



## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ



### КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-176>

© КАРТАШОВ М.Ю., СВИРИН К.А., БЕКБОЛОТОВ А., МОМУШЕВА К., ИСКАНОВА Б., СОЛПУЕВА А., МОТОРОВ У., НАРМАТОВА Е., КРИВОШЕИНА Е.И., ГЛАДЫШЕВА А.В., ЧУБ Е.В., ГАШНИКОВА Н.М., 2023

# Анализ мутаций резистентности среди изолятов вируса гепатита С, циркулирующих в Кыргызстане

Карташов М.Ю.<sup>1</sup>, Свирин К.А.<sup>1</sup>, Бекболотов А.<sup>2</sup>, Момушева К.<sup>2</sup>, Исканова Б.<sup>2</sup>, Солпуева А.<sup>2</sup>, Моторов У.<sup>3</sup>, Нарматова Е.<sup>3</sup>, Кривошеина Е.И.<sup>1</sup>, Гладышева А.В.<sup>1</sup>, Чуб Е.В.<sup>1</sup>, Гашникова Н.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия;

<sup>2</sup>Республиканский центр по контролю за гемоконтактными вирусными гепатитами и вирусом иммунодефицита человека Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

<sup>3</sup>Ошский областной центр по контролю за гемоконтактным вирусным гепатитами и вирусом иммунодефицита человека, г. Ош, Кыргызская Республика

**Введение.** Страны Центральной Азии, включая Кыргызстан, характеризуются высокими показателями распространения и инфицирования вирусом гепатита С (ВГС). Определение генотипической принадлежности и мутаций резистентности к препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) среди изолятов ВГС играет важную роль не только при проведении молекулярно-эпидемиологических исследований, но и при выборе тактики назначаемой терапии.

**Цель работы** – изучение генотипического разнообразия вариантов ВГС, циркулирующих на территории Кыргызстана, и выявление среди них мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к ПППД.

**Материалы и методы.** В работе проанализировано 38 сывороток от ВГС-инфицированных жителей Кыргызстана. Определение нуклеотидных последовательностей анализируемых фрагментов вирусных генов *NS3*, *NS5A* и *NS5B* проводили прямым секвенированием ампликонов по методу Сэнгера. Полученные нуклеотидные последовательности депонированы в международную базу GenBank под номерами ON841497–ON841534 (для фрагмента *NS5B*), ON841535–ON841566 (для фрагмента *NS5A*) и ON841567–ON841584 (для фрагмента *NS3*).

**Результаты.** Основными субтипами ВГС, циркулирующими на территории Кыргызстана, являются 1b (52,6%; 95% ДИ 37,3–67,5%) и 3a (44,8%; 95% ДИ 30,2–60,2%), в единичном случае обнаружен субтип 1a (2,6%; 95% ДИ 0,5–13,4%). У 37% (95% ДИ 19–59%) изолятов субтипа 1b выявлена мутация С316N в *NS5A*-гене; у 46% (95% ДИ 23–70%) обнаружена мутация F37L в *NS5A*-гене; у 45% (95% ДИ 22–72%) обнаружена мутация Y56F в *NS3*-гене. Мутаций резистентности в регионе *NS5B* среди изучаемых изолятов ВГС субтипа 3a обнаружено не было; у 22% (95% ДИ 9–45%) изолятов выявлена мутация Y93H в *NS5A*-гене; среди всех проанализированных последовательностей *NS3*-гена выявлен набор мутаций Y56F + Q168 + I170. При анализе единичного изолята субтипа 1a мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к ПППД, выявлено не было ни в одном из изучаемых генов.

**Заключение.** Показана достаточно высокая распространённость мутаций, ассоциированных с развитием резистентности или значительным снижением чувствительности к терапии ПППД среди изолятов ВГС, циркулирующих в Кыргызстане. Актуализация данных по генотипическому разнообразию ВГС необходима для своевременного планирования санитарно-эпидемиологических мероприятий.

**Ключевые слова:** вирус гепатита С; генотипирование; препараты прямого противовирусного действия; Кыргызстан

**Для цитирования:** Карташов М.Ю., Свирин К.А., Бекболотов А., Момушева К., Исканова Б., Солпуева А., Моторов У., Нарматова Е., Кривошеина Е.И., Гладышева А.В., Чуб Е.В., Гашникова Н.М. Анализ мутаций резистентности среди изолятов вируса гепатита С, циркулирующих в Кыргызстане. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(3): 265–270. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-176> EDN: <https://elibrary.ru/gyhyaa>

**Для корреспонденции:** Карташов Михаил Юрьевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной вирусологии, ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия. E-mail: [mikkartash@yandex.ru](mailto:mikkartash@yandex.ru)

**Участие авторов:** Карташов М.Ю. – концепция и дизайн исследования, проведение исследований, написание текста статьи; Свиринов К.А. – проведение исследований, написание текста статьи; Бекболотов А. – проведение исследований; Момушева К. – проведение исследований; Исканова Б. – проведение исследований; Солпueva А. – проведение исследований; Моторов У. – проведение исследований; Нарматова Е. – проведение исследований; Кривошеина Е.И. – проведение исследований; Гладышева А.В. – проведение исследований; Чуб Е.В. – общее руководство, научное редактирование; Гашникова Н.М. – общее руководство, научное редактирование.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 01.12.2018 № 2656-р и ГЗ-2/22 (№ 122040600156-3 в ЕГИСУ НИОКТР).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен решениями этического комитета ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (протокол № 5 от 21.07.2022) и этического комитета при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» МЗ Кыргызской Республики (протокола № 11 от 25.11.2022).

Поступила 10.05.2023

Принята в печать 22.06.2023

Опубликована 30.06.2023

## SHORT COMMUNICATION

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-176>

## Analysis of resistance-associated substitutions in hepatitis C virus sequences from Kyrgyzstan

Mikhail Yu. Kartashov<sup>1</sup>, Kirill A. Svirin<sup>1</sup>, A. Bekbolotov<sup>2</sup>, K. Momusheva<sup>2</sup>, B. Iskanova<sup>2</sup>, A. Solpueva<sup>2</sup>, U. Motorov<sup>3</sup>, E. Narmatova<sup>3</sup>, Ekaterina I. Krivosheina<sup>1</sup>, Anastasia V. Gladysheva<sup>1</sup>, Elena V. Chub<sup>1</sup>, Natalya M. Gashnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, 630559, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia;

<sup>2</sup>Republican Center of AIDS of Ministry of Health of Kyrgyzstan, Bishkek, Kyrgyzstan;

<sup>3</sup>Osh Regional Center of AIDS Treatment and Prevention, Osh, Kyrgyzstan

**Introduction.** The countries of Central Asia, including Kyrgyzstan, are characterized by high prevalence and morbidity of HCV infection. Identification of HCV genotype and mutations associated with resistance to direct-acting antiviral (DAA) plays an important role either in conducting molecular epidemiological studies or choosing the treatment tactics.

**The aim of the work** was to research of the genotype diversity of HCV variants circulating in Kyrgyzstan and the identification among them the mutations associated with the development of resistance to DAA.

**Materials and methods.** 38 serum samples from HCV-infected residents of Kyrgyzstan were analyzed in this study. The nucleotide sequences of viral gene fragments (*NS3*, *NS5A*, *NS5B*) were determined by Sanger’s sequencing and deposited in the international GenBank database under the numbers ON841497–ON841534 (*NS5B*), ON841535–ON841566 (*NS5A*), and ON841567–ON841584 (*NS3*).

**Results.** The HCV subtypes 1b (52.6%; 95% CI 37.3–67.5%), 3a (44.8%; 95% CI 30.2–60.2%) and 1a (2.6%; 95% CI 0.5–13.4%) are circulating in Kyrgyzstan. 37% (95% CI 19–59%) of subtype 1b isolates had C316N mutation in the *NS5A* gene; 46% (95% CI 23–70%) had F37L mutation in the *NS5A* gene; 45% (95% CI 22–72%) had Y56F mutation in the *NS3* gene. Among subtype 3a isolates, resistance-associated mutations in *NS5B* fragment were not found. 22% (95% CI 9–45%) of subtype 3a sequences had a Y93H mutation in the *NS5A* gene. A combination of Y56F + Q168 + I170 mutations was identified among all sequences of *NS3* gene. DAA resistance mutations were not found in *NS3*, *NS5A*, *NS5B* genes of subtype 1a sequence.

**Conclusion.** A rather high prevalence of mutations associated with resistance or significant decrease in sensitivity to DAA among HCV sequences from Kyrgyzstan was shown. Updating of data on HCV genetic diversity is necessary for timely planning of measures to combat epidemic.

**Keywords:** hepatitis C virus; genotyping; direct-acting antiviral drugs; Kyrgyzstan

**For citation:** Kartashov M.Yu., Svirin K.A., Bekbolotov A., Momusheva K., Iskanova B., Solpueva A., Motorov U., Narmatova E., Krivosheina E.I., Gladysheva A.V., Chub E.V., Gashnikova N.M. Analysis of resistance-associated substitutions resistance analysis in hepatitis C virus sequences from Kyrgyzstan. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2023; 68(3): 265-270 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-176> EDN: <https://elibrary.ru/ryhyaa>

**For correspondence:** Mikhail Yu. Kartashov, Researcher, Department of molecular virology, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, 630559, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russia. E-mail: [mikkartash@yandex.ru](mailto:mikkartash@yandex.ru)

**Information about the authors:**

Kartashov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7857-6822>

Svirin K.A., <https://orcid.org/0000-0001-9083-1649>

Bekbolotov A.A., <https://orcid.org/0000-0001-9931-3311>  
Momusheva K., <https://orcid.org/0009-0000-6524-3386>  
Iskanova B.A., <https://orcid.org/0000-0002-2493-1788>  
Solpueva A., <https://orcid.org/0000-0002-1502-9207>  
Motorov U., <https://orcid.org/0009-0000-4534-338X>  
Narmatova E.B., <https://orcid.org/0000-0001-9263-0525>  
Krivosheina E.I., <https://orcid.org/0000-0001-5181-0415>  
Gladysheva A.V., <https://orcid.org/0000-0002-7396-3954>  
Chub E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1521-897X>  
Gashnikova N.M., <https://orcid.org/0000-0002-0891-0880>

**Contribution:** Kartashov M.Yu. – concept and design of the study, conducting research, writing the text of the article; Svirin K.A. – conducting research, writing the text of the article; Bekbolotov A. – conducting research; Momusheva K. – conducting research; Iskanova B. – conducting research; Solpueva A. – conducting research; Motorov U. – conducting research; Narmatova E. – conducting research; Krivosheina E.I. – conducting research; Gladysheva A.V. – conducting research; Chub E.V. – general guidance, scientific editing; Gashnikova N.M. – general guidance, scientific editing.

**Funding.** The study was conducted as part of the implementation of the Decree of the Government of the Russian Federation dated December 1, 2018 No. 2656-r and GZ-2/22 (No. 122040600156-3 in EGISU R&D).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The study protocol was approved by the decisions of the Ethics Committee of the State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" of Rosпотребнадзор (protocol No. 5 dated July 21, 2022) and the Ethics Committee at the Scientific and Production Association "Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (protocol No. 11 dated November 25, 2022)

Received 10 May 2023  
Accepted 22 June 2023  
Published 30 June 2023

## Введение

Вирус гепатита С (ВГС) представляет собой одну из актуальнейших проблем медицинской науки и общественного здравоохранения во всём мире. Центральная Азия считается одним из регионов с очень высокой распространённостью ВГС в мире. При этом динамика распространения и заболеваемости гепатитом С (ГС) в странах Центральной Азии в последнее время не снижается, в отличие от общемировой тенденции, что, однако, может быть частично связано с недостаточным количеством исследований в этом регионе, большая часть которых относится только к последнему десятилетию. Высокая серопревалентность к ВГС наблюдается прежде всего среди инфицированных ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), потребителей инъекционных наркотиков и заключённых, что свидетельствует о важной роли употребления инъекционных наркотиков в передаче ВГС-инфекции. Страны данного региона географически расположены вдоль основных маршрутов наркотрафика, идущих из Афганистана, и характеризуются одним из самых высоких показателей употребления инъекционных наркотиков в мире.

Распространённость ВГС среди населения Кыргызстана оценивается в пределах от 0,8 до 5,0% (медианное значение – 2,0%); среди потребителей инъекционных наркотиков это значение колеблется от 17,0 до 60,4% (медианное значение – 46,4%) [1]. Оценочное число лиц с хронической инфекцией ГС в Кыргызстане составляет порядка 83 тыс. (95% ДИ 70,480–99,501%). Согласно оценкам ряда авторов, от 2,6 до 3,3% взрослого населения Кыргызстана в возрасте от 16 до 64 лет являются потребителями наркотических средств; 1,8% прибегают к употреблению инъекционных наркотиков [2]. Исследований о генотипическом разнообразии вариантов ВГС, циркулирующих на территории Кыргызстана, нам не удалось обнаружить.

Ряд исследований подтверждают влияние генотипа/субтипа ВГС на тяжесть течения инфекции ГС и скорость развития заболевания. Определение генотипа также является одним из важнейших прогностических факторов устойчивого вирусологического ответа на использование пролонгированных форм интерферона- $\alpha$  в сочетании с рибавирином в качестве противовирусной терапии. В последние годы для лечения ГС стали доступны высокоэффективные препараты прямого противовирусного действия (ПППД), мишенями которых являются белки, играющие ключевые роли в жизненном цикле вируса (NS3, NS5a, NS5b). ПППД демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость пациентами. Однако особенностью ВГС является способность к быстрой замене нуклеотидов при репликации его генома, что приводит к образованию большого числа генотипов, субтипов и мутантных штаммов. На сегодняшний день известно, что в генах ВГС, отвечающих за синтез белков и являющихся мишенями ПППД, встречаются мутации, повышающие устойчивость вируса к этиотропной терапии. Для всех пациентов, не отвечающих на терапию ПППД, обязательным является определение последовательностей генов *NS3*, *NS5A*, *NS5B*, картирование мутаций и выбор новой схемы лечения с учётом полученной информации.

**Целью данной работы** являлось изучение генетического разнообразия изолятов ВГС, циркулирующих на территории Кыргызстана, а также выявление среди них мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к ПППД.

## Материал и методы

В работе проанализировано 38 сывороток от ВГС-инфицированных жителей Кыргызстана.

Первичный скрининг образцов на наличие РНК ВГС осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием набора реагентов HCV-FL («АмплиСенс», Россия). Выявленные положительные образцы изолятов ВГС генотипировали путём амплификации фрагмента гена *NS5B* в двухраундовой ПЦР с последующим определением нуклеотидной последовательности полученных ампликонов методом Сэнгера. Для 20 выявленных изолятов ВГС также был амплифицирован и просеквенирован фрагмент гена *NS5A*, для 17 изолятов удалось проанализировать фрагмент гена *NS3*. Анализ на наличие мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к терапии ПППД для изучаемых изолятов ВГС, проводили с помощью онлайн-сервиса HCV-GLUE (University of Glasgow Centre for Virus Research, Великобритания).

Полученные нуклеотидные последовательности депонированы в международную базу GenBank под номерами ON841497–ON841534 (для фрагмента *NS5B*), ON841535–ON841566 (для фрагмента *NS5A*) и ON841567–ON841584 (для фрагмента *NS3*).

Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен решениями этического комитета ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (протокол № 5 от 21.07.2022) и этического комитета при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» МЗ Кыргызской Республики (протокола № 11 от 25.11.2022).

### Результаты и обсуждение

Филогенетический анализ, проведённый по *NS5B*-региону изучаемых изолятов ВГС, показал, что доминирующими субтипами ВГС, циркулирующими на территории Кыргызстана, являются 1b (52,6%; 95% ДИ 37,3–67,5%) и 3a (44,8%; 95% ДИ 30,2–60,2%), в единичном случае обнаружен субтип 1a (2,6%; 95% ДИ 0,5–13,4%). Информацию о генотипическом разнообразии изолятов ВГС, циркулирующих на территории Кыргызстана, в литературе нам найти не удалось, но оно ожидаемо схоже с распределением генотипов ВГС в соседних странах и России. Доминирующими генотипами в странах региона, согласно репозиторию

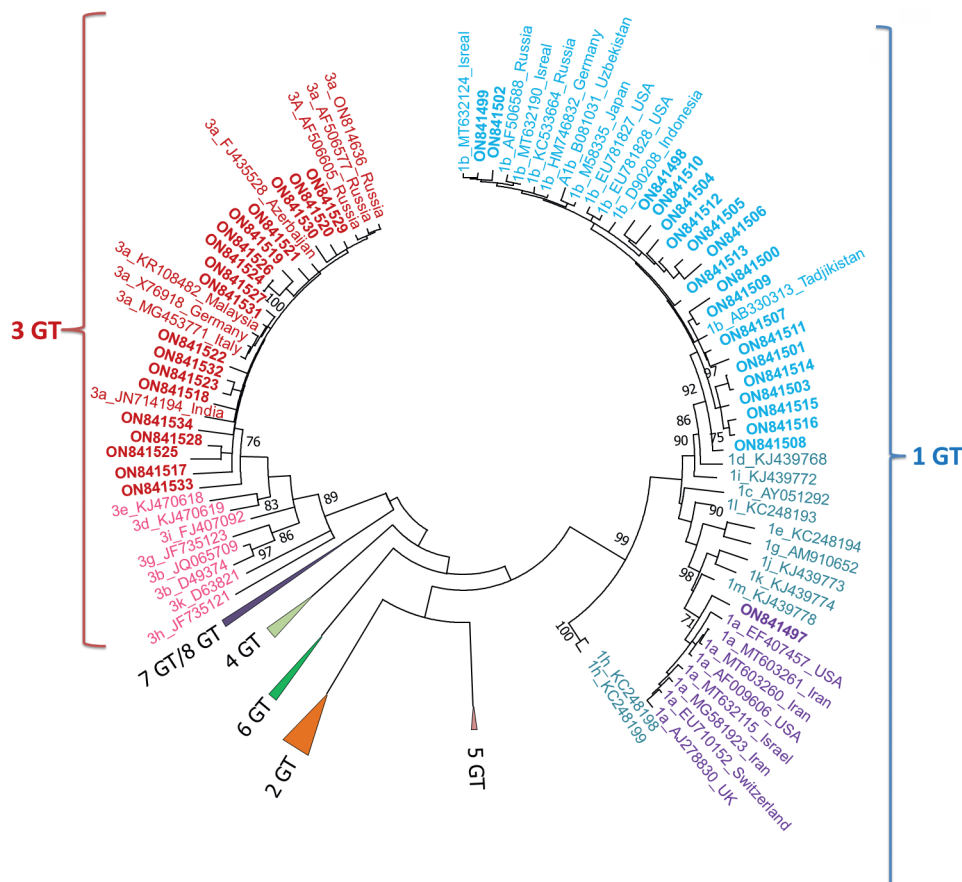


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное методом максимального правдоподобия, для нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *NS5b* вируса гепатита С.

Исследованные в работе изоляты вируса гепатита С, выделенные в Кыргызстане, отмечены жирным шрифтом и обозначены номером депонирования в GenBank.

Fig. 1. Phylogenetic tree constructed by the maximum likelihood method for the nucleotide sequences of HCV *NS5b* gene fragments.

Лос-Аламосовской базы данных нуклеотидных последовательностей ВГС являются 1b и 3a (например, 43,9% – 1b и 43,9% – 3a для Узбекистана; 47,5% – 1b и 38,2% – 3a для России; 81,1% – 1b и 7,5% – 3a для Таджикистана).

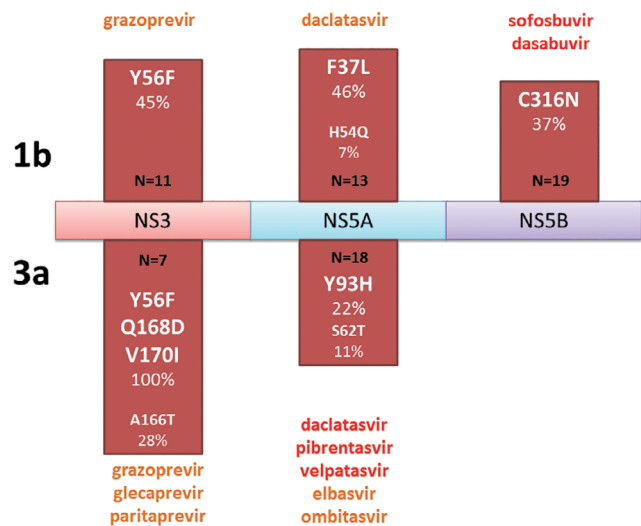
При анализе нуклеотидной последовательности единичного изолята, относящегося к субтипу 1a, мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к ПППД, выявлено не было ни в одном из изучаемых генов. Среди изолятов субтипа 1b 35% имеют мутации резистентности к лечению ПППД и 30% мутации, снижающие чувствительность к терапии ПППД. У 37% (7/19; 95% ДИ 19–59%) изолятов 1b субтипа была выявлена мутация С316N в NS5A-гене. Замена С316N ассоциирована с развитием резистентности к лечению дасабувиром [3] и софосбувиром [4]. При анализе 35 нуклеотидных последовательностей NS5B-региона изолятов ВГС субтипа 1b из Узбекистана (AB081031–AB081061, AB327116–AB327119), которые нам удалось найти в GenBank, 30 вариантов (85%; 95% ДИ 71–94%) имеют мутацию С316N. Для изолятов 1b субтипа ВГС из Таджикистана (AB330313–AB330346) данная мутация обнаружена у 40% (95% ДИ 25–57%). При исследовании вариантов ВГС у ВИЧ-инфицированных лиц Новосибирской области доля изолятов субтипа 1b ВГС, имеющая мутацию С316N, составила 84% [5].

Мутация С316N описывается как одна из наиболее распространённых среди субтипа 1b ВГС во многих исследованиях, проводимых в разных регионах мира. Так, данная мутация обнаружена среди 31% не прошедших никакого лечения ВГС-инфицированных пациентов в Португалии [6] и среди 53% ВГС-позитивных лиц в Италии [7], у 71% ВГС-инфицированных пациентов в Китае, плохо отвечающих на терапию ГС [8]. У 46% изолятов 1b (6/13; 95% ДИ 23–70%) обнаружена мутация F37L в NS5A-гене, снижающая чувствительность к терапии деклатасвиром [9]. У одного изолята, помимо данной, обнаружена мутация Н54Q. У 45% (5/11; 95% ДИ 22–72%) обнаружена мутация Y56F в NS3-гене, ассоциированная со снижением эффективности grazoprevira. [10].

Наибольшее количество мутаций среди изолятов субтипа 3a было обнаружено в NS3-регионе, где среди всех 7 анализируемых последовательностей выявлен набор мутаций Y56F + Q168 + I170; у двух изолятов также выявлена мутация A166S. У 22% (4/18; 95% ДИ 9–45%) изолятов субтипа 3a была выявлена мутация Y93H, которая ассоциирована с резистентностью к даклтасвиру [11], пибрентасвиру [12], велпатасвиру [13], а также сниженной чувствительностью к таким препаратам, как элбасвир [14] и омбитасвир [15]. У двух изолятов, помимо мутации Y93H, обнаружена и мутация S62T, также снижающая чувствительность к деклатасвиру [16]. Мутаций резистентности в регионе NS5B среди изучаемых изолятов ВГС субтипа 3a обнаружено не было.

### Заключение

В работе показана достаточно высокая распространённость мутаций, ассоциированных с разви-



**Рис. 2.** Встречаемость и локализация мутаций, ассоциированных с развитием резистентности к препаратам прямого противовирусного действия, среди изученных изолятов вируса гепатита С.

Красным цветом отмечены препараты, к которым развивается резистентность; оранжевым – к которым в результате обнаруженных мутаций значительно снижается эффективность лечения.

**Fig. 2.** Occurrence and location of mutations associated with resistance to DAA among the studied HCV isolates.

DAA to which resistance is developing are marked in red; DAAs for which the effectiveness of treatment is significantly reduced are marked in orange.

тием резистентности или значительным снижением чувствительности к терапии ПППД среди изолятов ВГС, циркулирующих в Кыргызстане. Причём данные мутации обнаружены во всех генах, на белковые продукты которых направлены ПППД. Актуализация данных по генотипическому разнообразию ВГС позволяет отслеживать пути передачи, появление и распространение на территории Киргизской Республики новых вариантов этого вируса, знание чего необходимо для своевременного планирования необходимых санитарно-эпидемиологических мероприятий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Baimakhanov Z. Liver transplantation in Kazakhstan: current status and outcomes. In: *The 2017 Joint Conference of the ILTS, ELITA, & LICAGE*. Prague; 2017. <https://doi.org/10.26226/morressier.58b975ed462b80290b4f9c5>
2. Rosenkranz M., Kerimi N., Takenova M., Impinen A., Mamyrov M., Degkwitz P., et al. Assessment of health services for people who use drugs in Central Asia: Findings of a quantitative survey in Kazakhstan and Kyrgyzstan. *Harm Reduct. J.* 2016; 13: 3. <https://doi.org/10.1186/s12954-016-0093-2>
3. Dietz J., Susser S., Vermehren J., Peiffer K.H., Grammatikos G., Berger A., et al. Patterns of resistance-associated substitutions in patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antivirals. *Gastroenterology*. 2018; 154(4): 976–88.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.007>
4. Wang G.P., Terrault N., Reeves J.D., Liu L., Li E., Zhao L., et al. Prevalence and impact of baseline resistance-associated substitutions on the efficacy of ledipasvir/sofosbuvir or simeprevir/sofosbuvir against GT1 HCV infection. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 3199. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21303-2>
5. Карташов М.Ю., Свиринов К.А., Кривошеина Е., Чуб Е.В., Терновой В.А., Кочнева Г.В. Распространённость и молекуляр-

- но-генетическая характеристика вирусов парентеральных гепатитов В, С и D у ВИЧ-положительных лиц в Новосибирской области. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(5): 423–38. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-133> <https://elibrary.ru/wldbqc>
- Palladino C., Ezeonwumelu I.J., Marcelino R., Briz V., Moranguinho I., Serejo F., et al. Epidemic history of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Portugal. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 12266. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30528-0>
  - Marascio N., Costantino A., Taffon S., Lo Presti A., Equestre M., Bruni R., et al. Phylogenetic and molecular analyses of more prevalent HCV1b subtype in the Calabria Region, Southern Italy. *J. Clin. Med.* 2021; 10(8): 1655. <https://doi.org/10.3390/jcm10081655>
  - Chen H., Liu J., Kang Q., Luo H., Tan N., Pan J., et al. Resistant-associated substitutions do not affect HCV RNA and HCV core antigen clearance during direct-acting antiviral agent treatment in a real-world setting. *Infect. Drug Resist.* 2022; 15: 3373–80. <https://doi.org/10.2147/idr.s352873>
  - Mawatari S., Oda K., Tabu K., Ijuin S., Kumagai K., Inada Y., et al. New resistance – associated substitutions and failure of dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir. *J. Gastroenterol.* 2017; 52(7): 855–67. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1303-0>
  - Komatsu T.E., Boyed S., Sherwat A., Tracy L., Naeger L.K., O’Rear J.J., et al. Regulatory analysis of effects of hepatitis C virus NS5A polymorphisms on efficacy of elbasvir and grazoprevir. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 586–97. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.017>
  - Wang C., Valera L., Jia L., Kirk M.J., Gao M., Fridell R.A. In vitro activity of daclatasvir on hepatitis C virus genotype 3 NS5A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(1): 611–3. <https://doi.org/10.1128/aac.01874-12>
  - Ng T.I., Krishnan P., Pilot-Matias T., Kati W., Schnell G., Beyer J., et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of the next-generation hepatitis C virus NS5A inhibitor pibrentasvir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(5): e02558-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02558-16>
  - Gane E.J., Shiffman M.L., Etkorn K., Morelli G., Stedman C.A.M., Davis M.N., et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology*. 2017; 66(4): 1083–9. <https://doi.org/10.1002/hep.29256>
  - Gottwein J.M., Pham L.V., Mikkelsen L.S., Ghanem L., Ramirez S., Scheel T.K.H., et al. Efficacy of NS5A inhibitors against hepatitis C virus genotypes 1–7 and escape variants. *Gastroenterology*. 2018; 154(5): 1435–48. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.015>
  - Krishnan P., Beyer J., Mistry N., Koev G., Reisch T., DeGoey D., et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of ombitasvir, an inhibitor of hepatitis C virus NS5A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(2): 979–87. <https://doi.org/10.1128/aac.04226-14>
  - Hernandez D., Zhou N., Ueland J., Monikowski A., McPhee F. Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors. *J. Clin. Virol.* 2013; 57(1): 13–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.12.020>
  - Dietz J., Susser S., Vermehren J., Peiffer K.H., Grammatikos G., Berger A., et al. Patterns of resistance-associated substitutions in patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antivirals. *Gastroenterology*. 2018; 154(4): 976–88.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.007>
  - Wang G.P., Terrault N., Reeves J.D., Liu L., Li E., Zhao L., et al. Prevalence and impact of baseline resistance-associated substitutions on the efficacy of ledipasvir/sofosbuvir or simeprevir/sofosbuvir against GT1 HCV infection. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 3199. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21303-2>
  - Kartashov M.Yu., Svirin K.A., Krivosheina E., Chub E.V., Ternovoy V.A., Kochneva G.V. Prevalence and molecular genetic characteristics of parenteral hepatitis B, C and D viruses in HIV positive persons in the Novosibirsk region. *Voprosy virusologii*. 2022; 67(5): 423–38. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-133> <https://elibrary.ru/wldbqc> (in Russian)
  - Palladino C., Ezeonwumelu I.J., Marcelino R., Briz V., Moranguinho I., Serejo F., et al. Epidemic history of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Portugal. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 12266. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30528-0>
  - Marascio N., Costantino A., Taffon S., Lo Presti A., Equestre M., Bruni R., et al. Phylogenetic and molecular analyses of more prevalent HCV1b subtype in the Calabria Region, Southern Italy. *J. Clin. Med.* 2021; 10(8): 1655. <https://doi.org/10.3390/jcm10081655>
  - Chen H., Liu J., Kang Q., Luo H., Tan N., Pan J., et al. Resistant-associated substitutions do not affect HCV RNA and HCV core antigen clearance during direct-acting antiviral agent treatment in a real-world setting. *Infect. Drug Resist.* 2022; 15: 3373–80. <https://doi.org/10.2147/idr.s352873>
  - Mawatari S., Oda K., Tabu K., Ijuin S., Kumagai K., Inada Y., et al. New resistance – associated substitutions and failure of dual oral therapy with daclatasvir and asunaprevir. *J. Gastroenterol.* 2017; 52(7): 855–67. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1303-0>
  - Komatsu T.E., Boyed S., Sherwat A., Tracy L., Naeger L.K., O’Rear J.J., et al. Regulatory analysis of effects of hepatitis C virus NS5A polymorphisms on efficacy of elbasvir and grazoprevir. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 586–97. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.017>
  - Wang C., Valera L., Jia L., Kirk M.J., Gao M., Fridell R.A. In vitro activity of daclatasvir on hepatitis C virus genotype 3 NS5A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(1): 611–3. <https://doi.org/10.1128/aac.01874-12>
  - Ng T.I., Krishnan P., Pilot-Matias T., Kati W., Schnell G., Beyer J., et al. In vitro antiviral activity and resistance profile of the next-generation hepatitis C virus NS5A inhibitor pibrentasvir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(5): e02558-16. <https://doi.org/10.1128/aac.02558-16>
  - Gane E.J., Shiffman M.L., Etkorn K., Morelli G., Stedman C.A.M., Davis M.N., et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in hepatitis C virus patients previously treated with a direct-acting antiviral regimen. *Hepatology*. 2017; 66(4): 1083–9. <https://doi.org/10.1002/hep.29256>
  - Gottwein J.M., Pham L.V., Mikkelsen L.S., Ghanem L., Ramirez S., Scheel T.K.H., et al. Efficacy of NS5A inhibitors against hepatitis C virus genotypes 1–7 and escape variants. *Gastroenterology*. 2018; 154(5): 1435–48. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.015>
  - Krishnan P., Beyer J., Mistry N., Koev G., Reisch T., DeGoey D., et al. In vitro and in vivo antiviral activity and resistance profile of ombitasvir, an inhibitor of hepatitis C virus NS5A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; 59(2): 979–87. <https://doi.org/10.1128/aac.04226-14>
  - Hernandez D., Zhou N., Ueland J., Monikowski A., McPhee F. Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors. *J. Clin. Virol.* 2013; 57(1): 13–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.12.020>

## REFERENCES

- Baimakhanov Z. Liver transplantation in Kazakhstan: current status and outcomes. In: *The 2017 Joint Conference of the ILTS, ELITA, & LICAGE*. Prague; 2017. <https://doi.org/10.26226/morressier.58eb975ed462b80290b4f9c5>
- Rosenkranz M., Kerimi N., Takenova M., Impinen A., Mamyrov M., Degkwitz P., et al. Assessment of health services for people who use drugs in Central Asia: Findings of a quantitative survey in Kazakhstan and Kyrgyzstan. *Harm Reduct. J.* 2016; 13: 3. <https://doi.org/10.1186/s12954-016-0093-2>