости от определенной концентрации поствакцинальных антител (анти-HBs), определяемых методом ИФА. Группы представлены по уровню анти-HBsS >100 мМЕ/мл (n = 82), 10–100 мМЕ/мл (n = 98), протективный уровень антител и анти-HBsS <10 мМЕ/мл (n = 91). Для типирования аллелей генов HLA класса I (HLA-A, B, C) и класса II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) использовали разработанную нами панель для полногеномного секвенирования нового поколения (NGS). Статистический анализ проведен с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 с применением метода множественной поправки или ожидаемой доли ложных отклонений (FDR – false discovery rate) при исходном заданном $p < 0,05$. **Результаты.** При типировании исследуемых шести генов суммарное количество аллелей, определенных хотя бы единожды, составило 189 отличных друга от друга вариантов. Нами были выявлены 3 аллели (B*38:01:01, DQB1*06:03:01 и DRB1*13:01:01), которые достоверно чаще (FDR $p < 0,05$) обнаруживались в группе с протективным уровнем анти-HBs. Также в данной группе отмечалась повышенная частота встречаемости определения аллелей A*26:01:01, A*32:01:01, C*12:03:01, DPB1*04:01:01 и гаплотипов DQB1*06:03:01-DRB1*13:01:01 и B*38:01:01-C*12:03:01. В группе серонегативных пациентов чаще встречались аллели A*02:01:01, A*03:01:01, B*44:02:01, B*44:27:01, C*07:04:01, DPB1*04:01:01, DQB1*05:01:01, DRB1*01:01:01 и DRB1*16:01:01. Показано, что выявленные ассоциации статистически более значимы в группе лиц с концентрацией поствакцинальных анти-HBs выше 100 мМЕ/мл, но не в отношении группы 10–100 мМЕ/мл. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что определенные нами аллели HLA могут оказывать влияние на уровень выработки анти-HBs и что генетический фактор в большей степени может определять, будет ли уровень антител превосходить значение 100 мМЕ/мл. Разработка комплексного подхода к организации вакцинопрофилактики, включающего определение генетических маркеров, позволит повысить качество проводимой иммунизации населения. Информация об ассоциации аллелей генов HLA может быть использована при разработке прогнозных сценариев развития эпидемического процесса гепатита В.

Ключевые слова: HLA, ВГВ, гепатит В, поствакцинальный иммунитет, HBsAg
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Власенко Н. В., Чанышев М. Д., Пересадына А. В. и др. Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости в когортах пациентов с различным уровнем поствакцинальных антител против гепатита В. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):76-87. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-76-87>

* Для переписки: Власенко Наталья Викторовна, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (905) 725-19-20, pvzuz@mail.ru. ©Власенко Н. В. и др.

Distribution of Major Histocompatibility Complex Alleles in Cohorts of Patients with Different Levels of Post-Vaccination Antibodies against Hepatitis B

NV Vlasenko^{*1}, MD Chanyshv², AV Peresadina¹, AA Grishaeva¹, TA Semenenko², AV Snitsar³, LV Lyalina⁴, SN Kuzin¹, KF Khafizov¹, VG Akimkin¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

²N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³City Clinical Hospital named after M. E. Zhadkevich of the Moscow Department of Health, Russia

⁴Saint-Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. It is known that the immune response to the administration of immunobiological drugs is variable and depends on the individual characteristics of the organism. Host immunogenetic factors have a significant impact on the effectiveness of vaccination. In this study, the frequencies of alleles of the HLA class I (HLA-A, B, C) and class II genes (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) were studied in groups of participants with different levels of antibodies (anti-HBs) after vaccination against viral hepatitis B.

Aims of the work was to determine the possible relationship between alleles of HLA genes and the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B. **Materials and methods.** The study included 271 apparently healthy adults who were divided into 3 groups depending on the specific concentration of post-vaccination antibodies (anti-HBs) using ELISA. All calculations were made relative to the groups anti-HBs >100 mIU/ml (n=82), 10-100 mIU/ml (n=98) (protective antibody level) and anti-HBs <10 mIU/ml (n = 91). To type alleles of the HLA class I (HLA-A, B, C) and class II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) genes, we used a panel we developed for whole-genome next-generation sequencing (NGS). Statistical analysis was performed using Pearson's χ^2 goodness-of-fit test using the FDR multiple correction method with an initial target of $p < 0.05$. **Results.** When typing the six genes studied, the total number of alleles identified at least once was 189 variants that were distinct from each other. We identified 3 alleles (B*38:01:01, DQB1*06:03:01 and DRB1*13:01:01), which were significantly more common (FDR $p < 0.05$) in the group with a protective level of anti-HBs. Also in this group there was an increased frequency of occurrence of alleles A*26:01:01, A*32:01:01, C*12:03:01, DPB1*04:01:01 and haplotypes DQB1*06:03:01 -DRB1*13:01:01 and B*38:01:01-C*12:03:01. In the group of seronegative patients, alleles A*02:01:01, A*03:01:01, B*44:02:01, B*44:27:01, C*07:04:01, DPB1*04 were more common :01:01, DQB1*05:01:01, DRB1*01:01:01 and DRB1*16:01:01. It was shown that the identified associations were more significant in the group of individuals with a concentration of post-vaccination anti-HBs above 100 mIU/ml. **Conclusion.** The results obtained indicate that the HLA alleles we identified may influence the level of anti-HBs production, and that the genetic factor may, to a greater extent, determine whether the antibody level exceeds 100 mIU/ml. defined as an anti-HBs level of 10 mIU/ml. The development of an integrated approach to the organization of vaccine prevention, including the determination of genetic markers, will improve the quality of immunization of the population. Information about the association of HLA gene alleles can be used to develop predictive scenarios for the development of the hepatitis B epidemic process.

Keywords: HLA, HBV, hepatitis B, post-vaccination immunity, HBsAg

No conflict of interest to declare.

For citation: Vlasenko NV, Chanyshv MD, Peresadina AV, et al. Distribution of major histocompatibility complex alleles in cohorts of patients with different levels of post-vaccination antibodies against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):76-87 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-76-87>

Введение

Гепатит В (ГВ) представляет актуальную проблему для современного здравоохранения, являясь ведущей причиной острых и хронических заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Наиболее эффективной в борьбе с этой инфекцией мерой, приводящей к снижению глобального бремени ГВ, является вакцинопрофилактика. Вакцинация индуцирует гуморальный иммунитет за счет выработки специфических нейтрализующих антител, которые, главным образом, нацелены на вторую гидрофильную петлю главной антигенной детерминанты HBsAg. Общепринятым методом оценки поствакцинального иммунитета является определение уровня антител к HBsAg (анти-HBs), наличие которых в концентрации 10 ММЕ/мл

и выше рассматривается в качестве маркера защитного действия вакцины [1].

Включение специфической профилактики ГВ в национальные программы иммунизации большинства стран мира в конце XX века подтвердило ее выраженную эффективность. В то же время значительный опыт применения вакцин против ГВ показал, что у 5–10% лиц, привитых по полной схеме, не происходит образования антител на протективном уровне (>10 ММЕ/мл) и их относят к категории нон-респондеров [2–4].

Длительность сохранения специфических антител на протективном уровне у лиц, первично ответивших на иммунизацию, также является предметом интенсивного изучения [5]. По данным Акимкина В.Г. с соавт., через 3 месяца

* For correspondence: Vlasenko Natalia V., Researcher, Laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. +7 (905) 725-19-20, nvzuz@mail.ru. © Vlasenko NV, et al.

Original Articles

после завершения полного курса вакцинации в структуре иммунного ответа среди 3000 взрослых, привитых по стандартной схеме, преобладали лица с высокими концентрациями анти-HBs (среднее геометрическое титров – $1783,5 \pm 73,5$ мМЕ/мл). Через 7 лет отмечено увеличение доли лиц с отсутствием и низким уровнем антител с 2,0% до 25,3% [6]. При изучении напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ у детей установлен высокий удельный вес лиц (85,5%), имеющих показатели анти-HBs на низком (10–100 мМЕ/мл) или практически неопределяемом (ниже 10 мМЕ/мл) уровнях спустя 9 лет после иммунизации [7]. По мнению специалистов, адекватность реагирования на вакцинацию во многом связана с такими факторами, как возраст, вредные привычки, хронические соматические заболевания, иммунодефицитные состояния и др. [8–12].

В последние годы предприняты попытки оценить влияние иммуногенетических факторов человека на эффективность вакцинации против ГВ. Известно, что система антигенпрезентации, представленная белками главного комплекса гистосовместимости (HLA), играет одну из ведущих ролей в обеспечении регуляции иммунного ответа посредством взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма и распознавания инородных генетических паттернов. Гены HLA, кодирующие соответствующие белки, весьма обширная и чрезвычайно вариабельная группа. На основании структурных и функциональных особенностей выделяют три класса генов HLA [13,14]. К первому относятся классические гены HLA (HLA-A, B, C), кодирующие тяжелые структурные цепи, расположенные на мембранах плазматических клеток. Функция антигенов HLA класса I – участие в презентации антигенов на поверхности клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. К HLA класса II относят антигены HLA-DR, DQ, DP, располагающиеся преимущественно на антигенпрезентирующих клетках (макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты) и ответственные за межклеточные взаимодействия. Гены HLA класса III кодируют компоненты системы комплемента C2, C4 и фактор В – значимые звенья системы врожденного иммунитета. Известно, что гены HLA чрезвычайно полиморфны и по состоянию на 2024 г. насчитывается 26 610 аллелей HLA класса I и 11398 – класса II [15]. Столь широкая вариативность определяет индивидуальный характер иммунного ответа на чужеродные антигены. Поиск молекулярно-генетических маркеров, определяющих выраженность иммунных реакций организма, является одним из приоритетных направлений развития персонализированной медицины. Существует ряд исследований, в которых было показано, что частота встречаемости определенных аллелей генов HLA различается при разной концентрации анти-HBs [16,17].

Цель работы – определение возможной взаимосвязи между аллелями генов HLA-A/B/C/DPB1/

DQB1/DRB1 и напряженностью поствакцинального иммунитета против гепатита В.

Материалы и методы**Участники исследования**

В исследовании участвовал 271 условно-здоровый взрослый житель Москвы (238 женщин, 33 мужчины, в возрасте 21–45 лет). От каждого участника получены добровольное информированное согласие и заполненная анкета-опросник. Все участники прошли полный курс вакцинации против ГВ. Критериями исключения явились: отсутствие анти-HBc, наличие в анамнезе коморбидных состояний и заболеваний, способных повлиять на выработку антител после вакцинации. Национальность участников исследования не учитывалась.

Концентрация анти-HBs в сыворотке крови и определение анти-HBc, характеризующих постморбидный иммунитет, определялись методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов «ДС-ИФА-анти-HBc» и «ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg» (ООО «НПО Диагностические системы», Россия). В зависимости от уровня анти-HBs участники были разделены на три группы: <10 мМЕ/мл ($n = 91$), 10–100 мМЕ/мл ($n = 98$) и >100 мМЕ/мл ($n = 82$). Все расчеты производились как сравнение групп анти-HBS >10 мМЕ/мл ($n = 98+82 = 180$) и анти-HBS <10 мМЕ/мл ($n = 91$), а также как сравнение групп 10–100 мМЕ/мл ($n = 98$), >100 мМЕ/мл ($n = 82$) и анти-HBS <10 мМЕ/мл ($n = 91$) по отдельности.

Типирование аллелей HLA

Для типирования аллелей генов HLA класса I (HLA-A, B, C) и класса II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) использовалась разработанная нами тест-система для полногеномного секвенирования нового поколения (NGS). Праймеры были подобраны так, чтобы обеспечивать амплификацию экзонов данных генов в мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 2 пулах. Смесь ПЦР содержала 10 мкл геномной ДНК (10–100 нг), 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 мМ («АмплиСенс», Россия), праймеры (конечная концентрация каждого праймера в реакционной смеси и номер пула представлены по ссылке [18]) и стерильную воду без нуклеаз в конечном объеме 25 мкл. Протокол амплификации: 1. Денатурация при 95 °C в течение 3 мин; 2.16 циклов: 95 °C – 30 с, 60 °C – 30 с, 72 °C – 40 с; 3. Финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Продукты двух пулов смешивали, после чего очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 0,8:1, элюция в 15 мкл $0,1 \times TE$. Индексацию ПЦР проводили в реакционном объеме 25 мкл, содержащем 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 мМ («АмплиСенс», Россия), 5 мкл очищенных продуктов ПЦР, стерильную воду, не содержащую нуклеаз, и адаптеры Nextera index, конечная концентрация

каждого праймера составляла 200 нМ. Профиль амплификации: 1. Денатурация при 95 °С в течение 1 мин; 2. 25 циклов: 95 °С – 20 с, 55 °С – 30 с, 72 °С – 20 с; 3. Финальная элонгация при 72 °С в течение 3 мин. Смешанные продукты ПЦР-индексации очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 1:1. Концентрацию очищенной библиотеки измеряли с помощью набора для анализа Qubit dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 4.0 (Invitrogen, США). Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq v3 (600 циклов).

Биоинформатическая обработка данных включала контроль качества прочтений NGS с помощью FastQC. Адаптерные последовательности удалялись из прочтений с помощью Trimmomatic. Последовательности праймеров удалялись из прочтений с помощью Cutadapt. Для картирования прочтений на референсный геном GRCh38

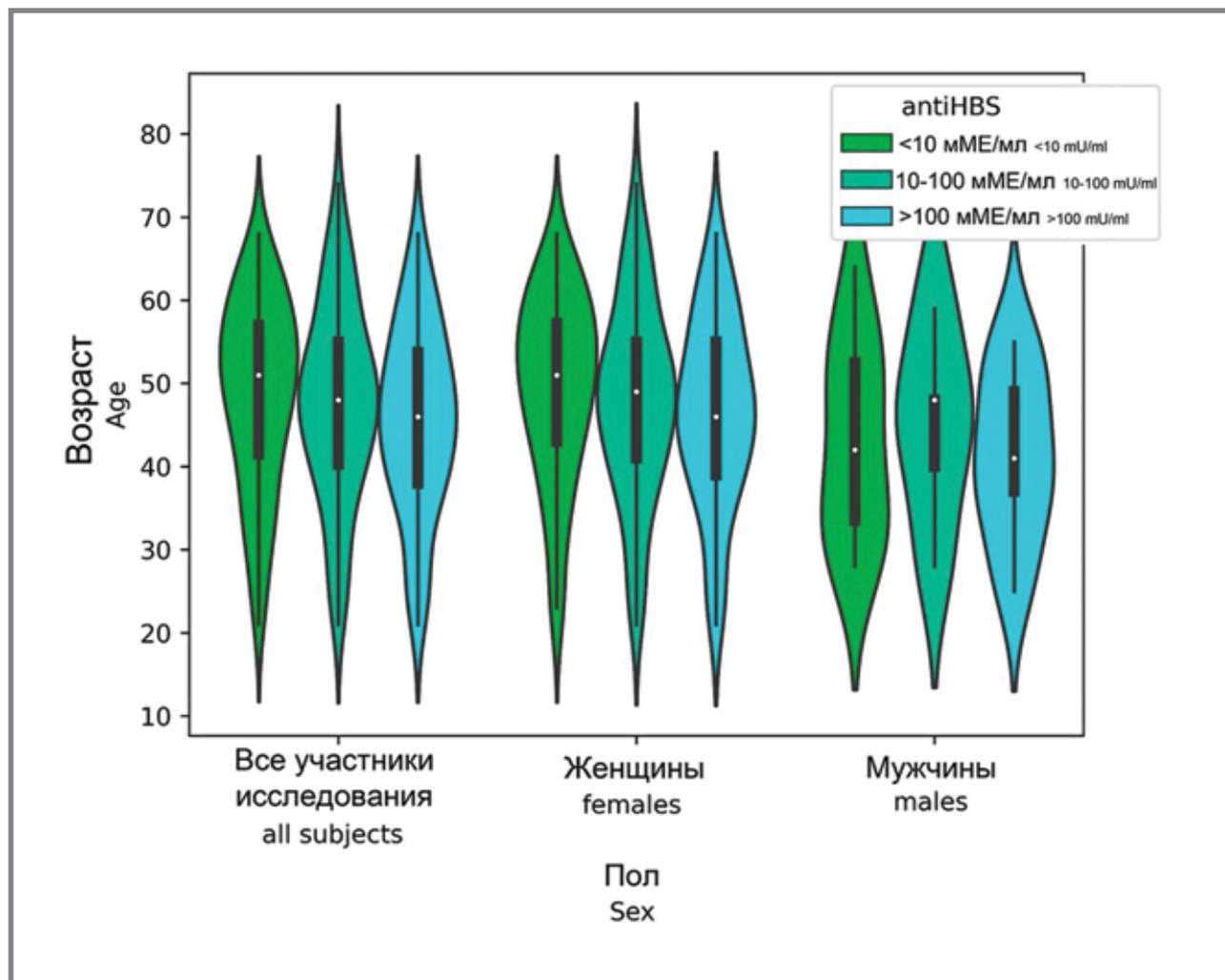
использовалась утилита Bowtie2. Аллели HLA определялись на основе полученного BAM-файла при помощи программы SpecHLA и верифицировались специально разработанным скриптом. Так как прочитывались только экзоны, аллели генов определялись в разрешении 3x, например HLA-A*01:01:01.

Статистический анализ проведен с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 , однофакторного дисперсионного анализа по рангам (критерий Краскела-Уоллиса). Также рассчитаны значения отношения шансов (ОШ) с доверительными интервалами (95% ДИ). С учетом множественного сравнения для достоверной оценки полученных результатов применяли метод множественной поправки или ожидаемой доли ложных отклонений (FDR – false discovery rate) при исходном заданном $p < 0,05$.

Результаты

В группах исследования не выявлено статистически значимых различий по возрасту и полу (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение участников исследования по возрасту и полу в группах с различным уровнем анти-HBs
Figure 1. Subjects age distribution in subgroups with different levels of anti-HBs



Примечание: сравнение осуществлялось как для всех участников исследования ($n = 271$), так и для женщин ($n = 238$) и мужчин ($n = 33$) по отдельности.

Note: comparisons were made for all subjects ($n = 271$), as well for women ($n = 238$) and men ($n = 33$) separately.

Original Articles

Группы участников с различным уровнем anti-NBs достоверно не отличались по возрасту как для всех участников ($p = 0,167$), так и с учетом половой принадлежности (для мужчин p составил $0,774$, для женщин – $0,210$). Также нами была проверена гипотеза об ассоциации пола и напряженности поствакцинального иммунитета. Распределение мужчин по трем группам (<10 мМЕ/мл / $10-100$ мМЕ/мл / >100 мМЕ/мл) составляло $11/9/13$, женщин – $80/89/69$. Значение p для χ^2 составляло $0,395$. Следовательно, можно исключить гипотезу о влиянии пола на уровень анти-NBs в отношении текущей выборки. Для 226 участников исследования имелись достоверные сведения о времени,

прошедшем после курса вакцинопрофилактики. С учетом давности последнего введения вакцины исследуемые лица были разделены на подгруппы <5 лет / $5-10$ лет / >5 лет с момента последней прививки. Таким образом, распределение участников по времени после вакцинации <5 лет по 3 группам (<10 мМЕ/мл / $10-100$ мМЕ/мл / >100 мМЕ/мл) составило $25/28/34$; в диапазоне $5-10$ лет – $29/29/22$; свыше 10 лет – $23/22/14$. Значение p для χ^2 составляло $0,316$. Группы исследования сбалансированы по времени после завершения полного курса вакцинации, что нивелирует вероятный фактор давности профилактики при оценке вклада молекулярно-генетических детерминант.

Рисунок 2. Встречаемость аллелей гена HLA-A в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 2. Occurrence of HLA-A alleles in three groups. Each allele is marked with a different color

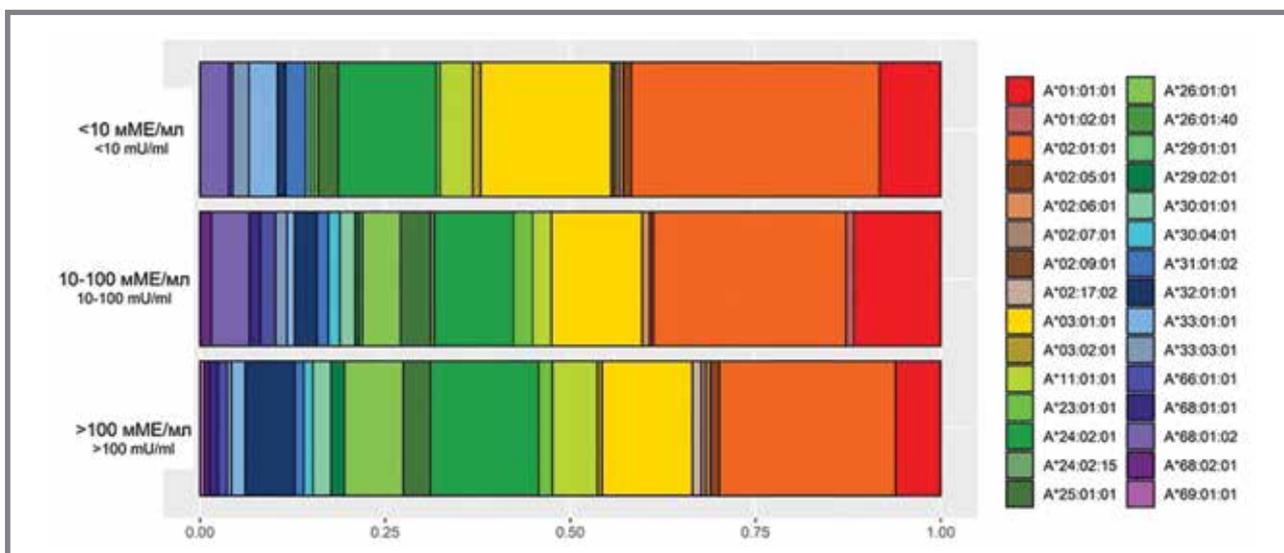


Рисунок 3. Встречаемость аллелей гена HLA-B в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 3. Occurrence of HLA-B alleles in three groups. Each allele is marked with a different color

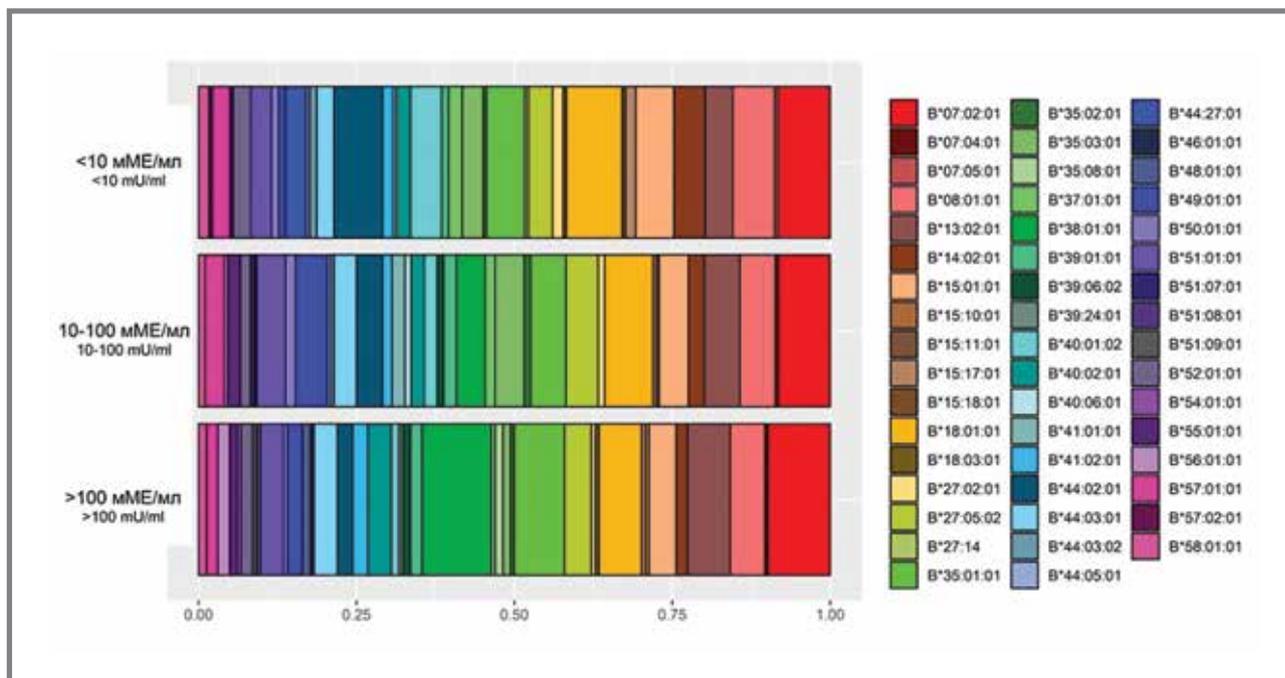
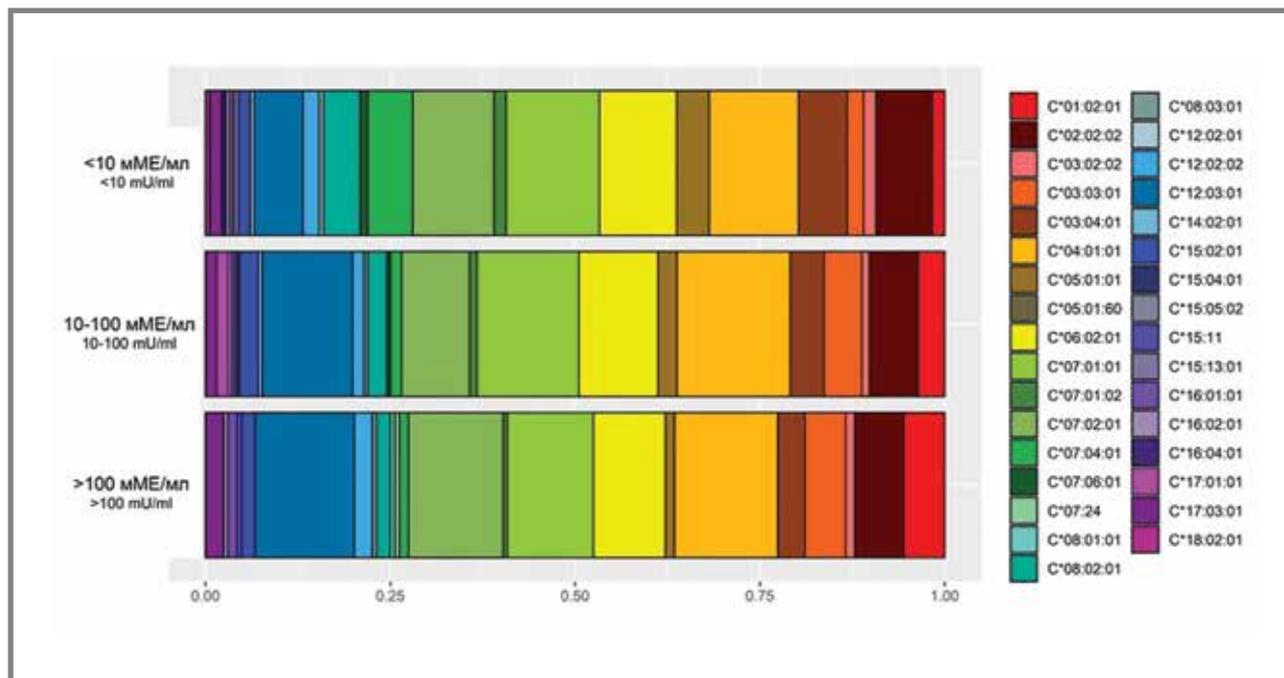


Рисунок 4. Встречаемость аллелей гена HLA-C в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 4. Occurrence of HLA-C alleles in three groups. Each allele is marked with a different color



При анализе встречаемости аллелей генов HLA в исследуемых группах были получены следующие результаты. Встречаемость аллелей генов HLA-A/V/C/DPB1/DQB/DRB1 в трех группах представлена на рисунках 2–7 соответственно.

Аллели HLA-A*02:01:01 и HLA-A*03:01:01 чаще встречались в группе анти-HBs <10 мМЕ/мл, а аллели HLA-A*26:01:01 и HLA-A*32:01:01 – в группах с уровнем анти-HBs >10 мМЕ/мл, при этом доля встречаемости этих аллелей коррелировала с уровнем анти-HBs – Однако с учетом

поправки FDR корреляция не была статистически достоверной.

Аллели HLA-B*44:02:01 и HLA-B*44:27:01 чаще встречались у неиммунных лиц, а аллель HLA-B*38:01:01 – только у серопозитивных участников, при этом более высокий уровень анти-HBs был ассоциирован с большей долей HLA-B*38:01:01. Эффект является статистически достоверным с учетом поправки FDR ($p_{adj} = 0.032$). При сравнении отдельных групп анти-HBs >100 мМЕ/мл и 10–100 мМЕ/мл с группой

Рисунок 5. Встречаемость аллелей гена HLA-DPB1 в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 5. Occurrence of HLA-DPB1 alleles in three groups. Each allele is marked with a different color

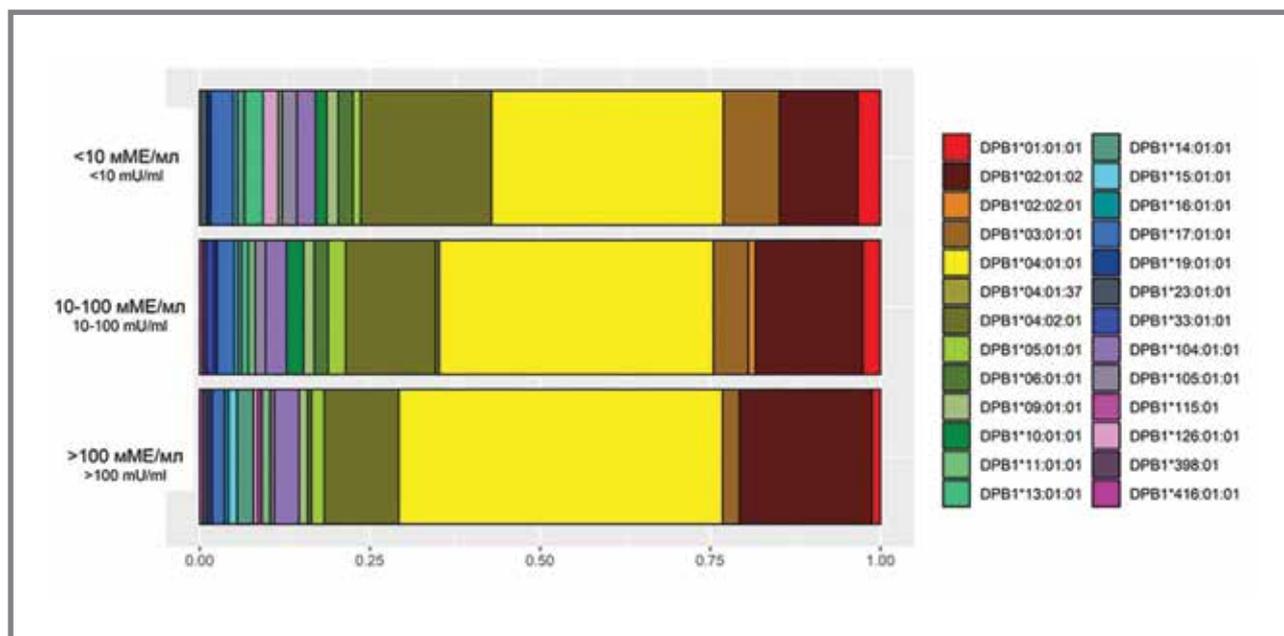
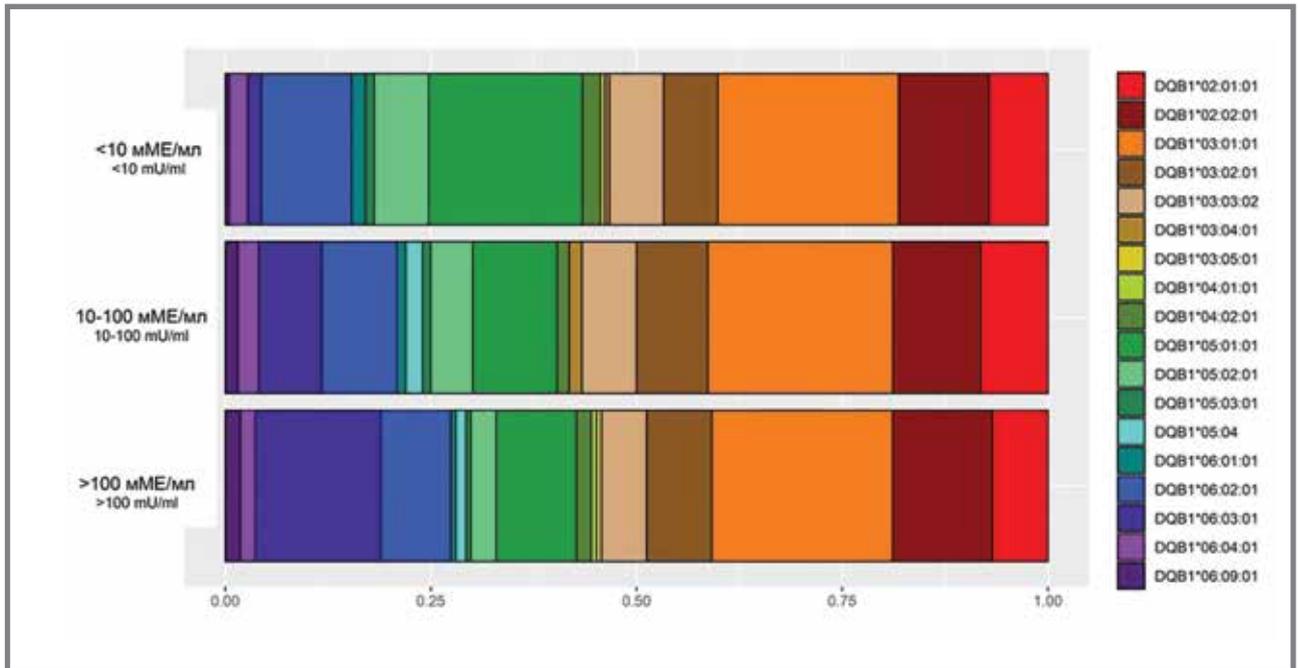


Рисунок 6. Встречаемость аллелей гена HLA-DQB1 в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 6. Occurrence of HLA-DQB1 alleles in three groups. Each allele is marked with a different color



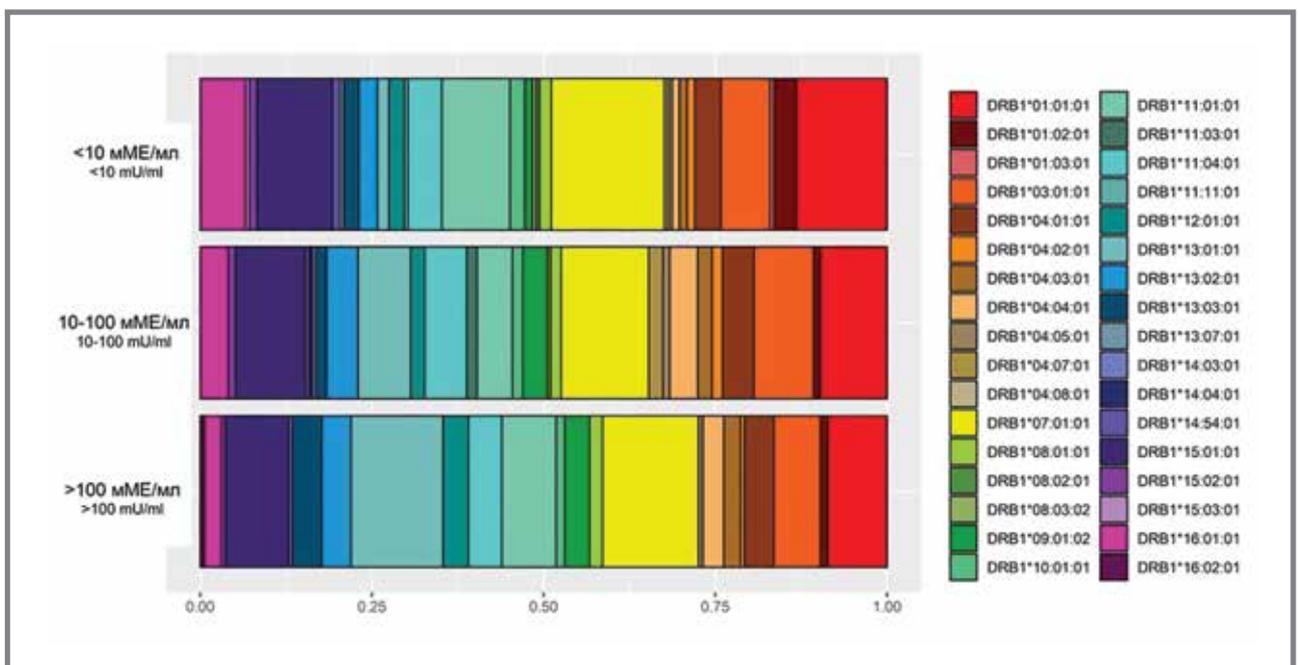
<10 мМЕ/мл ассоциация с HLA-B*38:01:01 устанавливается только в отношении анти-HBs >100 мМЕ/мл ($p \text{ adj.} = 0,001$), но не в отношении 10 –100 мМЕ/мл ($p \text{ adj.} = 0,721$).

Аллель HLA-C*07:04:01 относительно чаще встречалась в группе серонегативных участников, в то время как HLA-C*12:03:01 – у серопозитивных. Однако с учетом поправки FDR это наблюдение не является статистически достоверным.

Аллель HLA-DPB1*04:02:01 чаще встречалась в группе лиц с концентрацией антител <10 мМЕ/мл, а аллели HLA-DPB1*04:02:01 и HLA-DPB1*04:01:01 – в группах с уровнем анти-HBs >10 мМЕ/мл, при этом больший уровень анти-HBs был при большей доле этих аллелей. С учетом поправки FDR результаты статистически недостоверны.

Аллель HLA-DQB1*05:01:01 относительно чаще была выявлена в группе серонегативных, а HLA-DQB1*06:03:01 – серопозитивных, при этом

Рисунок 7. Встречаемость аллелей гена HLA-DRB1 в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 7. Occurrence of HLA-DRB1 alleles in three groups. Each allele is marked with a different color



большой уровень анти-HBs отмечался при большей доле этой аллели. Для HLA-DQB1*06:03:01 результат является статистически достоверным с учетом поправки FDR ($p \text{ adj.} = 0,032$). При сравнении групп лиц с уровнем антител >100 мМЕ/мл с группой серонегативных участников (<10 мМЕ/мл), достоверное различие сохраняется ($p \text{ adj.} = 0,001$). Частота встречаемости HLA-DQB1*06:03:01 в группе $10-100$ мМЕ/мл не отличается достоверно от группы <10 мМЕ/мл ($p \text{ adj.} = 0,721$).

Аллели HLA-DRB1*01:01:01, HLA-DRB1*01:02:01 и HLA-DRB1*16:01:01 чаще встречались в группе лиц с уровнем антител <10 мМЕ/мл, а аллели HLA-DRB1*13:01:01 и HLA-DRB1*13:02:01 – в группе серопозитивных лиц (анти-HBs >10 мМЕ/мл), при этом большой уровень анти-HBs соответствовал большей доле HLA-DRB1*13:01:01. Для HLA-DRB1*13:01:01 результат является статистически достоверным с учетом поправки FDR ($p \text{ adj.} = 0,035$). При сравнении групп с высокими (>100 мМЕ/мл) и низкими концентрациями антител (<10 мМЕ/мл) достоверное различие сохраняется ($p \text{ adj.} = 0,003$). Частота встречаемости HLA-DRB1*13:01:01 в группе

лиц с $10-100$ мМЕ/мл не отличается достоверно от группы лиц с <10 мМЕ/мл ($p \text{ adj.} = 0,721$).

Наше исследование проведено на выборке с выделением подгрупп немногим менее ста человек каждая. При этом количество условных гипотез, за которые принимается каждый расчет χ^2 , сравнительно велик при такой численности участников. С учетом множественной поправки FDR ряд выявленных ассоциативных связей оказался незначимым. Однако мы считаем, что существует необходимость их упоминания с указанием данных без учета поправки на множественное сравнение (табл. 1).

Также был выполнен анализ встречаемости гаплотипов 6 исследуемых генов. Поскольку важным ограничивающим фактором для столь глубокого анализа является размер представленной выборки, получить достоверно значимые варианты с учетом множественной поправки, в данной работе также не представляется возможным. В таблице 2 представлены гаплотипы, встречаемость которых наиболее достоверно отличается в группах исследования. Характерным для этих гаплотипов

Таблица 1. Аллели генов HLA, встречаемость которых различается в трех группах изучения ($p < 0,05$)
Table 1. HLA gene alleles, the occurrence of which varies in the three study groups ($p < 0.05$)

Аллель Allele	Встречаемость аллелей в исследуемых группах Occurrence of alleles in the studied groups			Сравнение >10 мМЕ/мл и <10 мМЕ/мл Comparison >10 mU/ml vs <10 mU/ml			Сравнение трех групп Comparison of three groups	
	>100 мМЕ/мл >100 mU/ml	$10-100$ мМЕ/мл $10-100$ mU/ml	<10 мМЕ/мл <10 mU/ml	p	$p \text{ adj.}$	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p	$p \text{ adj.}$
A*02:01:01	39	51	61	0,047	0,693	0,66 (0,45, 0,98)	0,101	0,751
A*26:01:01	13	10	1	0,004	0,141	12,35 (1,65, 92,22)	0,003	0,125
B*38:01:01	18	9	0	$3,42 \cdot 10^{-4}$	0,032	-	$1,63 \cdot 10^{-5}$	0,002
B*44:02:01	4	8	14	0,042	0,693	0,41 (0,19, 0,91)	0,062	0,751
B*44:27:01	0	0	6	0,002	0,116	-	0,002	0,117
C*07:04:01	2	3	11	0,006	0,181	0,22 (0,07, 0,64)	0,010	0,321
C*12:03:01	22	24	12	0,040	0,693	2,08 (1,07, 4,02)	0,083	0,751
DPB1*04:01:01	78	79	62	0,041	0,693	1,50 (1,03, 2,17)	0,038	0,723
DPB1*04:02:01	18	26	35	0,040	0,693	0,58 (0,36, 0,95)	0,076	0,751
DQB1*05:01:01	16	20	34	0,007	0,181	0,48 (0,29, 0,80)	0,017	0,365
DQB1*06:03:01	25	15	3	$2,32 \cdot 10^{-4}$	0,032	7,46 (2,27, 24,45)	$1,79 \cdot 10^{-5}$	0,002
DRB1*13:01:01	22	15	3	0,001	0,035	6,83 (2,08, 22,48)	0,000	0,010

Примечание: ОШ – отношение шансов, $p \text{ adj.}$ – после поправки FDR. Аллели, встречаемость которых достоверно различается после поправки FDR, выделены жирным шрифтом.

Note: OR is odds ratio, $p \text{ adj.}$ – after Roosevelt France. However, the occurrence of which is reliably observed after FDR in FDR is highlighted in bold.

Таблица 2. Гаплотипы генов HLA, встречаемость которых различается в группах >10 мМЕ/мл по сравнению с <10 мМЕ/мл ($p < 0,005$)

Table 2. HLA gene haplotypes, the occurrence of which differs in groups >10 mIU/ml compared with <10 mIU/ml ($p < 0.005$).

Гаплотип Haplotype	Встречаемость аллелей в исследуемых группах Occurrence of alleles in the studied groups			Сравнение >10 мМЕ/мл и <10 мМЕ/мл Comparison >10 mIU/ml vs <10 mIU/ml			Сравнение трех групп Comparison of three groups	
	>100 мМЕ/мл >100 mU/ml	10–100 мМЕ/мл 10–100 mU/ml	<10 мМЕ/мл <10 mU/ml	p	p adj	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p	p adj
DQB1*06:03:01- DRB1*13:01:01	22	15	3	3,16*10⁻⁴	1,000	7,59 (2,27, 25,36)	7,41*10⁻⁵	0,130
V*38:01:01-C*12:03:01	15	8	0	8,57*10⁻⁴	1,000	-	9,12*10⁻⁵	0,130
DPB1*02:01:02- DQB1*06:03:01	13	7	0	0,002	1,000	-	3,58*10⁻⁴	0,306
V*44:27:01-C*07:04:01- DQB1*05:02:01- DRB1*16:01:01	0	0	6	0,002	1,000	-	0,002	0,445
A*03:01:01- DQB1*03:01:01- DRB1*11:01:01	1	0	7	0,004	1,000	0,07 (0,01, 0,55)	0,004	0,477
DPB1*02:01:02- DQB1*06:03:01- DRB1*13:01:01	11	7	0	0,004	1,000	-	0,002	0,477
A*02:01:01-B*44:02:01- C*05:01:01- DQB1*03:01:01	1	1	8	0,005	1,000	0,12 (0,02, 0,56)	0,007	0,445
DPB1*04:01:01- DQB1*06:03:01	17	8	2	0,005	1,000	7,18 (1,66, 31,02)	1,96*10⁻⁴	0,210

Примечание: ОШ – отношение шансов, p adj. – после поправки FDR. Аллели, встречаемость которых достоверно различается после поправки FDR, выделены жирным шрифтом.

Note: OR is odds ratio, p adj. – after FDR correction. Alleles whose occurrence significantly differs after FDR correction are highlighted in bold.

является относительно высокая представленность в группе с концентрацией анти-НВс >100 мМЕ/мл, но не в группе участников с отсутствием протективных антител.

Обсуждение

В соответствии с Глобальной стратегией ВОЗ на 2022–2030 гг. всем странам мира рекомендовано расширить масштабы и качество профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов для достижения основной цели – элиминации гепатитов В и С к 2030 г. [19]. Проблема повышения эффективности вакцинопрофилактики ГВ в последние годы является предметом интенсивного изучения. Для преодоления ответа иммунной системы ниже защитного уровня или его отсутствия на вакцинацию против ГВ предложены различные подходы, например, модификации схемы иммунизации путем увеличения дозы или кратности прививок [11,20]. В качестве перспективного подхода к усилению иммунного ответа на вакцинацию рассматривают различные иммуномодуляторы и адъюванты нового поколения для потенцирования иммуногенности генно-инженерных вакцин [21,22]. Кроме того, эффективность современной

стратегии вакцинации снижает распространение «эскейп-мутантов», отличительной чертой которых является экспрессия НВсAg с атипичными серологическими свойствами. Мутации S-гена приводят к изменениям серологических свойств универсальной детерминанты и, как следствие, к снижению способности протективных специфических антител взаимодействовать с мутантным НВсAg [23,24]. Имеющиеся сведения о появлении и распространении мутантных форм ВГВ ставят на повестку дня вопрос о необходимости создания вакцин нового поколения, способных защищать как от «диких», так и от мутантных штаммов [25–27].

В последние годы появилось значительное количество исследований, в которых показана зависимость силы иммунного ответа на НВсAg от генотипа HLA. Несмотря на достаточно высокий уровень развития подходов к изучению генов, современные технологии еще не позволяют осуществлять персонализированное моделирование протекающих индивидуально биохимических реакций и достоверно предсказывать исходы тех или иных патологических процессов [28–30]. Накопленные к настоящему моменту данные о распространенности аллелей, гаплотипов и отдельных нуклеотидных замен генов

HLA, как среди здорового населения, так и в группах пациентов с различными заболеваниями, характеризуется относительно небольшим количеством исследований. В России опубликовано ограниченное количество работ, демонстрирующих результаты исследования ассоциации аллелей генов HLA с различными заболеваниями, при этом типирование аллелей генов HLA часто произведено серологическими методами, не позволяющими определять нуклеотидные последовательности. Согласно нашим данным, в России не проводились исследования ассоциации аллелей генов HLA и напряженности поствакцинального иммунитета.

В рамках нашей работы для проверки гипотезы о возможной ассоциации аллелей генов HLA с концентрацией специфических антител после проведенного курса вакцинации против ГВ был произведен спектр расчетов, основанный на вычислении статистических различий встречаемости отдельных аллелей в подгруппах участников исследования. При типировании исследуемых шести генов суммарное количество аллелей, определенных как минимум однократно, составило 189 отличных друга от друга вариантов. Нами были определены 3 аллели (B*38:01:01, DQB1*06:03:01 и DRB1*13:01:01), которые достоверно чаще встречались в группе с высоким уровнем анти-НВs.

Результаты зарубежных исследований по рассматриваемой тематике различны. В ряде случаев полученные нами результаты совпадают, в иных – авторы исследований определяют значимыми другие аллельные варианты генов HLA. В большинстве научных работ, посвященных изучению молекулярно-генетических детерминант среди генов HLA, авторы исследуют гены HLA класса II, что объясняется их функциональной направленностью. Li Z.K. и соавт. в результате мета-анализа (2013 г.) пришли к выводу, что гены DRB1 и DQB1 имеют ассоциативную связь с выраженностью иммунного ответа на вакцинацию против ГВ [17]. Так, для аллелей гена DRB1 (DRB1*01, DRB1*13:01 и DRB1*15) и DQB1*05 (DQB1*05:01), DQB1*06, DQB1*06:02 показано, что такие варианты HLA были связаны с выраженным гуморальным иммунным ответом на вакцину против ГВ. Напротив, аллели DRB1*03 (DRB1*03:01), DRB1*04, DRB1*07 и DRB1*13:02 и DQB1*02 были отнесены к аллелям риска отсутствия иммунного ответа. По результатам наших исследований аллели DQB1*06:03:01 и DRB1*13:01:01 были также достоверно связаны с высоким уровнем анти-НВs. В отличие от литературных данных, аллель DQB1*05:01:01 чаще встречалась у лиц с низким уровнем протективных антител. В мета-анализе, проведенном Ou G с соавт. (2021 г.), установлено, что аллели HLA-DPB1*02:02, DPB1*03:01, DPB1*04:01, DPB1*04:02 и DPB1*14:01 ассоциированы

с высоким уровнем иммунного ответа на вакцинацию против ГВ, в то время как наличие DPB1*05:01 наблюдали у серонегативных лиц [16]. В полученных нами данных частота встречаемости аллеля DPB1*04:01:01 также была выше у лиц с наличием антител на протективном уровне. В ряде зарубежных работ изучена ассоциация аллелей генов HLA класса I и напряженности поствакцинального иммунитета. Так, в исследовании Das K. с соавт. на выборке из 30 участников было определено, что аллели HLA-A1, B15, B40, A10 выявляются у серонегативных лиц, в то время как HLA-A11 и C3 ассоциированы с поствакцинальным иммунитетом [31]. По нашим данным, аллели HLA-B*44:02:01 и HLA-B*44:27:01 чаще встречались в группе лиц с низким уровнем антител (≤ 10 мМЕ/мл). Кроме того, обнаруженная ассоциация аллели HLA-B*38:01:01 с высоким уровнем анти-НВs, которая не описана в работах других исследователей, может быть объяснена неравномерным распределением аллелей HLA у населения в различных регионах мира.

Следует также отметить, что большая часть ассоциаций, определенных в нашем исследовании, проявляет свою значимость в большей мере в группе участников с высоким уровнем антител (> 100 мМЕ/мл), чем с их низкой концентрацией (< 10 мМЕ/мл). Группа лиц с уровнем анти-НВs, равным 10–100 мМЕ/мл, при объединении с группой участников с высоким уровнем антител не обладала какими-либо статистически значимыми различиями и уменьшала статистическую значимость полученных ассоциаций. На основании этого наблюдения можно предположить, что определенные нами аллели HLA оказывают заметное влияние на уровень напряженности поствакцинального иммунитета.

Заключение

Полученные данные о частоте встречаемости аллелей генов HLA в группах с различным уровнем анти-НВs представляют высокий научный интерес. Существует необходимость масштабирования исследования с целью верификации полученных ассоциаций на ограниченной выборке. Разработка комплексного подхода, включающего определение генетических маркеров, может значимо повысить качество проводимой вакцинопрофилактики населения, а информация об ассоциации аллелей генов HLA и напряженности поствакцинального иммунитета может быть использована при разработке прогнозных сценариев развития эпидемического процесса вирусного ГВ.

Финансирование

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

Литература

1. WHO. Global hepatitis report 2024. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> Accessed: 5 Apr 2024
2. Di Lello FA, Martínez AP, Flichman DM. Insights into induction of the immune response by the hepatitis B vaccine. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(31):4249–4262. doi:10.3748/wjg.v28.i31.4249.
3. van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev.* 2009 Jul-Sep; 11(3):157–64.
4. Meier M.A., Berger C.T. A simple clinical score to identify likely hepatitis B vaccination non-responders – data from a retrospective single center study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 891. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05634-y>
5. Pondé R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch. Virol.* 2019; 164(11): 2645–58. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04369-9/>
6. Акимкин В. Г., Семененко Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2017; 4 (95): 52–57.
7. Кочетова Е. О., Шамшева О. В., Полюско И. В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий Врач.* 2023; 6 (26): 7–14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001
8. Shaha M, Hoque SA, Ahmed MF, Rahman SR. Effects of Risk Factors on Anti-HBs Development in Hepatitis B Vaccinated and Nonvaccinated Populations. *Viral Immunol.* 2015; 28(4):217–21. doi: 10.1089/vim.2014.0147.
9. Qiu J, Zhang S, Feng Y et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccine: an umbrella review of meta-analyses. *Expert Rev Vaccines.* 2024; 23(1):69–81. doi: 10.1080/14760584.2023.2289566.
10. Джумагазиев А. А., Костин М. П., Безрукова Д. А. и др. Парадоксы вакцинации при ожирении. *Педиатрия.* 2021; 100(4): 105–110. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-105-110>
11. Семененко Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2011; 1 (56): 51–58.
12. Ткаченко Н. Е., Ясаков Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В. *Российский педиатрический журнал.* 2020; 23(5): 313–317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>
13. Shiina, T., Hosomichi, K., Inoko, H. et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 54, 15–39 (2009). <https://doi.org/10.1038/jhg.2008.5>
14. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11–23. doi:10.3349/ymj.2007.48.1.11
15. IPD-IMGT/HLA Database. Доступно на: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>. Ссылка активна на 5 апреля 2024.
16. Ou, Guojin, Liu, Xiaojuan, Jiang, Yongmei. HLA-DPB1 alleles in hepatitis B vaccine response: A meta-analysis. *Medicine.* 2021; 100(14):p e24904. DOI: 10.1097/MD.00000000000024904
17. Li Z.K., Nie J.J., Li J., Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine.* 2013; 31(40): 4355–61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.108>
18. Доступно на: <https://github.com/ChanyshevMD/HLA>. Ссылка активна на 5 апреля 2024.
19. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779> Accessed: 10 Apr 2024
20. Ishak AR, Hsieh YC, Srinivasan H, See KC. Review of Vaccination Recommendations in Guidelines for Non-Communicable Diseases with Highest Global Disease Burden among Adults 75 Years Old and Above. *Vaccines (Basel).* 2023; 11(6):1076. doi: 10.3390/vaccines11061076
21. Leroux-Roels G, Van Belle P, Vandepapeliere P, et al. Vaccine Adjuvant Systems containing monophosphoryl lipid A and QS-21 induce strong humoral and cellular immune responses against hepatitis B surface antigen which persist for at least 4 years after vaccination. *Vaccine.* 2015; 33(8):1084–91. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.078.
22. Liu X, Liu Y, Yang X, et al. Potentiating the Immune Responses of HBsAg-VLP Vaccine Using a Polyphosphoester-Based Cationic Polymer Adjuvant. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2023; 15(42):48871–48881. doi: 10.1021/acsami.3c07491
23. Баженов А. И., Эльзорт Д. А., Фельдшерова А. А. и др. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2011; 5 (60): 49–53.
24. Huang Y, Wang B, Peng, et al. Hepatitis B virus surface gene mutants in immunoprophylaxis-failed infants from Southern China. *J Med Virol.* 2019; 91(6):1069–1075. doi: 10.1002/jmv.25430.
25. Perazzo P, Equibar N, Gonzalez RH, et al. Hepatitis b virus (hbv) and s-escape mutants: from the beginning until now. *J Hum Virol Retrovirol.* 2015;2(3):102–109. DOI: 10.15406/jhvr.2015.02.00046
26. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., Semenenko T.A. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines.* 2022; 10: 235–256. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
27. Борисова В. Н., Максвитус Р. И., Иванов Р. В., Семененко Т. А. Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо-Унижен». *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2023;22(3):70–77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
28. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril.* 2018;109(6):952–963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006]
29. Stefanička-Wojtas D, Kurpas D. Personalised Medicine-Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med.* 2023;13(3):380. Published 2023 Feb 21. doi:10.3390/jpm13030380
30. Gonzalez-Garay, M.L. The road from next-generation sequencing to personalized medicine. *Personalized Medicine.* 2014; 11(5): 523–544. doi:10.2217/pme.14.34
31. Das K, Gupta RK, Kumar V, et al. Association of HLA phenotype with primary non-response to recombinant hepatitis B vaccine: a study from north India. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation.* 2004;25(3):113–5

References

1. WHO. Global hepatitis report 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> Accessed: 5 Apr 2024
2. Di Lello FA, Martínez AP, Flichman DM. Insights into induction of the immune response by the hepatitis B vaccine. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(31):4249–4262. doi:10.3748/wjg.v28.i31.4249.
3. van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev.* 2009 Jul-Sep; 11(3):157–64.
4. Meier M.A., Berger C.T. A simple clinical score to identify likely hepatitis B vaccination non-responders – data from a retrospective single center study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 891. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05634-y>
5. Pondé R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch. Virol.* 2019; 164(11): 2645–58. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04369-9/>
6. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal prevention.* 2017; 4 (95): 52–57 (In Russ).
7. Kochetova E. O., Shamsheva O. V., Polesko I. V., et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechaschi Vrach.* 2023; 6 (26): 7–14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001 (In Russ).
8. Shaha M, Hoque SA, Ahmed MF, Rahman SR. Effects of Risk Factors on Anti-HBs Development in Hepatitis B Vaccinated and Nonvaccinated Populations. *Viral Immunol.* 2015; 28(4):217–21. doi: 10.1089/vim.2014.0147.
9. Qiu J, Zhang S, Feng Y et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccine: an umbrella review of meta-analyses. *Expert Rev Vaccines.* 2024; 23(1):69–81. doi: 10.1080/14760584.2023.2289566.
10. Dzhumagaziev A.A., Kostinov M.P., Bezrukova D.A., Usaeva O.V. Paradoxes of vaccination in obesity. *Pediatrics.* 2021; 100(4): 105–110. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-105-110> (In Russ).
11. Semenenko T.A. Immune response to hepatitis B vaccination in immunocompromised individuals. *Epidemiology and Vaccinal prevention.* 2011; 1 (56): 51–58 (In Russ).
12. Tkachenko N.E., Yasakov D.S., Fisenko A.P., Makarova S.G. Current problems of vaccination against hepatitis B. *Russian Pediatric Journal.* 2020; 23(5): 313–317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317> (In Russ).
13. Shiina, T., Hosomichi, K., Inoko, H., et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 54, 15–39 (2009). <https://doi.org/10.1038/jhg.2008.5>
14. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.* 2007;48(1):11–23. doi:10.3349/ymj.2007.48.1.11
15. IPD-IMGT/HLA Database. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>. Link active on April 5 2024.
16. Ou, Guojin, Liu, Xiaojuan, Jiang, Yongmei. HLA-DPB1 alleles in hepatitis B vaccine response: A meta-analysis. *Medicine.* 2021; 100(14):p e24904. DOI: 10.1097/MD.00000000000024904

17. Li Z.K., Nie J.J., Li J., Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine*. 2013; 31(40): 4355–61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.108> 19
18. Available at: <https://github.com/ChanyshevMD/HLA>. Link active on April 5 2024.
19. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779> Accessed: 10 Apr 2024
20. Ishak AR, Hsieh YC, Srinivasan H, See KC. Review of Vaccination Recommendations in Guidelines for Non-Communicable Diseases with Highest Global Disease Burden among Adults 75 Years Old and Above. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(6):1076. doi: 10.3390/vaccines11061076
21. Leroux-Roels G, Van Belle P, Vandepapeliere P et al. Vaccine Adjuvant Systems containing monophosphoryl lipid A and QS-21 induce strong humoral and cellular immune responses against hepatitis B surface antigen which persist for at least 4 years after vaccination. *Vaccine*. 2015; 33(8):1084–91. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.078
22. Liu X, Liu Y, Yang X, et al. Potentiating the Immune Responses of HBsAg-VLP Vaccine Using a Polyphosphoester-Based Cationic Polymer Adjuvant. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023; 15(42):48871–48881. doi: 10.1021/acsami.3c07491
23. Bazhenov A.I., Elgort D.A., Feldsherova A.A., et al. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in individuals immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2011; 5 (60): 49–53 (In Russ).
24. Huang Y, Wang B, Peng Z et al. Hepatitis B virus surface gene mutants in immunoprophylaxis-failed infants from Southern China. *J Med Virol*. 2019; 91(6):1069–1075. doi: 10.1002/jmv.25430.
25. Perazzo P, Eguibar N, Gonzalez RH, et al. Hepatitis B virus (hbv) and s-escape mutants: from the beginning until now. *J Hum Virol Retrovirol*. 2015;2(3):102–109. DOI: 10.15406/jhvr.2015.02.00046
26. Konopleva, M.V., Borisova, V.N., Sokolova, M.V., Semenenko TA. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines*. 2022; 10: 235–256. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
27. Borisova VN, Maksvitits RY, Ivanov RV, Semenenko TA. New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unipeg): Clinical Study Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):70–77 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
28. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952–963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
29. Stefanicka-Wojtas D, Kurpas D. Personalised Medicine-Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med*. 2023;13(3):380. Published 2023 Feb 21. doi:10.3390/jpm13030380
30. Gonzalez-Garay, ML. The road from next-generation sequencing to personalized medicine. *Personalized Medicine*. 2014; 11(5): 523–544. doi:10.2217/pme.14.34
31. Das K, Gupta RK, Kumar V, Singh S, Kar P. Association of HLA phenotype with primary non-response to recombinant hepatitis B vaccine: a study from north India. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2004;25(3):113–5

Об авторах

- **Наталья Викторовна Власенко** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. nvzuz@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>.
- **Михаил Дамирович Чанышев** – научный сотрудник лаборатории геномных исследований ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. chanish@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>.
- **Арина Валерьевна Пересадына** – биоинформатик лаборатории геномных исследований «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. peresadina.arina@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-4981-6716>.
- **Антонина Алексеевна Гришаева** – научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. antoninagrishaeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>.
- **Татьяна Анатольевна Семеновна** – д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. semenenko@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Артем Владимирович Сницарь** – и.о. главного врача ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича ДЗМ», Москва, Россия. snitsarav@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6053-4651>.
- **Людмила Владимировна Лялина** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «НИИЭМ им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия. lyalina@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.
- **Станислав Николаевич Кузин** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. drkuzin@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>.
- **Камиль Фаридович Хафизов** – к. б. н., заведующий лабораторией геномных исследований «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. kkhafizov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. crie@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Поступила: 18.03.2024. Принята к печати: 26.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia V. Vlasenko** – Researcher, Laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. vlasenko@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>.
- **Mikhail D. Chanyshev** – Researcher, Laboratory of genomic research Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. chanish@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>.
- **Antonina A. Grishaeva** – Researcher of the clinical department. Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. antoninagrishaeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>.
- **Arina V. Peresadina** – Bioinformatician of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. peresadina.arina@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-4981-6716>.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. semenenko@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Artem V. Snitsar** – Deputy Chief Medical Officer, Demikhov Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia. snitsarav@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6053-4651>.
- **Lyudmila V. Lyalina** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, of the St-Petersburg Pasteur Institute. lyalina@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.
- **Stanislav N. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. drkuzin@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>.
- **Kamil F. Khafizov** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. kkhafizov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. crie@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Received: 18.03.2024 Accepted: 26.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.