

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-195

**ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ
ВИРУСА ГЕПАТИТА С В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

**WHOLE-GENOME ANALYSIS OF HEPATITIS C VIRUS GENETIC VARIABILITY
IN THE RUSSIAN POPULATION**

А. Г. Глушченко^{1,2}, М. Д. Чанышев¹, А. С. Чернышова^{1,2}, А. А. Гришаева¹, В. В. Макашова¹, К. Ф. Хафизов¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²Московский физико-технический институт, Долгопрудный

A. G. Glushchenko^{1,2}, M. D. Chanyshhev¹, A. S. Chernyshova^{1,2}, A. A. Grishaeva¹, V. V. Makashova¹, K. F. Khafizov¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny

✉ albinagluschenko@gmail.com

Аннотация

Проведено полногеномное секвенирование вируса гепатита С в российской популяции с последующим анализом синонимичных и несинонимичных замен, что позволило выявить участки позитивного отбора и подчеркивает необходимость дальнейшего мониторинга для понимания адаптационной изменчивости вируса.

Abstract

Whole-genome sequencing of hepatitis C virus in the Russian population was performed, followed by analysis of synonymous and nonsynonymous substitutions, which allowed the identification of sites under positive selection and emphasizes the need for ongoing monitoring to understand the adaptive variability of the virus.

Гепатит С, заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита С (ВГС), является глобальной проблемой общественного здравоохранения. В России по состоянию на 2020 г. проживало 24,5 тыс. пациентов с диагнозом «хронический вирусный гепатит С», а уровень заболеваемости составил 16,7 тыс. на 100 тыс. человек [1]. Генетическая гетерогенность вируса гепатита С играет критическую роль в развитии хронической инфекции и устойчивости к терапии. В абсолютном большинстве исследований, включающих секвенирование РНК ВГС, определялись только отдельные участки генома, например гены NS3, NS5a или NS5b. Существуют единичные зарубежные работы, в которых геном ВГС был секвенирован полностью. Мы разработали амплификационную панель NGS для полногеномного секвенирования ВГС, которая была использована в настоящей работе.

Цель настоящей работы — изучить генетическую вариабельность штаммов ВГС, циркулирующих в России, на основе данных полногеномного секвенирования.

Для исследования было отобрано 153 образца плазмы от пациентов с хроническим гепатитом С, проживающих на территории Российской Федерации. Пробоподготовка проводилась с помощью разработанной нами амплификационной панели для полногеномного секвенирования ВГС. Панель позволяет амплифицировать перекрывающиеся участки генома ВГС с помощью наборов по 79, 67 или 89 праймеров, применяемых в зависимости от генотипа. Секвенирование выполнялось на платформе Illumina MiSeq.

В результате было получено 153 полногеномных последовательности ВГС со средним покрытием 98,4 %. В 93 случаях был представлен генотип 1, в 6 — генотип 2, в 54 — генотип 3.

Образцы генотипов 1 и 3 были проанализированы на соотношение несинонимичных (β) и синонимичных (α) замен с использованием метода FEL в программном пакете HyPhy (рис. 1, 2). Анализ выявил 54 сайта со статистически значимыми признаками позитивного отбора для генотипа 1 и 61 сайт — для генотипа 3 (тест отношения правдоподобия, $p < 0,1$). Они преимущественно локализованы в генах E1, E2, NS5a и NS5b, что может указывать на процесс адаптации вируса к иммунному ответу хозяина, а также о формировании устойчивости к противовирусной терапии. Примечательно, что для генотипа 1 два сайта гена NS5b совпадают с участками, ассоциированными с мутациями, вызывающими лекарственную резистентность: V499A [2] и S556G/N/R [3]. В случае генотипа 3 кодон в позиции 62 белка NS5a также соответствует участку мутаций, связанных с резистентностью к даклатаасвиру: A62L [3], Q62R/E [2].

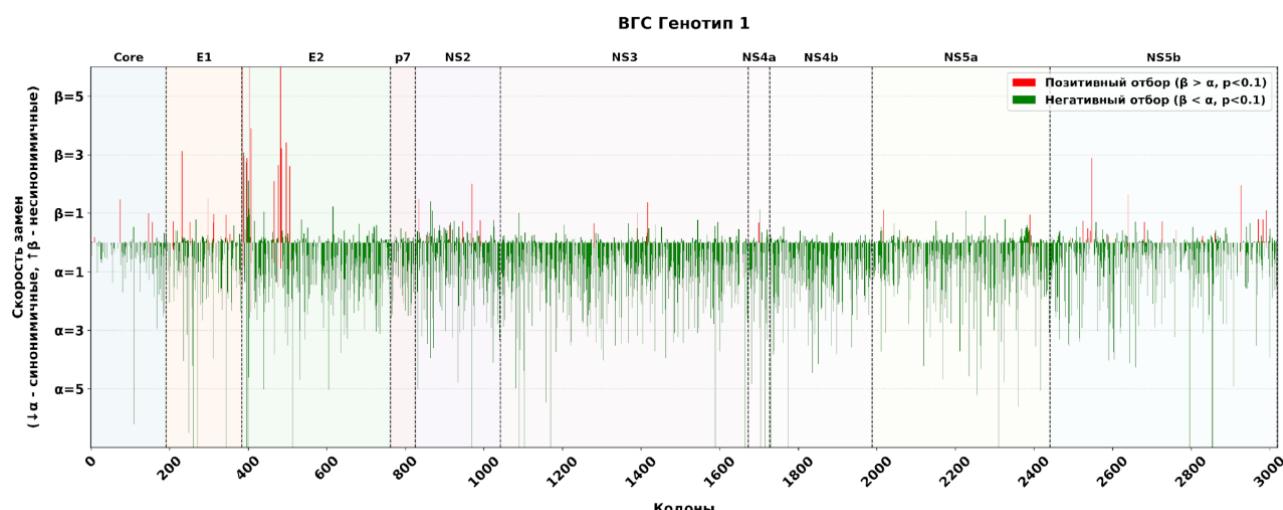


Рис. 1. Оценка скорости синонимичных (α , внизу) и несинонимичных (β , вверху) замен в геноме HCV генотипа 1. Красным/зеленым выделены участки с признаками позитивного/очищающего отбора соответственно (тест отношения правдоподобия, $p < 0,1$). Чёрные пунктирные линии обозначают границы генов. Значения вертикальной оси ограничены до 5,5

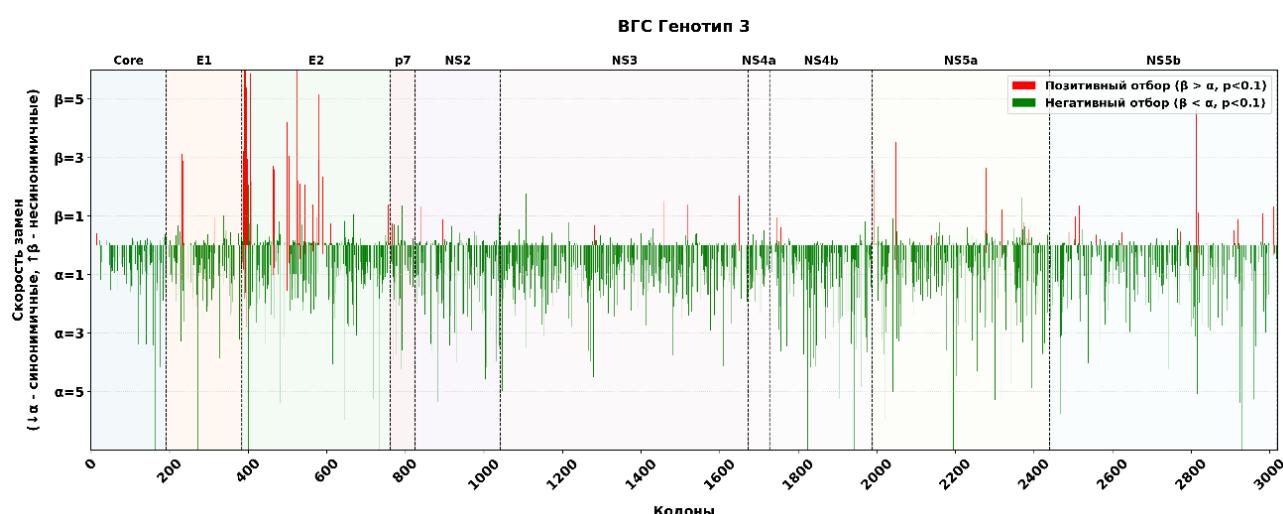


Рис. 2. Оценка скорости синонимичных (α , внизу) и несинонимичных (β , вверху) замен в геноме HCV генотипа 3. Красным/зеленым выделены участки с признаками позитивного/очищающего отбора соответственно (тест отношения правдоподобия, $p < 0,1$). Чёрные пунктирные линии обозначают границы генов. Значения вертикальной оси ограничены до 5,5

Исследование демонстрирует высокую адаптивность вируса гепатита С и подтверждает необходимость регулярного мониторинга его генетического разнообразия в России. Выявленные участки положительного отбора, включая зоны, ассоциированные с лекарственной устойчивостью, подчеркивают значимость полногеномного анализа для оптимизации терапии и эпидемиологического надзора. Предложенная методика впервые обеспечивает получение полных геномных данных ВГС в российской популяции, что важно для изучения эволюции вируса и разработки персонализированных подходов к лечению.

Литература

1. Isakov V., Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective // Viruses. 2022. Vol. 14, No. 4. P. 790.
2. Preciado M. V., Valva P., Escobar-Gutierrez A. et al. Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, No. 43. P. 15992–16013.
3. Ceccherini-Silberstein F., Cento V., Di Maio V. C. et. al. Viral resistance in HCV infection // Curr. Opin. Virol. 2018. Vol. 32. P. 115–127.