ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-298
© ЛАПОВОК И.А., СЫРКИНА А.В., КИРИЧЕНКО А.А., ШЛЫКОВА А.В., ЛУКЬЯНЕНКО Н.В., САФЬЯНОВА Т.В., САФРОНОВА А.Е., ШЕВЧЕНКО В.В., КИРЕЕВ Д.Е., 2025

Анализ генетических полиморфизмов и мутаций лекарственной устойчивости в области NS5 генома ВГС (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) в образцах, полученных от ВИЧ-инфицированных лиц без опыта терапии в Алтайском крае в 2022–2023 гг.

Лаповок И.А.[1]✉, Сыркина А.В.[1], Кириченко А.А.[1], Шлыкова А.В.[1], Лукьяненко Н.В.[2], Сафьянова Т.В.[2], Сафронова А.Е.[2], Шевченко В.В.[2,3], Киреев Д.Е.[1]

[1]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;
[3]КГБУЗ «Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», 656010, г. Барнаул, Россия

Резюме
Введение. Алтайский край в течение последних лет относится к региону, неблагополучному по инфекциям, вызванным вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (ВГС). Наибольшую опасность представляет коинфекция ВИЧ-1 и ВГС. Существует необходимость оценки генетических вариантов ВГС и их лекарственной устойчивости (ЛУ) к препаратам прямого противовирусного действия (ППРД) у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГС.
Цель исследования. Определение генетического варианта ВГС и генетических особенностей вируса, связанных с его чувствительностью к ингибиторам NS5A и NS5B, в образцах, полученных от жителей Алтайского края без опыта терапии, с недавно выявленными ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВГС.
Материалы и методы. Коллекцию образцов плазмы крови, собранную в 2022–2023 гг. (*n* = 286) от ВИЧ-инфицированных лиц, подвергали анализу на наличие маркеров ВГС. Определяли концентрацию РНК ВГС в образцах, получали нуклеотидные последовательности (сиквенсы) фрагментов NS5A и NS5B и Core (для образцов ВГС 2k/1b), определяли субтип и проводили анализ ЛУ и полиморфных позиций.
Результаты. Антитела к ВГС были выявлены в 94/286 (32,86%) образцах, для 52 образцов были получены сиквенсы. К субтипам 3a, 1b, рекомбинантной форме 2k/1b и субтипу 1a относились 28 (53,85%), 17 (32,69%), 5 (9,62%) и один (1,92%) образец. Еще один образец содержал микс-инфекцию ВГС 1b + 3a. Чаще всего сниженная чувствительность и полная устойчивость выявлялись к ингибитору NS5A даклатасвиру: у 5,66 и 9,43% ВГС соответственно. Кроме того, в сиквенсах был выявлен ряд полиморфизмов.
Заключение. Полученные результаты могут косвенно свидетельствовать об увеличении доли ВГС субтипа 3a в эпидемии гепатита С в Алтайском крае, т.к. касаются лишь пациентов с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВГС. Данные о выявленных мутациях и генетических полиморфизмах должны быть учтены при назначении специфической терапии пациентам.

Ключевые слова: *ВИЧ-1; ВГС; коинфекция; генотипирование; субтип; NS5A; NS5B; лекарственная устойчивость*

Для цитирования: Лаповок И.А., Сыркина А.В., Кириченко А.А., Шлыкова А.В., Лукьяненко Н.В., Сафьянова Т.В., Сафронова А.Е., Шевченко В.В., Киреев Д.Е. Анализ генетических полиморфизмов и мутаций лекарственной устойчивости в области NS5 генома ВГС (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) в образцах, полученных от ВИЧ-инфицированных лиц без опыта терапии в Алтайском крае в 2022–2023 гг. *Вопросы вирусологии*. 2025; 70(3): 224–233. DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-298
EDN: https://elibrary.ru/nzbcoe
Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии (Протокол № 93 от18.06.2019).

ORIGINAL STUDY ARTICLE
DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-298

Analysis of genetic polymorphisms and drug resistance mutations in the NS5 region of HCV genome (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) in samples obtained in 2022–2023 from HIV-infected treatment-naive residents of Altai Krai

Ilya A. Lapovok[1]✉, Arina V. Syrkina[1], Alina A. Kirichenko[1], Anastasia V. Shlykova[1], Natalya V. Lukyanenko[2], Tatyana V. Safyanova[2], Arina E. Safronova[2], Valery V. Shevchenko[2,3], Dmitry E. Kireev[1]

[1]Central Research Institute of Epidemiology, 111123, Moscow, Russia;
[2]Altai State Medical University (ASMU), 656038, Barnaul, Russia;
[3]Altai Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, 656010, Barnaul, Russia

Abstract
Introduction. Altai Krai is a region with an unfavorable situation of HIV-1 and HCV infection, as well as HIV-1 and HCV coinfection. Due to this, it is necessary to study the HCV genetic variants and their drug resistance (DR) to direct-acting antivirals (DAAs) in patients with HIV-1 and HCV coinfection.
Aim of the study. The analysis of HCV genome fragments encoding NS5A and NS5B proteins in samples obtained from treatment-naïve residents of Altai Krai with newly diagnosed HIV and HCV co-infection to determine the genetic variant of HCV and genetic features of the virus associated with its sensitivity to NS5A and NS5B inhibitors.
Materials and methods. Blood plasma samples (*n* = 286) collected in 2022–2023 from HIV-infected individuals were analyzed for HCV markers. The HCV RNA concentration was measured, nucleotide sequences of NS5A and NS5B and Core (for HCV 2k/1b samples) fragments were obtained, the subtype was determined, and DR and polymorphic positions were analyzed.
Results. Antibodies to HCV were detected in 94/286 (32.86%) samples, sequences were obtained from 52 samples. Subtypes 3a, 1b, recombinant form 2k/1b and subtype 1a were found in 28 (53.85%), 17 (32.69%), 5 (9.62%) and one (1.92%) samples, respectively. One sample harbored HCV 1b + 3a mix-infection. Reduced sensitivity (5.66%) and complete resistance (9.43%) to the NS5A inhibitor daclatasvir were most often detected. Certain gene polymorphisms were identified in the sequences.
Conclusion. Our results may indirectly indicate the increasing proportion of the HCV subtype 3a in the hepatitis C epidemic in the Altai Territory. Our data on DR and polymorphisms should be taken into account in antiviral therapy of patients.

Keywords: *HIV-1; HCV; coinfection; genotyping; subtype; NS5A; NS5B; drug resistance*

For citation: Lapovok I.A., Syrkina A.V., Kirichenko A.A., Shlykova A.V., Lukyanenko N.V., Safyanova T.V., Safronova A.E., Shevchenko V.V., Kireev D.E. Analysis of genetic polymorphisms and drug resistance mutations in the NS5 region of HCV genome (Flasuviricetes: Amarillovirales: Flaviviridae: *Hepacivirus C*) in samples obtained in 2022–2023 from HIV-infected treatment-naive residents of Altai Krai. *Problems of Virology* (*Voprosy Virusologii*). 2025; 70(3): 224–233. DOI: https://doi.org/10.36233/0507-4088-298 EDN: https://elibrary.ru/nzbcoe

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.
Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Central Research Institute of Epidemiology (Protocol No. 93 dated 18 June 2019).

Введение

К началу 2020-х гг. хроническая форма инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), в мире была выявлена более чем у 70 млн человек, причем у порядка 15 млн человек – на территории Европы [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. от последствий инфекции ВГС в мире умерли приблизительно 242 тыс. человек[1].

Проблема распространения таких инфекций, как ВГС и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1), остро стоит как России в целом, так и в отдельных регионах страны. Алтайский край в течение последних лет относится к региону, неблагополучному по ВИЧ-инфекции. Так, заболеваемость ВИЧ-инфекцией в период 2020–2023 гг. не опускалась ниже 61 случая на 100 тыс. населения, достигнув в 2023 г. рекордного показателя в 72,42 на 100 тыс. населения

[1]ВОЗ. Гепатит С. Доступно по: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

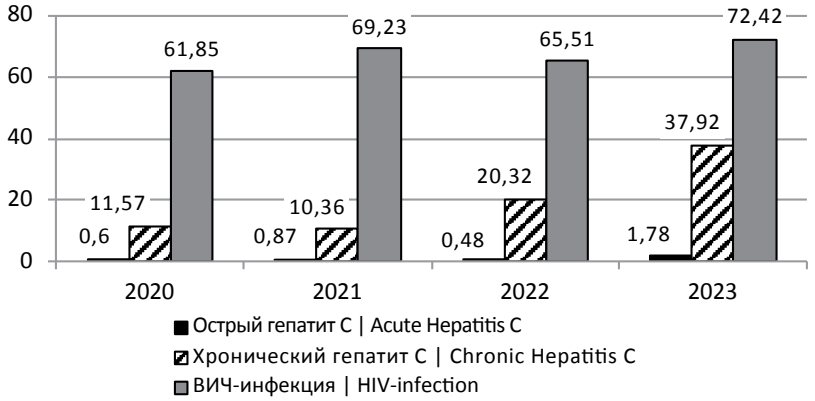

Рис. 1. Заболеваемость (на 100 тыс. населения) острым, хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в Алтайском крае в 2020–2023 гг.

Fig. 1. Incidence (per 100 thousand population) of acute, chronic hepatitis C and HIV infection in Altai Krai in 2020–2023.

(**рис. 1**)[2–5]. При этом более 65% лиц с ВИЧ-инфекцией, выявленных в Алтайском крае с 1990 по 2023 г., были старше 30 лет, т.е. относились к социально и экономически активному населению[6].

Установленное незначительное снижение заболеваемости гепатитом С и ВИЧ-инфекцией в Алтайском крае в 2021–2022 гг., вероятно, связано с эпидемией COVID-19, при которой режим самоизоляции не позволял эффективно выявлять новые случаи инфекции ВИЧ-1 и ВГС. В Европе в целом в 2020–2021 гг. отмечалось снижение заболеваемости ВГС-инфекцией: с 6,6 случая на 100 тыс. населения в 2019 г. до 4,7 на 100 тыс. населения к 2021 г. Однако уже в 2022 г. этот показатель возрос до 6,5 на 100 тыс. населения [1]. Так, и в Алтайском крае был зарегистрирован рост заболеваемости острым (ОГС) и хроническим гепатитом С (ХГС) в 2023 г.: до 1,78 и 37,92 на 100 тыс. населения соответственно (рис. 1)[2–5].

Сложность коинфекции ВИЧ-1 и ВГС (ВИЧ-1/ВГС) обусловлена тем, что обе инфекции могут усиливать течение друг друга. Излечение ВИЧ-инфекции, кроме отдельных уникальных случаев, невозможно, что требует пожизненной терапии. В случае ВГС-инфекции имеют место случаи полного излечения ОГС, частота которого достигает, по одним данным, 18–34% [2], по другим – 15–45% [3]. В остальных случаях развивается хроническая инфекция, способная привести к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) и печеночной недостаточности, что особенно опасно на фоне приема антиретровирусной терапии (АРТ) против ВИЧ-1 [3, 4]. В результате у пациентов с ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией, по сравнению с моноинфекцией ВГС, более чем в 5 раз чаще развиваются тяжелые заболевания печени [5]. У пациентов с коинфекцией в 2 раза выше риск развития цирроза печени [6], по сравнению с больными с моноинфекцией ВГС. Наконец, у пациентов с коинфекцией чаще, чем у пациентов только с ВИЧ-инфекцией, развивается хроническая болезнь почек (почти на 50%) и острая почечная недостаточность (почти на 64%) [7]. Как результат, смертность при коинфекции ВГС/ВИЧ-1 выше, чем при моноинфекции [3, 5].

В настоящее время зарегистрировано 8 генотипов и более 100 субтипов ВГС [8], однако число известных субтипов вируса постоянно растет. Наиболее часто в России фиксируется инфекция ВГС субтипов 1b, 1a и 3a [4]. При этом доминирующим вариантом является субтип 1b. На его долю в России в 2016 г. приходилось около 55% случаев ВГС-инфекции [9]. На 1 ноября 2024 г. 46,1 и 36,2% всех нуклеотидных последовательностей генома ВГС из России (n = 1593), загруженных в международную базу данных института Лос-Аламос, США (https://hcv.lanl.gov/), относились к субтипам 1b и 3a соответственно.

Распределение генотипов ВГС в России неоднородно. Так, в исследовании 2022 г., посвященном анализу ВГС в 35 регионах России, было показано, что в стране в целом на долю генотипа 1 ВГС приходится 53,6% инфекций, а на генотип 3 – 35,4%. В то же время на Дальнем Востоке страны 60 и 39% случаев ВГС-инфекции было вызвано вирусом генотипов 1 и 3 соответственно; в Центральном федеральном округе соотношение этих субтипов составило 58%/35%, в Северо-Западном федеральном округе – 52%/41%, в Южном федеральном округе – 53%/38%, в Северо-Кавказском федеральном округе – 58%/34%, в Приволжском федеральном округе – 59%/35%, а в Уральском феде-

[2]Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М.; 2021.

[3]Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году». М.; 2022.

[4]Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». М.; 2023.

[5]Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». М.; 2024.

[6]Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Доступно по: https://altaids22.ru

ральном округе – 57%/35%. В Сибирском федеральном округе, куда входит исследуемый Алтайский край, на инфекцию ВГС с генотипом 1 и 3 приходится 50 и 43% случаев соответственно [10].

Кроме описанных генотипов ВГС, на территории страны циркулирует также рекомбинантная форма 2k/1b, впервые описанная в 2002 г. в Санкт-Петербурге. Вероятно, он появился в СССР в период 1923–1956 гг. Точка рекомбинации между 2k и 1b находится в регионе NS2 генома вируса, таким образом, все структурные гены 2k/1b относятся к субтипу 2k, а неструктурные – к 1b [11, 12].

В 2016 г. была разработана программа ВОЗ по ликвидации ВГС в мире к 2030 г. В соответствии с ней должны быть предприняты мероприятия, сокращающие число случаев заболевания ВГС на 90%, а смертности – на 65%. При этом доля выявленных лиц с ВГС-инфекцией должна достичь 90%, а доля вылеченных – 80%[7] [1, 3].

Схема терапии, включающая пегилированный интерферон (peg-IFN) и рибавирин, на протяжении многих лет была стандартом лечения пациентов с ХГС [4]. Однако с 2011 г. для лечения ВГС-инфекции стали применять препараты прямого противовирусного действия (ППП Д), направленные на ингибирование вирусных неструктурных белков NS3/4A (белок сочетает функции протеазы и геликазы), NS5A (многофункциональный белок, участвующий в вирусной репликации и сборке) и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза) [2–4]. Применение ППП Д позволило достичь устойчивого вирусологического успеха более чем в 90% случаев терапии ХГС, одновременно сокращая длительность лечения до 12 нед [3, 9, 13].

Несмотря на то что в клиническую практику внедрены пангенотипические ППП Д, универсальные для всех вариантов ВГС, доминирующих в мире [8], определение генотипа вируса остается актуальной задачей. Генотип ВГС определяет как течение инфекции, так и стратегию терапии ВГС-инфекции. Так, субтип 1b менее чувствителен к препаратам на основе интерферона, в связи с чем для терапии ВГС 1b рекомендовано применение препаратов ППП Д [9]. Более того, лишь 50% случаев применения peg-IFN-α и рибавирина для лечения ВГС генотипов 1 и 4 приводило к устойчивому вирусологическому успеху, в то время как побочные эффекты такой терапии отмечались как минимум у 10% пациентов. ВГС субтипа 3a чувствителен к терапии интерфероном, а вирус субтипа 1a быстрее вырабатывает лекарственную устойчивость (ЛУ) к ППП Д по сравнению с ВГС субтипа 1b [3].

До введения в широкую практику ППП Д отдельной проблемой оставалась терапия ВГС-инфекции, вызванной генетическим вариантом 2k/1b. При неверном генотипировании его как вируса генотипа 2 для лечения пациента могла быть назначена терапия на основе peg-IFN и рибавирина, чувствительность к которым у 2k/1b снижена, как и у вируса субтипа 1b [11]. Несмотря на то что в настоящее время рекомендации по лечению ВГС не включают эту схему, существует необходимость в адекватной дифференциации 2k/1b от других вирусных вариантов при исследовании генетического разнообразия и эпидемиологии ВГС.

Широкое применение ППП Д неотвратимо приводит к проблеме ЛУ, в том числе передаваемой устойчивости, т.е. резистентности вируса у пациентов без опыта терапии. Исследование 2022 г. в Северо-Кавказском федеральном округе показало, что 5/42 (12%) пациентов без опыта терапии имели ВГС с мутациями как минимум к одному ППП Д [4]. При этом разные генотипы ВГС, как правило, различаются по частоте встречаемости тех или иных мутаций ЛУ.

Наиболее значимой с клинической точки зрения является ЛУ к ингибиторам белка NS5A, поскольку он является мишенью препаратов первой линии терапии [9]. Хорошо известны нуклеотидные замены как минимум в 12 положениях NS5A, связанные с устойчивостью к ингибиторам этого белка [2]. При этом наиболее важными и часто встречаемыми в мире являются замены в позициях 28, 30, 31 и 93 [14]. Справедливо это и для России. Исследование 2018 г. показало, что среди вариантов ВГС субтипа 1b, циркулирующих в Москве в 2008–2014 гг., с частотой более 22% встречается ЛУ к ингибиторам NS5A, причем наиболее часто выявлялись замены R30Q, L31M и Y93H в белке NS5A [9]. Присутствие комбинаций замен L31F + Y93H или Y93H + A62S/T + A30K может быть прогностическим признаком неэффективности терапии даклатасвиром у ВГС 3-го генотипа [13, 14]. А присутствие комбинации S98G + Y93H в NS5A способно двукратно увеличить устойчивость вируса 3-го генотипа к даклатасвиру по сравнению с ВГС, содержащим только Y93H [15]. Между тем неуспех терапии ингибиторами NS5A был отмечен и у пациентов с инфекцией ВГС и сочетанием мутации S98G с заменами A30K либо A62T [4, 15].

Прекрасно себя зарекомендовало комбинированное применение ингибиторов NS5A совместно с ингибиторами NS5B. Например, одновременное применение ингибиторов NS5A даклатасвира или велпатасвира совместно с ингибитором NS5B софосбувиром внесено в Программу по контролю гепатита С в Пакистане, государстве, занимающем 2-е место по степени пораженности населения ВГС [13].

Известны 24 мутации устойчивости ВГС к ингибиторам NS5B [2]. Анализ фрагмента NS5B ВГС от российских пациентов из Северо-Западного федерального округа с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией в 2020 г. показал, что среди образцов ВГС субтипа 3a редко выявляли замену D310N (неблагоприятный маркер прогрессирования ВГС-инфекции к патологии печени), а среди почти 30% вирусов субтипа 1b обнаруживали замену C316N, связанную с устойчивостью низкого уровня к тегобувиру [3]. Замена E237G способна снизить чувствительность к различным ППП Д – ингибиторам NS5B [4].

[7]WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021: towards ending viral hepatitis; 2016. Доступно по: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf

Кроме того, описан ряд полиморфизмов NS5B, чье присутствие не исследуется при оценке ЛУ, но которые потенциально способны оказать влияние на эффективность терапии. Полиморфизмом генетического варианта называют замену в позиции генома (в сравнении с референтной последовательностью), распространенную более чем в 1% образцов этого варианта. Сочетание полиморфизмов D148N + I363V, A150V + I363V и T227S + S183P NS5B способно снизить чувствительность вируса субтипа 3a к рибавирину в 1,3–1,6 раза [16], а замена A150V у ВГС генотипа 3 – снизить чувствительность к интерферону-α более чем в 12 раз [17].

Цель исследования – анализ фрагментов генома ВГС, кодирующих белки NS5A и NS5B, в образцах, полученных от жителей Алтайского края без опыта терапии, с недавно выявленными ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВГС, для определения генетического варианта ВГС и генетических особенностей вируса, связанных с его чувствительностью к ингибиторам NS5A и NS5B.

Материалы и методы

В 2022–2023 гг. на базе Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) в рамках рутинного анализа ВИЧ-1 и ВГС-инфекции была собрана коллекция образцов плазмы крови пациентов Центра СПИД с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией без опыта специфической противовирусной терапии.

Исследование было одобрено ЛЭК ЦНИИ Эпидемиологии (протокол № 93 от 18.06.2019).

Факт наличия антител к ВГС, устанавливали методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы «Бест анти-ВГС» («Вектор Бест», Новосибирск, РФ).

Концентрацию РНК (вирусную нагрузку, ВН) ВГС в образцах плазмы крови определяли с помощью набора реагентов «АмплиСенс HCV-Монитор-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва, РФ).

Последующую экстракцию РНК, амплификацию и секвенирование фрагментов NS5A (с 1-й по 117-ю аминокислоту) и NS5B (с 148-й по 556-ю аминокислоту) проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс HCV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва, РФ) и генетического анализатора Applied Biosystems 3500 (LifeTechnologies, США).

Для полученных нуклеотидных последовательностей проводили определение генетического варианта ВГС и ЛУ с помощью онлайн-приложения HCVBlast информационного ресурса института Лос-Аламос (США) [18] и онлайн-приложения geno2pheno[HCV] информационного портала некоммерческого научного общества «Генофор» [19]. Интерпретацию степени ЛУ выполняли с помощью онлайн-приложения geno2pheno[HCV]: вирус устойчив (в случае присутствия хорошо охарактеризованной мутации, связанной с ЛУ) и сниженная чувствительность (в случае присутствия мутации, предполагаемо связанной с резистентностью, но для которой собрано недостаточно доказательств клинического исхода) [19].

Для образцов, отнесенных на основании анализа NS5A- и NS5B-фрагментов к рекомбинантной форме ВГС 2k/1b, осуществляли дополнительное секвенирование фрагмента Core генома ВГС (с 8-й по 191-ю аминокислоту) с помощью внутрилабораторной методики и секвенирования по Сэнгеру [20], а затем – анализ нуклеотидных последовательностей Core с помощью HCVBlast [18].

Анализ нуклеотидных последовательностей на предмет наличия полиморфизмов проводили в программе MEGA 6.0 [21]. Анализу подвергали нуклеотидные позиции NS5A и NS5B, описанные в литературе [2, 4, 9, 13–17, 22].

Результаты

Было собрано 286 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных лиц – 139 (48,60%) мужчин и 147 (51,40%) женщин. Основным путем инфицирования ВИЧ-1 для пациентов был половой 247 (86,36%), для 39 (13,64%) – потребление инъекционных наркотиков (ПИН). Чаще к уязвимой группе ПИН относились лица мужского пола – 31/39 (79,49%) человек, при том среди лиц с половым путем инфицирования мужчины составляли лишь 46,96% (116/247). Средняя длительность инфекции от момента постановки диагноза до забора образца на исследование составило 15 сут (95% доверительный интервал (ДИ) 12,42–18,76).

В общей сложности у 94/286 (32,86%) человек была выявлена ВГС-инфекция. Среди 94 пациентов с ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией 57 (60,64%) были мужчинами. Средний возраст пациентов составил 41 год (95% ДИ 39,23–42,70). Наиболее часто коинфекцию выявляли у мужчин в возрастной группе 35–44 года и у женщин в возрастной категории 55–64 года. В общей сложности 34/94 (36,17%) пациент с коинфекцией относился к уязвимой группе ПИН, в то время как с моноинфекцией ВИЧ-1 – лишь 5/192 (2,60%) пациента.

ВН ВГС < 150 МЕ/мл имели 34/94 (36,17%) образцов от пациентов с коинфекцией, что не позволяло провести их дальнейший генетический анализ. Средний показатель ВН в оставшихся 60 образцах составил 6,96 Log (95% ДИ 6,75–7,11) МЕ/мл. Для 52/60 (86,67%) образцов с ВН ВГС > 150 МЕ/мл удалось получить нуклеотидные последовательности фрагментов NS5A и NS5B генома ВГС.

Анализ генотипа на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и последующий анализ с помощью HCVBlast и geno2pheno[HCV] позволил установить, что в 28/52 (53,85%) образцах был выявлен ВГС, который относился к субтипу 3a, в 17 (32,69%) образцах – к субтипу 1b, в 5 (9,62%) – к рекомбинатной форме 2k/1b, в одном образце – к субтипу 1a. В образце, полученном от пациентки 25 лет из Барнаула с путем инфицирования ПИН и длительностью ВИЧ-инфекции около 6 мес, были выявлены ВГС типов 1a и 3a, что свидетельствует об инфицировании сразу двумя вариантами ВГС.

Рекомбинантная природа всех 5 образцов с ВГС 2k/1b была подтверждена анализом фрагмента Core. Ин-

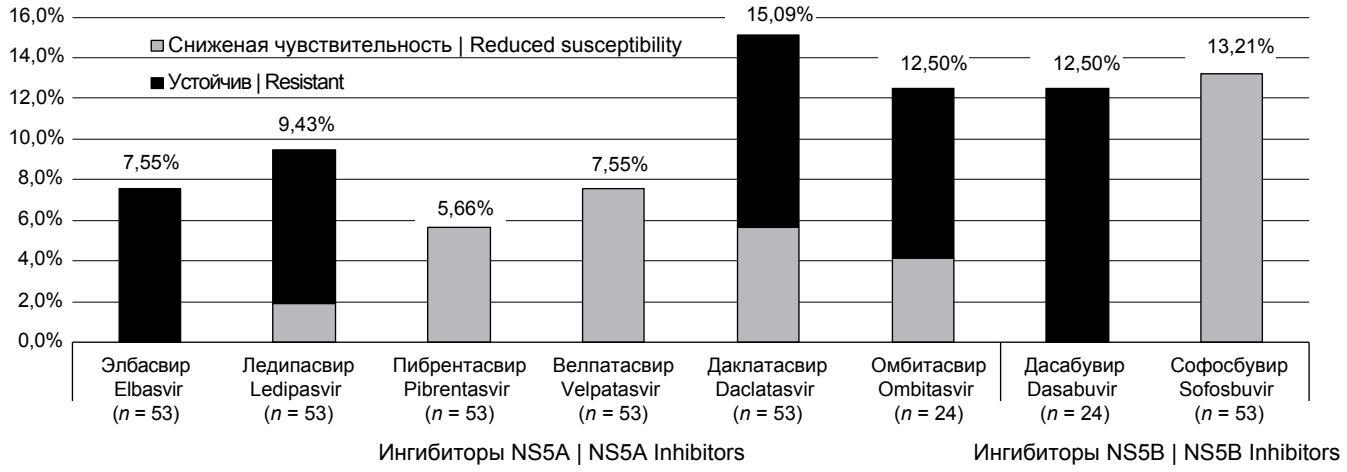

Рис. 2. Результат анализа лекарственной устойчивости к ингибиторам NS5A и NS5B всех нуклеотидных последовательностей ВГС (*n* = 53) и не 3а-субтипов (*n* = 24).

Fig. 2. Result of drug resistance analysis to NS5A and NS5B inhibitors of all HCV nucleotide sequences (*n* = 53) and non-3a subtypes (*n* = 24).

тересно было то, что все 5 образцов 2k/1b по NS5B были отнесены программой geno2pheno[HCV] к ВГС субтипа 1b, в то время как аналогичный анализ NS5A и анализ обоих фрагментов в HCVBlast позволил безошибочно выявить вариант 2k/1b.

Поскольку один образец имел микс-инфекцию двумя вариантами ВГС, дальнейшему анализу подвергались 53 генома вируса. Результат анализа ЛУ к ингибиторам NS5A и NS5B с помощью приложения geno2pheno[HCV] представлен на **рис. 2**. Препараты омбитасвир (ингибитор NS5A) и дасабувир (ингибитор NS5B) не рекомендованы для терапии инфекции, вызванной ВГС субтипа 3а. Таким образом, оценку ЛУ к этим препаратам проводили для 24 геномов не 3а-субтипов.

Результат анализа мутаций ЛУ, полиморфизмов и нетипичных мутаций в критически важных для ЛУ положениях исследованных геномных фрагментов приведен в **таблице**.

Чаще всего сниженная чувствительность и полная устойчивость выявлялись к ингибитору NS5A даклатасвиру: в 5,66 и 9,43% вирусах соответственно. Это было связано с мутациями R30Q/H и L31M у 3 вирусов субтипа 1b и одного 2k/1b, а также заменой A30K и A62L у 3 и одного вирусов субтипа 3а соответственно. Упомянутая замена A30K обуславливала устойчивость к элбасвиру и ледипасвиру, равно как и замена L31M, выявленная у одного вируса субтипа 1b. Стоит также отметить высокий уровень полиморфизма в 62-м положении у вирусов субтипа 3а: 22 (75,86%) образца содержали замену A62S, еще 5 – A62T/V, и лишь один – связанную с ЛУ к даклатасвиру A62L.

Упомянутые выше два образца (субтипа 1b и 2k/1b) с заменой R30Q и устойчивостью к даклатасвиру были устойчивы и к омбитасвиру. А вирус субтипа 1a из образца с микс-инфекцией двумя вариантами ВГС имел сниженную чувствительность к велпатасвиру и омбитасвиру из-за мутации M28V. При этом у вируса субтипа 3а от той же пациентки не было выявлено никакой устойчивости.

Также 6 (20,69%) вирусов субтипа 3а содержали замену S98G. Однако ни в одном образце не была выявлена связанная с ней мутация Y93H.

Во фрагменте NS5B мутации ЛУ были выявлены лишь среди вирусов субтипа 1b: мутации L159F и S556G, ассоциированные с ЛУ к софосбувиру, содержали 7 (41,18%) и 3 (17,65%) образцов соответственно. Еще 9 (52,94%) вирусов субтипа 1b содержали мутацию ЛУ к тегобувиру C316N.

В 24 (82,76%) вирусах субтипа 3а был выявлен полиморфизм D310N, а замена A150V присутствовала у 7 (24,14%) вирусов этого генетического варианта.

Что касается сочетаний полиморфизмов в позициях 148, 183, 227 и 363, влияющих на чувствительность ВГС субтипа 3а к рибавирину, то был выявлен лишь полиморфизм S183P у всех вирусов субтипа 1b, 2k/1b и 1a. Но ни один образец субтипа 3а не содержал эту замену.

Наконец, в исследуемых нуклеотидных последовательностях NS5B были обнаружены полиморфизмы, не связанные с ЛУ, но в позициях, критичных для устойчивости вируса к дасабувиру. Всего 4 (23,53%) вируса субтипа 1b содержали полиморфизмы C451H/T/Y, и ни один не содержал мутацию ЛУ в этом положении C451S. Один образец 1b имел замену S368A вместо S368T, а еще один – замену S556A вместо S556G/N/R. Оба образца субтипа 1a имели замену N444D вместо N444K [22].

Обсуждение

В обследованной группе пациентов с ВИЧ-инфекцией лишь чуть более 32% были инфицированы ВГС. Вероятно, это связано с тем, что ВИЧ-1/ВГС-коинфекция чаще отмечается у ПИН: если у лиц, практикующих рискованное сексуальное поведение, распространенность ВГС составляет 10–14%, то среди ПИН этот показатель увеличен до 85–90% [5]. Поскольку лишь 13,64% пациентов в исследовании относились к ПИН, не удивительно, что менее 1/3 из них имели

Таблица. Результат анализа нуклеотидных последовательностей ВГС (*n* = 53) на наличие мутаций ЛУ и важных полиморфизмов
Table. Results of HCV nucleotide sequence (*n* = 53) analysis for the presence of DR mutations and significant polymorphisms

Замена Substitution	Субтип 3a Subtype 3a, абс./abs. (%) (*n* = 29)	Субтип 1b Subtype 1b, абс./abs. (%) (*n* = 17)	2k/1b, абс./abs. (%) (*n* = 5)	Субтип 1a Subtype 1a, абс./abs. (%) (*n* = 2)	Препарат, на который влияет замена The drug affected by substitution
			Фрагмент NS5A (aa. 1–117), абс. (%) NS5A fragment (aa. 1–117), abs. (%)		
M28V	–	–	–	1 (50)	Велпатасвир, омбитасвир Velpatasvir, ombitasvir
R30Q	–	1 (5,88)	1 (20)	–	Даклатасвир, омбитасвир Daclatasvir, ombitasvir
R30H	–	1 (5,88)	–	–	Даклатасвир Daclatasvir
A30K	3 (10,35)	–	–	–	Элбасвир, ледипасвир, пибрентасвир, велпатасвир, даклатасвир Elbasvir, ledipasvir, pibrentasvir, velpatasvir, daclatasvir
A62L	1 (3,45)	–	–	–	Даклатасвир Daclatasvir
A30S/T	2 (6,90)	–	–	–	
L31M	–	1 (5,88)	–	–	
A62S	22 (75,86)	–	–	–	
A62T	3 (10,35)	–	–	–	
A62V	2 (6,90)	–	–	–	
A92V	–	–	1 (20)	–	
Y93H	–	–	–	–	
S98G	6 (20,70)	–	–	–	
P587S	–	1 (5,88)	–	–	
			Фрагмент NS5B (aa. 148–556), абс. (%) NS5B fragment (aa. 148–556), abs. (%)		
L159F	–	7 (41,18)	–	–	Софосбувир Sofosbuvir
S556G	–	3 (17,65)	–	–	Дасабувир, софосбувир Dasabuvir, sofosbuvir
C316N	–	9 (52,94)	–	–	Тегобувир Tegobuvir
S368A	–	1 (5,88)	–	–	
N444D	–	–	–	2 (100)	
C451H/T/Y	–	4 (23,53)	–	–	
S556A	–	1 (5,88)	–	–	
D148N	–	–	–	–	
A150V	7 (24,14)	–	–	–	
S183P	–	17 (100)	5 (100)	2 (100)	
T227S	–	–	–	–	
E237G	–	–	–	–	
D310N	24 (82,76)	–	–	–	
I363V	–	–	–	–	

ВИЧ-1/ВГС-коинфекцию. Между тем доля ПИН среди пациентов с ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией была значительно больше, чем у пациентов только с ВИЧ-1: 36,17% против 2,60%.

Гендерный и возрастной показатели обследованной группы пациентов с выявленной ВИЧ-1/ВГС-коинфекцией были близки таковым по ВГС в Европе. Так, в европейских странах на одну женщину с ВГС приходится 1,6–1,9 случая среди лиц мужеского пола, а средний возраст инфицированных составляет около 46 лет [1]. В настоящем исследовании соотношение женщин и мужчин с коинфекцией составляло 1 : 1,54, а средний возраст пациентов составил 41 год.

Нами было выявлено доминирование ВГС субтипа 3a в исследованной коллекции образцов. Полученный результат отличается от данных исследований, показывающих распределение генотипов ВГС как в России в целом, так и в Сибирском федеральном округе [9, 10], что может расцениваться как отличительная особенность эпидемии ВГС среди ВИЧ-инфицированных лиц в Алтайском крае. Факт доминирования в Алтайском крае ВГС субтипа 3a вызывает тревогу в связи с тем, что по сравнению с другими генотипами инфекция генотипом 3 приводит к более быстрому развитию фиброза и высокой степени стеатоза печени, а также к повышенному риску развития ГЦК [13]. Более того,

среди всех генотипов генотип 3 наиболее часто демонстрирует устойчивость к ПППД [15].

Проблема субтипирования ВГС имеет большое значение не только для эпидемиологии возбудителя, но и для прогнозирования течения инфекции и выбора эффективной терапии. Для установления рекомбинантной формы 2k/1b, циркулирующей на территории России, необходимо провести генотипирование региона левее NS2 (например, Core) и правее NS2 (NS3, NS5A или NS5B). В последние годы происходит введение в широкую практику схем терапии, не включающих препараты на основе интерферона, а также включающих пангенотипические ПППД. В России широко применяются не только схемы, включающие софосбувир и даклатасвир, но и схемы 2-й линии терапии, содержащие такие препараты, как элбасвир, ледипасвир, омбитасвир, велпатасвир [23]. В связи с этим необходимость в анализе нуклеотидной последовательности региона Core снижается. Это приводит к усложнению дифференциальной диагностики формы 2k/1b от субтипа 1b, т.к. для образцов ВГС зачастую доступна лишь нуклеотидная последовательность правее NS2. Наши результаты субтипирования фрагментов NS5A и NS5B говорят о том, что для установления 2k/1b вполне достаточно использования анализа фрагмента NS5A в программе geno2pheno[HCV] и/или NS5A или NS5B в программе HCVBlast. При этом для анализа подходят фрагменты, получаемые в рамках проведения теста на ЛУ ВГС к ПППД.

У выявленного в настоящем исследовании случая инфицирования двумя вариантами ВГС есть логичное объяснение – основным путем инфицирования ВГС в мире и в Европе на текущий момент является ПИН [1, 5, 8]. Пациентка, у которой была выявлена данная микс-инфекция ВГС, относится к уязвимой группе ПИН. Одновременная инфекция несколькими вариантами вируса является еще одной серьезной причиной генетической вариабельности ВГС, поскольку создает основу для формирования рекомбинантных форм вируса [12]. В описываемом случае имело место одновременное присутствие субтипа 1a со сниженной чувствительностью к омбитасвиру и субтипа 3a, требующего особого подхода к терапии. Потенциально такая коинфекция может привести к формированию рекомбинанта со сниженной чувствительностью к отдельным схемам терапии.

Обнаруженная высокая частота встречаемости (в 52,94% образцов) замены C316N в образцах субтипа 1b согласуется с ранее опубликованными данными о широкой распространенности этой замены среди циркулирующего в России варианта 1b [3]. Эта замена связана с устойчивостью низкого уровня к тегобувиру у ВГС субтипа 1b. При этом мы не выявили более хорошо известную мутацию ЛУ C316Y, связанную с устойчивостью к ингибиторам NS5B у субтипов 1a и 1b [3, 22].

Более чем в 82% вирусов субтипа 3a мы выявили замену D310N, связанную с прогрессированием патологии печени при ВГС. Ранее эта замена выявлялась лишь в 30% вирусов субтипа 3a, циркулирующих в России [3]. Увеличение ее распространенности среди этого генетического варианта вызывает определенную тревогу. При этом более 24% вирусов субтипа 3a содержали замену A150V, связанную с существенной устойчивостью вируса к интерферону-α [17]. Таким образом, циркулирующий среди ВИЧ-инфицированных лиц в Алтайском крае вариант ВГС субтипа 3a может не только привести к тяжелому поражению печени, но и быть устойчивым к терапии на основе интерферона.

Между тем в настоящем исследовании не выявили ни одного описанного в литературе [16] сочетания полиморфизмов NS5B у субтипа 3a, способного незначительно повлиять на эффективность терапии рибавирином, но обнаружили у вирусов 1b и 1a ряд полиморфизмов, не связанных с ЛУ, но в критических нуклеотидных позициях.

Заключение

Таким образом, полученные результаты в целом свидетельствуют о доминировании в среде недавно выявленных ВИЧ-инфицированных лиц в Алтайском крае ВГС субтипа 3a и косвенно – об увеличении доли этого генетического варианта в эпидемии гепатита С в исследуемом регионе страны. Данные о выявленных мутациях и генетических полиморфизмах должны быть учтены при назначении специфической терапии пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simão M., Gonçalves C. Hepatitis C virus infection in Europe. *Pathogens*. 2024; 13(10): 841. https://doi.org/10.3390/pathogens13100841
2. Martinez M.A., Franco S. Therapy implications of hepatitis C virus genetic diversity. *Viruses*. 2021; 13(1): 41. https://doi.org/10.3390/v13010041
3. Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Зуева Е.Б., Серикова Е.Н., Щемелев А.Н., Boumbaly S. и др. Первичные мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (3): 97–105. https://elibrary.ru/laroef
4. Valutite D., Ostankova Y., Semenov A., Lyalina L., Totolian A. Distribution of primary resistance mutations in Saint Petersburg in patients with chronic hepatitis C. *Diagnostics*. 2022; 12(5): 1054. https://doi.org/10.3390/diagnostics12051054
5. Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J. Hepatol*. 2008; 48(2): 353–67. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.009
6. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(15): 1979–91. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e6d51
7. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(14): 1799–807. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e0152
8. Vo-Quang E., Pawlotsky J.M. «Unusual» HCV genotype subtypes: origin, distribution, sensitivity to direct-acting antiviral drugs and behaviour on antiviral treatment and retreatment. *Gut*. 2024; 73(9): 1570–82. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332177
9. Кичатова В.С., Карлсен А.А., Исаева О.В., Солонин С.А., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К. и др. Лекарственно-резистентные варианты ВГС субтипа 1b, циркулирующие на территории Российской Федерации: анализ аминокислотных мутаций в белках NS5A и core. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(4): 30–6. https://elibrary.ru/vvmeki
10. Pimenov N., Kostyushev D., Komarova S., Fomicheva A., Urtikov A., Belaia O., et al. Epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus in Russia. *Pathogens*. 2022; 11(12): 1482. https://doi.org/10.3390/pathogens11121482

11. Акимов И.А., Тимофеев Д.И., Мавзютов А.Р., Иванов М.К. Выявление циркулирующей рекомбинантной формы RF1_2k/1b вируса гепатита С в сыворотке крови пациентов методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(2): 122–8. https://elibrary.ru/vvobzb
12. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol*. 2002; 76(8): 4034–43. https://doi.org/10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002
13. Mushtaq S., Hashmi A.H., Khan A., Asad Raza Kazmi S.M., Manzoor S. Emergence and persistence of resistance-associated substitutions in HCV GT3 patients failing direct-acting antivirals. *Front. Pharmacol*. 2022; 13: 894460. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.894460
14. 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
15. Fernandes Campos G.R., Ward J., Chen S., Bittar C., Rodrigues J.P.V., de Lourdes Candolo Martinelli A., et al. A novel substitution in NS5A enhances the resistance of hepatitis C virus genotype 3 to daclatasvir. *J. Gen. Virol*. 2021; 102(1): jgv001496. https://doi.org/10.1099/jgv.0.001496
16. Mejer N., Fahnøe U., Galli A., Ramirez S., Weiland O., Benfield T., et al. Mutations identified in the hepatitis C virus (HCV) polymerase of patients with chronic HCV treated with ribavirin cause resistance and affect viral replication fidelity. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2020; 64(12): e01417–20. https://doi.org/10.1128/AAC.01417-20
17. Lee W.Y.J., Jones M., Wing P.A.C., Rajagopal S., Foster G.R. The A150V polymorphism of genotype 3 hepatitis C virus polymerase inhibits interferon alfa by suppressing protein kinase R activation. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 11(4): 1163–75. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.11.012
18. Los Alamos HCV database. Available at: https://hcv.lanl.gov
19. Kalaghatgi P., Sikorski A.M., Knops E., Rupp D., Sierra S., Heger E., et al. Geno2pheno [HCV] – a web-based interpretation system to support hepatitis C treatment decisions in the era of direct-acting antiviral agents. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155869. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155869
20. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Isaguliants M.G., et al. Frequency of interferon-resistance conferring substitutions in amino acid positions 70 and 91 of core protein of the Russian HCV 1b isolates analyzed in the T-cell epitopic context. *J. Immunol. Res*. 2018; 2018: 7685371. https://doi.org/10.1155/2018/7685371
21. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol*. 2013; 30(12): 2725–9. https://doi.org/10.1093/molbev/mst197
22. Kati W., Koev G., Irvin M., Beyer J., Liu Y., Krishnan P., et al. In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015; 59(3): 1505–11. https://doi.org/10.1128/AAC.04619-14
23. Валутите Д.Э., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Козлов К.В., Борисов А.Г., Назаров В.Д. и др. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(1): 18–27. https://elibrary.ru/aksnkx

REFERENCES

1. Simão M., Gonçalves C. Hepatitis C virus infection in Europe. *Pathogens*. 2024; 13(10): 841. https://doi.org/10.3390/pathogens13100841
2. Martinez M.A., Franco S. Therapy implications of hepatitis C virus genetic diversity. *Viruses*. 2021; 13(1): 41. https://doi.org/10.3390/v13010041
3. Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Zueva E.B., Serikova E.N., Shchemelev A.N., Boumbaly S., et al. Primary HCV drug resistance mutations in patients with newly diagnosed HIV infection. *Problemy osobo opasnykh infektsii*. 2020; (3): 97–105. https://elibrary.ru/laroef (in Russian)
4. Valutite D., Ostankova Y., Semenov A., Lyalina L., Totolian A. Distribution of primary resistance mutations in Saint Petersburg in patients with chronic hepatitis C. *Diagnostics*. 2022; 12(5): 1054. https://doi.org/10.3390/diagnostics12051054
5. Sulkowski M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J. Hepatol*. 2008; 48(2): 353–67. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.009
6. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(15): 1979–91. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e6d51
7. Wyatt C.M., Malvestutto C., Coca S.G., Klotman P.E., Parikh C.R. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2008; 22(14): 1799–807. https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830e0152
8. Vo-Quang E., Pawlotsky J.M. «Unusual» HCV genotype subtypes: origin, distribution, sensitivity to direct-acting antiviral drugs and behaviour on antiviral treatment and retreatment. *Gut*. 2024; 73(9): 1570–82. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332177
9. Kichatova V.S., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Solonin S.A., Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., et al. Drug resistant variants of hepatitis C Virus genotype1B in Russia: analysis of aminoacid substitutions in NS5A and core proteins. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10(4): 30–6. https://elibrary.ru/vvmeki (in Russian)
10. Pimenov N., Kostyushev D., Komarova S., Fomicheva A., Urtikov A., Belaia O., et al. Epidemiology and genotype distribution of hepatitis C virus in Russia. *Pathogens*. 2022; 11(12): 1482. https://doi.org/10.3390/pathogens11121482
11. Akimov I.A., Timofeev D.I., Mavzyutov A.R., Ivanov M.K. Detection of circulating HCV recombinant form rf1_2k/1b in blood serum of patients by real-time RT-PCR. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2021; 66(2): 122–8. https://elibrary.ru/vvobzb (in Russian)
12. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol*. 2002; 76(8): 4034–43. https://doi.org/10.1128/jvi.76.8.4034-4043.2002
13. Mushtaq S., Hashmi A.H., Khan A., Asad Raza Kazmi S.M., Manzoor S. Emergence and Persistence of Resistance-Associated Substitutions in HCV GT3 Patients Failing Direct-Acting Antivirals. *Front. Pharmacol*. 2022; 13: 894460. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.894460
14. 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
15. Fernandes Campos G.R., Ward J., Chen S., Bittar C., Rodrigues J.P.V., de Lourdes Candolo Martinelli A., et al. A novel substitution in NS5A enhances the resistance of hepatitis C virus genotype 3 to daclatasvir. *J. Gen. Virol*. 2021; 102(1): jgv001496. https://doi.org/10.1099/jgv.0.001496
16. Mejer N., Fahnøe U., Galli A., Ramirez S., Weiland O., Benfield T., et al. Mutations identified in the hepatitis C virus (HCV) polymerase of patients with chronic HCV treated with ribavirin cause resistance and affect viral replication fidelity. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2020; 64(12): e01417–20. https://doi.org/10.1128/AAC.01417-20
17. Lee W.Y.J., Jones M., Wing P.A.C., Rajagopal S., Foster G.R. The A150V polymorphism of genotype 3 hepatitis C virus polymerase inhibits interferon alfa by suppressing protein kinase R activation. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2021; 11(4): 1163–75. https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.11.012
18. Los Alamos HCV database. Available at: https://hcv.lanl.gov
19. Kalaghatgi P., Sikorski A.M., Knops E., Rupp D., Sierra S., Heger E., et al. Geno2pheno [HCV] – a web-based interpretation system to support hepatitis C treatment decisions in the era of direct-acting antiviral agents. *PLoS One*. 2016; 11(5): e0155869. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155869
20. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Isaguliants M.G., et al. Frequency of interferon-resistance conferring substitutions in amino acid positions 70 and 91 of core protein of the Russian HCV 1b isolates analyzed in the T-cell epitopic context. *J. Immunol. Res*. 2018; 2018: 7685371. https://doi.org/10.1155/2018/7685371
21. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol*. 2013; 30(12): 2725–9. https://doi.org/10.1093/molbev/mst197
22. Kati W., Koev G., Irvin M., Beyer J., Liu Y., Krishnan P., et al. In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside

hepatitis C virus polymerase inhibitor. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015; 59(3): 1505–11. https://doi.org/10.1128/AAC.04619-14

23. Valutite D.E., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Kozlov K.V., Borisov A.G., Nazarov V.D. et al. Detection of drug resistance mutations of hepatitis C virus in patients with failure of the treatment with direct acting antivirals. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(1): 18–27. https://elibrary.ru/aksnkx (in Russian)

Информация об авторах:

Лаповок Илья Андреевич✉ – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: i_lapovok@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6328-1415

Сыркина Арина Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: syrkina@cmd.su; https://orcid.org/0009-0003-2733-6663.

Кириченко Алина Алексеевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: kirichenko@cmd.su; https://orcid.org/0000-0002-7116-0138

Шлыкова Анастасия Вениаминовна – научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: murzakova_a.v@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1390-8021

Лукьяненко Наталья Валентиновна – д-р мед. наук, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия. E-mail: natvalluk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0003-5145

Сафьянова Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия. E-mail: tvsafyanova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-3293-4265

Сафронова Арина Евгеньевна – ординатор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, Барнаул, Россия. E-mail: safariev00@mail.ru; https://orcid.org/0009-0009-7350-6073

Шевченко Валерий Владимирович – канд. мед. наук, главный внештатный инфекционист Главного управления Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности, доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, главный врач Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Барнаул, Россия. E-mail: infecgepatit@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6282-5495

Киреев Дмитрий Евгеньевич – канд. биол. наук, заведующий лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия. E-mail: dmitkireev@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-7896-2379

Участие авторов: Лаповок И.А., Кириченко А.А., Шлыкова А.В. – подбор и анализ литературы, анализ данных, статистическая обработка, написание текста, научное редактирование; Лаповок И.А., Сыркина А.В., Шевченко В.В. – лабораторные исследования; Киреев Д.Е., Лукьяненко Н.В., Сафьянова Т.В., Сафронова А.Е., Шевченко В.В. – концепция и дизайн исследования, организация сбора материала, научное редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Поступила 14.02.2025
Принята в печать 14.04.2025
Опубликована 30.06.2025

Information about the authors:

Ilya A. Lapovok✉ – Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: i_lapovok@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6328-1415

Arina V. Syrkina – Junior Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: syrkina@cmd.su; https://orcid.org/0009-0003-2733-6663

Alina A. Kirichenko – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: kirichenko@cmd.su; https://orcid.org/0000-0002-7116-0138

Anastasia V. Shlykova – Researcher, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: murzakova_a.v@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1390-8021

Natalya V. Lukyanenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: natvalluk@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0003-5145

Tatyana V. Safyanova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: tvsafyanova@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-3293-4265

Arina E. Safronova – Resident of the Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: safariev00@mail.ru; https://orcid.org/0009-0009-7350-6073

Valery V. Shevchenko – Cand. Sci. (Med.), Chief Non-staff Infectiologist, Associate Professor, Department of Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Chief Physician of Altai Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Barnaul, Russia. E-mail: infecgepatit@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6282-5495

Dmitry E. Kireev – Cand. Sci. (Biol.), Head, HIV diagnostic and molecular epidemiology laboratory, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. E-mail: dmitkireev@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-7896-2379

Contribution: Lapovok I.A., Kirichenko A.A., Shlykova A.V. – literature selection and analysis, data analysis, statistical processing, writing the text, editing; Lapovok I.A., Syrkina A.V., Шевченко V.V. – laboratory analysis; Kireev D.E., Lukyanenko N.V., Safyanova T.V., Safronova A.E., Шевченко V.V. – study concept and design, organization of biomaterial collection, editing. All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Received 14 February 2025
Accepted 14 April 2025
Published 30 June 2025