

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-47>

Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия

Валутите Д.Э.^{1✉}, Семенов А.В.¹⁻³, Останкова Ю.В.¹, Козлов К.В.⁴, Борисов А.Г.⁵, Назаров В.Д.², Тотолян А.А.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Красноярск, Россия

Аннотация

Актуальность. Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) стало большим достижением в лечении пациентов с хроническим гепатитом С. Однако выявляются случаи отсутствия ответа на лечение. В 5% случаев наиболее вероятной причиной вирусологического прорыва являются мутации устойчивости к ПППД в геноме вируса гепатита С.

Цель работы — выявить мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией ПППД.

Материалы и методы. Материалом исследования служили образцы плазмы крови 3 пациентов с подтвержденным диагнозом хронического гепатита С с вирусологической неэффективностью терапии ПППД. Генотип всех изолятов — 1b. Применяли метод определения мутаций лекарственной устойчивости на основе прямого секвенирования генов *NS3*, *NS5A*, *NS5B*, разработанный в НИИЭМ им. Пастера.

Результаты. Мутации лекарственной устойчивости были выявлены во всех случаях. Согласно базе данных Gepo2rhepo [hcv] 0.92, нуклеотидные замены были определены в разных генах вируса и, предположительно, обуславливали устойчивость или снижение чувствительности в отношении препаратов, как входящих в состав комбинированной терапии софосбувир + даклатасвир, так и отсутствующих в ней. Неэффективность терапии противовирусными препаратами у пациентов с хроническим гепатитом С обусловлена мутациями лекарственной устойчивости.

Выводы. Разработанный метод позволяет выявлять мутации лекарственной устойчивости в генах *NS3*, *NS5A*, *NS5B* при вирусологической неэффективности терапии ПППД.

Ключевые слова: вирус гепатита С, мутации лекарственной устойчивости, препараты прямого противовирусного действия

Для цитирования: Валутите Д.Э., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Козлов К.В., Борисов А.Г., Назаров В.Д., Тотолян А.А. 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.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-47>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-47>

Detection of drug resistance mutations of hepatitis C virus in patients with failure of the treatment with direct acting antivirals

Diana E. Valutite^{1✉}, Aleksandr V. Semenov¹⁻³, Yulia V. Ostankova¹, Konstantin V. Kozlov⁴, Aleksandr G. Borisov⁵, Vladimir D. Nazarov², Areg A. Totolian^{1,2}

¹Saint Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁴S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

⁵Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Background. The development of direct acting antivirals (DAAs) has spurred a revolution in treatment of patients with chronic hepatitis C. However, there are cases showing no response to treatment. In 5% of cases, the viral breakthrough is most likely caused by DAA resistance mutations in the hepatitis C virus genome.

The purpose of the study is to detect drug resistance mutations of hepatitis C virus in patients with DAA treatment failure.

Materials and methods. The study was performed on plasma samples from 3 patients diagnosed with chronic hepatitis C virus infection and demonstrating DAA virological treatment failure. All isolates had genotype 1b. Drug resistance mutations were detected by using direct sequencing of NS3, NS5A, and NS5B genome regions. The detection technique was developed at the Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology.

Results. Drug resistance mutations were detected in all cases. By using the Geno2pheno [hcv] 0.92 tool, nucleotide substitutions were detected in different viral genome regions and presumably caused resistance or decreased sensitivity to antivirals both present and absent in the sofosbuvir + daclatasvir combination therapy. Antiviral treatment failure in patients with chronic hepatitis C is caused by drug resistance mutations.

Conclusions. The developed technique is efficient for detection of drug resistance mutations in NS3, NS5A, and NS5B regions in cases of virological failure of DAA treatment.

Keywords: hepatitis C virus, drug resistance mutations, direct acting antivirals

For citation: Valutite D.E., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Kozlov K.V., Borisov A.G., Nazarov V.D., Totolian A.A. Detection of drug resistance mutations of hepatitis C virus in patients with failure of the treatment with direct acting antivirals. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(1):18–27.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-47>

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) является одной из наиболее частых причин хронического заболевания печени¹. После заражения ВГС манифестная инфекция развивается примерно в 20% случаев, а самопроизвольное выздоровление происходит у 15–45% пациентов в первые 6 мес. после заражения [1].

Отсутствие лечения и прогрессирование хронического процесса ведет к перерождению нормальной ткани печени в фиброзную, нарушению структуры паренхимы и в итоге приводит к фиброзу и циррозу печени в течение 25–30 лет. Как только заболевание прогрессирует до цирроза, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы в течение года составляет 1–5% [2].

Длительное время стандартом лечения хронического гепатита С (ХГС) оставалась комбинированная терапия пегилированным интерфероном (еженедельные подкожные инъекции) с рибавирином (ежедневный пероральный прием) в течение 24–48 нед. Данное лечение обуславливало устойчивый вирусологический ответ (УВО) — не определяемую качественным анализом ПЦР вирусную нагрузку во время лечения, через 12 нед (УВО12) и 24 нед (УВО24) после него — у более чем 50% пациентов с генотипом ВГС 1 после 12 мес терапии и у более чем у 80% пациентов с генотипами ВГС 2 и 3 после 6 мес терапии [3].

Достижение успеха в виде полной эрадикации вируса может быть ограничено как по причине на-

личия терапевтически сложного генотипа ВГС, так и по ряду других причин. Частые побочные явления в виде гриппоподобного, астеновегетативного, неврологического синдромов, снижения массы тела, лейкопении, тромбоцитопении приводят к необходимости снижения дозы препарата, ввода специфической медикаментозной терапии, а иногда — отмены основной терапии. Также более эффективно поддаются лечению люди молодого возраста, женского пола, европеоидной расы, с низкой вирусной нагрузкой ВГС в плазме крови и низким предсуществующим уровнем фиброза [4]. Успех терапии препаратами интерферона с рибавирином в отношении пациентов с клинически выраженным циррозом печени составляет 21,5% для всех пациентов и 11,3% для пациентов с ВГС генотипа 1, что говорит о низкой эффективности лечения для данной когорты пациентов [5]. В случае отсутствия ответа на терапию пациентам была рекомендована длительная монотерапия интерфероном, что не приводило к эрадикации вируса, но снижало уровень аминотрансфераз в сыворотке крови [6].

Появление препаратов прямого противовирусного действия (ППВД) стало прорывом в лечении пациентов с ХГС. Благодаря появлению безинтерфероновых схем терапии значительно увеличилась частота достижения УВО (более 90%), сократилась продолжительность курса (до 12 нед.), снизилось число побочных явлений (наиболее распространенными среди них были головная боль и повышенная утомляемость), режим приема препарата стал более удобен для пациентов (возможность приема лекарственных средств перорально 1 раз

¹ ВОЗ. Гепатит С. Основные факты. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

в сутки)². Также использование новых лекарственных средств позволило обеспечить лечение пациентам с циррозом печени и другими осложнениями и достигать высоких значений УВО, что при предшествующей схеме терапии было проблематично [7].

Геном ВГС кодирует 4 структурных белка (core, E1, E2, P7) и 6 неструктурных белков (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) [8, 9]. В отличие от препаратов интерферона, механизм действия которых связан с опосредованным влиянием на репликацию и формирование вирусных частиц, ПППД влияют непосредственно на вирус, тем самым нарушая его жизненный цикл.

На данный момент выделяют 4 группы препаратов, нацеленных на 3 вирусных неструктурных белка-мишени: ингибиторы NS3-протеазы, ингибиторы NS5A-репликативного комплекса, нуклеотидные и нуклеотидные ингибиторы NS5B РНК-полимеразы [10]. В 2011 г. были одобрены первые ПППД — ингибиторы NS3 протеазы теллапревир и боцепревир [11]. Тройная терапия пегилированным интерфероном с рибавирином и ингибитором NS3-протеазы на 25% повысила эффективность в отношении больных, инфицированных ВГС генотипа 1 и ранее не получавших лечение. Наряду с этим достижение УВО у пациентов с циррозом печени и пациентов, ранее не ответивших на лечение, было весьма низким [12].

В России в клиническую практику введено использование лекарственных средств из всех 4 групп ингибиторов. Основной стратегией терапии пациентов с ХГС стало применение комбинированных препаратов [13].

Одним из основных вариантов на сегодняшний день являются схемы терапии на основе пангенотипного препарата софосбувир [14]. Данные схемы оптимальны для пациентов с ВГС генотипов 1, 2 и 3, что актуально для России³. Тем не менее для части пациентов (около 5%) противовирусная терапия

оказывается неэффективной. Неудачи могут быть связаны с феноменом лекарственной устойчивости вируса к противовирусным препаратам [15]. По некоторым данным, в 83% случаев неудачного исхода терапии обнаруживались одна или несколько мутаций резистентности в участках генома, кодирующих белки-мишени для действия ПППД [16, 17].

Возникновение устойчивости вируса связано с наличием нуклеотидных замен, появляющихся случайно в генах *NS3*, *NS5A*, *NS5B* ВГС при каждом цикле репликации. Некоторые замены препятствуют связыванию молекул препарата с их белковыми мишенями, тем самым делая вирус резистентным к данному препарату. Такие замены называются заменами, связанными с резистентностью. Большинство подобных мутаций в геноме нарушают способность вируса дикого типа выживать и размножаться в обычных условиях, но в условиях приема ПППД мутантные штаммы имеют преимущество перед вирусом дикого типа [18]. Важное значение имеют возможность обнаружения таких мутаций после неудачного лечения и наличие их у наивных в отношении терапии пациентов.

На данный момент в России и европейских странах не существует рутинного теста для определения мутаций лекарственной устойчивости ВГС к ПППД. Тем не менее его разработка проводится во многих странах, в том числе в России [19]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени по лечению гепатита С (2018) при наличии доступа у специалиста к надежным тестам на резистентность возможно использование полученных результатов анализа для принятия решения и определения дальнейшей тактики терапии как при планировании начала лечения, так и после рецидива [15].

Цель работы — выявить мутации лекарственной устойчивости ВГС у пациентов с неэффективной терапией ПППД.

Материалы и методы

В работе были использованы образцы плазмы крови от 3 пациентов с ХГС, не ответивших на лечение комбинированным препаратом софосбувир + даклатасвир. Образцы были предоставлены клиникой инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) и больницей Красноярского научного центра СО РАН в 2018 г. У всех пациентов была выявлена вирусологическая неэффективность терапии.

Настоящее исследование выполнено в 2018–2019 гг. в лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции НИИЭМ им. Пастера. На проведение данного исследования было получено согласие локального этического комитета. Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

² Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата симепревир. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=17e9ef63-ea93-4c5a-8cc3-0e83bead0b61&t; Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата нарлапревир. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f60ec227-9db2-4c73-9b6a-fd1694cf11d6&t; Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата даклатасвир. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de1dd06c-e526-4e30-b8d8-794c2ade02f9&t; Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата софосбувир. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=354729ed-4d65-4c32-9af1-4799a7104d2c&t

³ WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection 2018. Key facts. Available at: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/>

Данные пациентов

Patients data

Данные Data	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3
Возраст, годы Age, years	43	55	55
Пол Sex	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л ALT, U/liter	190	66	131,1
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/liter	29,5	5,9	7,7
Стадия фиброза (METAVIR) Fibrosis stage (METAVIR)	F1	F1	F2
Вирусная нагрузка до лечения, копий/мл Viral load before treatment, copies/ml	$2,1 \times 10^6$	$1,6 \times 10^6$	$2,6 \times 10^6$
Генотип Genotype	1b	1b	1b
Схема лечения Treatment regimen	Софосбувир + даклатасвир SOF+DAC	Софосбувир + даклатасвир SOF+DAC	Софосбувир + даклатасвир SOF+DAC

Для всех пациентов были определены биохимические показатели, стадия фиброза по классификации METAVIR, вирусная нагрузка и выполнено генотипирование вируса. Данные представлены в **таблице**.

Согласно Единым европейским рекомендациям всем пациентам была назначена терапия комбинированным препаратом софосбувир, 400 мг + даклатасвир, 60 мг, 1 таблетка 1 раз в день после еды [15].

Для мониторинга эффективности лечения и оценки УВО12 и УВО24 проведено измерение вирусной нагрузки через 12 и 24 нед. от начала терапии. Во время скрининга через 12 нед. после начала приема препаратов у пациента 1 вирусная нагрузка с помощью высокочувствительных тестов не детектировалась. При скрининге через 24 нед. вирусная нагрузка составила $1,1 \times 10^6$ копий/мл. Во время скрининга через 12 нед. после начала приема препаратов для пациентов 2 и 3 вирусная нагрузка составила $3,2 \times 10^5$ и $4,2 \times 10^5$ копий/мл соответственно.

На первом этапе анализа проводили определение вирусной нагрузки и генотипа вируса с использованием наборов реагентов «АмплиСенс HCV-монитор-FL» и «АмплиСенс HCV-генотип-FL» соответственно. Далее была получена РНК из плазмы крови с использованием набора реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва).

На следующем этапе проводили постановку обратной транскрипции набором реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-L» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва).

Специфические праймеры для каждого генотипа были использованы с целью получения последовательностей

трех регионов вируса, мутации в которых ассоциированы с резистентностью, — *NS3*, *NS5A*, *NS5B*. Продукты амплификации были очищены и оценены на предмет длины и концентрации фрагментов. Нуклеотидные последовательности определяли с использованием генетического анализатора «ABI Prism 3500» («Applied Biosystems»). Первичный анализ полученных консенсусных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI BLAST в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Фрагменты регионов *NS3*, *NS5A*, *NS5B* оценивали на наличие нуклеотидных замен, приводящих к мутациям лекарственной устойчивости, с помощью программы Geno2pheno [resistance] 3.4⁴.

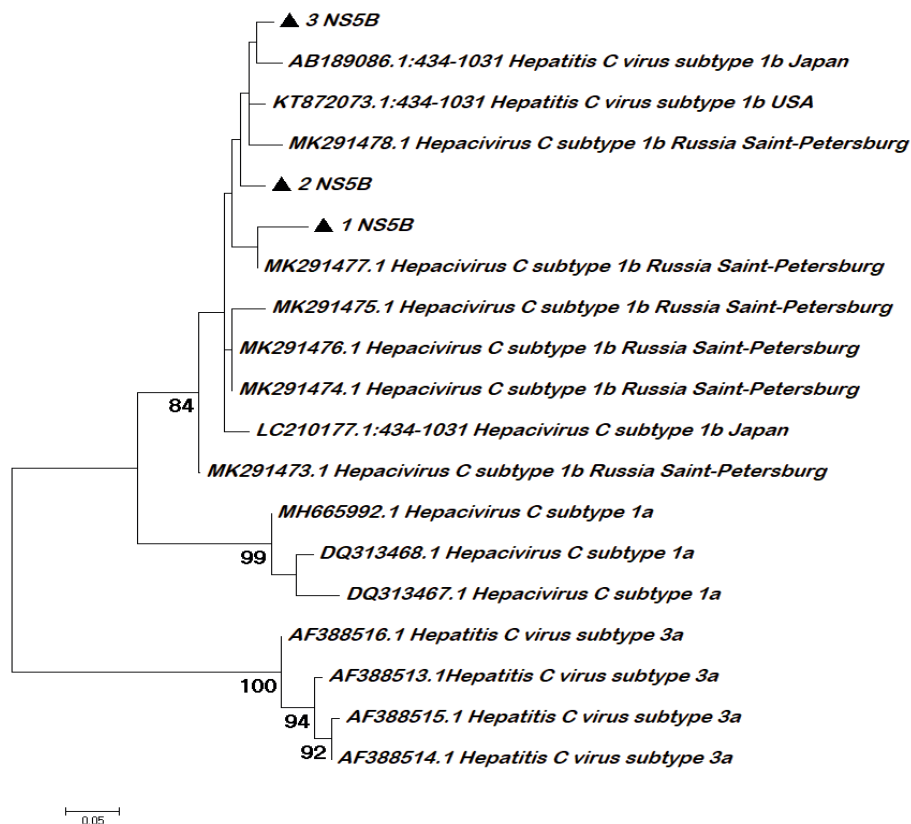
Результаты

Для всех 3 образцов с помощью прямого секвенирования были получены нуклеотидные последовательности целевых генов *NS3*, *NS5A*, *NS5B* удовлетворительного качества протяженностью 800, 750 и 600 п.н. соответственно.

Филогенетические отношения между исследованными образцами, полученными от пациентов с ХГС из России, и референсными последовательностями из международной базы данных GenBank представлены на **рисунке**. Для сравнения были выбраны нуклеотидные последовательности ВГС генотипов 1a, 1b, 3a.

Из анализа дендрограммы следует, что последовательности гена *NS5B* ВГС трех генотипов

⁴ Geno2pheno [hcv] 0.92.
 Available at: <https://hcv.geno2pheno.org/index.php>



Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *NS5B* ВГС, выделенных от пациентов с ХГС из России, в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank референсными последовательностями.

Исследованные в настоящей работе образцы от пациентов с вирусологически неэффективной терапией ПППД обозначены треугольниками. Даны значения bootstrap $\geq 60\%$.

The phylogenetic analysis of nucleotide sequences of the HCV *NS5B* gene fragment from CHC patients in Russia as compared to the reference sequences available in the international GenBank database.

The samples collected from patients failing DAA treatment and examined in this study are marked with triangles. The bootstrap value is $\geq 60\%$.

кластеризуются отдельно друг от друга. Все три образца с вирусологической неэффективностью распределены на близлежащих ветвях дерева, относящихся к нуклеотидным последовательностям ВГС генотипа 1b, что соответствует ранее определенным с помощью коммерческой тест-системы генотипам.

При оценке мутаций лекарственной устойчивости у всех пациентов были выявлены следующие мутации резистентности к препаратам:

- пациент 1: обнаружена мутация *Y93H* в регионе *NS5A*, обуславливающая резистентность вируса в отношении препаратов даклатасвир, входящего в схему терапии, и элбасвир, ледипасвир, омбитасвир, велпатасвир, не входящих в нее;
- пациент 2: мутация *L31V* в регионе *NS5A* привела к снижению чувствительности в отношении препаратов даклатасвир и омбитасвир;
- пациент 3: как и у пациента 2, была обнаружена нуклеотидная замена *L31V* в регионе *NS5A*. Наряду с этим в регионах *NS5B* и *NS3* выявля-

ны мутации *L159F* и *Y56F* соответственно. Нуклеотидная замена *L159F* обуславливает снижение чувствительности в отношении препарата софосбувир. Нуклеотидная замена *Y56F* в регионе *NS3* является причиной снижения чувствительности к препарату grazoprevir.

Всем пациентам было назначено лечение комбинированным препаратом глекапревир (ингибитор *NS3*) + пибрентасвир (ингибитор *NS5A*), мутации к которым не были обнаружены. Пациенты 2 и 3 достигли УВО12 и УВО24 на данной схеме терапии. Пациент 1 принял решение не придерживаться рекомендаций и прекратить лечение.

Обсуждение

Терапия ХГС препаратами пегилированного интерферона с рибавирином не является абсолютно эффективным методом эрадикации вируса и вызывает ряд проблем. Решением некоторых из них стало появление группы препаратов прямого противовирусного действия. Софосбувир — ингибитор

РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B белка. Терапевтическая эффективность при софосбувир-содержащих схемах достигается более чем в 95% случаев [20]. Для софосбувира характерна пангенотипная высокая противовирусная активность, что делает его препаратом выбора для большинства пациентов. Даклатасвир — прямой ингибитор белка NS5A ВГС. В комбинации с софосбувиром достигается подавление вирусной репликации сразу двух регионов, что обеспечивает достижение терапевтической эффективности более чем у 90% пациентов [16].

Самыми актуальными являются комбинированные схемы ПППД, включающие ингибиторы NS5A. Согласно Единым европейским рекомендациям (2016) проведение анализа на резистентность вируса к ПППД до терапии целесообразно в случае, если схема лечения предполагает включение ингибиторов NS5A [21].

Несмотря на высокий барьер к резистентности, обусловленный комбинацией двух противовирусных препаратов, во всех трех случаях, неэффективность терапии в виде обнаружения РНК вируса в плазме крови во время лечения может свидетельствовать о развитии доминирования резистентного штамма над диким в процессе приема препаратов и, как следствие, возникновении устойчивости к назначенной схеме. Нельзя исключить возможность наличия мутаций резистентности уже циркулирующего в организме штамма ВГС у этих пациентов до начала лечения, что также может стать причиной отсутствия ответа на терапию противовирусными препаратами. Для пациентов 2 и 3 резонно предположить вероятность циркуляции штаммов вируса с наличием мутаций резистентности к ПППД до лечения, что может объяснить отсутствие ответа на противовирусную терапию и недостижение УВО12. Напротив, поскольку у пациента 1 был достигнут УВО12, можно предположить развитие доминирования резистентного штамма ВГС над диким во время приема терапии. Но для данного пациента также нельзя исключить возможность реинфицирования другим штаммом вируса. Таким образом, секвенирование генов ВГС, нуклеотидные замены в которых ассоциированы с резистентностью к ПППД, перед началом терапии позволяет определить мутации к лекарственным препаратам, планируемыми к назначению. Анализ нуклеотидных последовательностей позволяет избежать назначения неадекватной схемы лечения для пациентов, что также будет целесообразным для лечебного учреждения или отдельных пациентов в свете отсутствия необходимости смены схемы лечения. Кроме того, секвенирование ВГС до начала терапии дает возможность определить филогенетическую близость штаммов вируса в случае вирусологического прорыва, что позволит дифференцировать реинфекцию от рецидива заболевания на фоне терапии.

Штаммы ВГС с полиморфизмом *Y93H*, выявленным у больного 1, связаны с высоким уровнем резистентности и обнаруживаются у пациентов, не принимавших терапию с участием ингибиторов NS5A [22]. Штаммы с данной мутацией способны сохраняться в течение длительного времени даже после прекращения терапии ПППД. Более того, указанная нуклеотидная замена обеспечивает повышенную продукцию резистентных к ПППД вирусов, но связана с более высокой восприимчивостью к ингибиторам протеаз. Таким образом, для оптимального выбора стратегии лечения пациентов с ХГС должны быть описаны подробные характеристики вариантов ВГС с полиморфизмом *Y93H*.

После неудачной терапии препаратами 1-й линии целесообразно назначать пангенотипную схему 2-й линии. В России зарегистрированы препараты элбасвир⁵, ледипасвир⁶, омбитасвир⁷, велпатасвир⁸, которые входят в состав комбинированной пангенотипной терапии [22]. Нуклеотидная замена *Y93H* приводит к перекрестной лекарственной устойчивости в отношении вышеперечисленных препаратов. Таким образом, некоторые мутации, приводящие к перекрестной лекарственной устойчивости, могут обуславливать отсутствие успеха в лечении пациентов с ХГС при назначении как 1-й линии терапии, так и альтернативных вариантов лечения ПППД. В данном случае актуальными остаются проблемы фармакоэкономического характера в связи с необходимостью смены нескольких схем терапии и появлением осложнений вследствие отсутствия положительного воздействия препаратов.

Одиночная нуклеотидная замена *L31V* в регионе *NS5A* у пациентов 2 и 3 снижает чувствительность к некоторым ингибиторам. Однако комбинация мутаций *L31V* и *Q54L* может придавать устойчивость в отношении других ПППД [23].

В клиническом исследовании P7977-2025 для 16 (26%) пациентов из 61 после трансплантации печени не наблюдали ответ на терапию софосбувир + рибавирин. Шесть (37,5%) пациентов из 16 не достигли УВО12, и, что характерно, у вируса детекти-

⁵ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата элбасвир. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4d2ccc52-e4e9-4349-acc8-73f0c84d52c3&t

⁶ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата ледипасвир. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74291100-1f06-4e05-9c49-a8ff0356170e&t

⁷ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата омбитасвир. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ad5159a1-91c1-42ec-aec6-e65d4e5313dd&t

⁸ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция к медицинскому применению препарата велпатасвир. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9275dea-5954-42ea-97c1-cd9ae05ccf6e&t

рована аминокислотная замена *C316N*. Для остальных 45 (74%) пациентов был достигнут УВО12 и не было характерно наличие замены *C316N* [24]. В клиническом исследовании NEUTRINO у 4 (6%) пациентов из 66 выявлены изоляты ВГС с мутацией *C316N* до начала лечения. Из них 50% не ответили на терапию софосбувир + рибавирин. Также в данном исследовании 85% пациентов со штаммом ВГС без мутации *C316N* достигли УВО12 [20, 25]. Таким образом, пациентам в состоянии после трансплантации, нуждающимся в терапии ПППД, целесообразно проводить анализ на резистентность ВГС к ПППД для исключения риска как вирусологического прорыва во время терапии, так и полного отсутствия ответа на нее.

Помимо мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, в гене *NS3* у пациента 1 был выявлен один полиморфный вариант, у пациентов 2 и 3 — 6 и 7 соответственно. Важно отметить, что мутация *F147S* была обнаружена во всех 3 случаях, а мутации *S7A*, *A66G*, *K87A* — в 2 из 3.

В гене *NS5B* у пациента 1 были выявлены 6 полиморфных вариантов, а у пациентов 2 и 3 — 6 и 3 полиморфных варианта соответственно. Мутации *S231N* и *R254K* обнаружены в 2 из 3 случаев.

В гене *NS5A* у пациента 1 выявлены 7 полиморфных вариантов, у пациентов 2 и 3 — 15 и 12 соответственно. Важно отметить, что мутации *K6R*, *S17T*, *L34V*, *K44R* определялись во всех 3 случаях, а мутации *T64S*, *V164A*, *V174T*, *L183V* — у 2 из 3 пациентов.

Высокий полиморфизм генов характерен для всех РНК-вирусов, в том числе для ВГС. Тем не менее не до конца изучен вопрос о часто встречающихся полиморфных вариантах, которые могут быть причиной как снижения чувствительности, так и снижения устойчивости к тем или иным препаратам. Важность анализа естественных полиморфных паттернов заключена в потенциальной роли последних как мутаций лекарственной устойчивости вируса. В связи с появлением новых препаратов и новых схем терапии нельзя исключать часто встречающиеся нуклеотидные замены, ранее не ассоциированные с резистентностью как мутации лекарственной устойчивости. Статистические данные по результатам терапии ПППД продолжают обновляться, и не исключено, что снижение или отсутствие ответа на существующие препараты может быть связано с мутациями, которые на сегодняшний день не ассоциированы с лекарственной устойчивостью, или с появлением новых мутаций.

Несмотря на то что софосбувир-содержащие схемы отличаются наличием высокого барьера к формированию генетической резистентности, продолжают регистрироваться случаи срыва терапии по причине мутаций лекарственной устойчивости в одном или нескольких регионах вируса. Пробле-

ма отсутствия рутинного метода анализа ВГС на резистентность к противовирусным препаратам не только усугубляет проблему выбора оптимальной схемы терапии, но и затрагивает фармакоэкономические аспекты в связи с вынужденным назначением других схем лечения после неуспешной терапии препаратами 1-й линии. Данные клинические случаи подчеркивают необходимость проведения теста на наличие лекарственной устойчивости к назначаемым препаратам как в условиях вирусологического прорыва и вирусологической неэффективности, так и до назначения лечения.

Уровень устойчивости к тому или иному противовирусному препарату складывается из нескольких факторов: генетический барьер устойчивости к препарату; тип нуклеотидной замены в геноме вируса; частота, с которой замена, связанная с устойчивостью, присутствует в популяции вируса; наличие комбинаций нуклеотидных замен, которые присутствуют в популяции вируса. Эти факторы могут значительно повысить устойчивость к некоторым методам лечения [26]. Высокая частота мутаций и скорость репликации РНК-содержащих вирусов лежат в основе генетического разнообразия вирусного пула, персистирующего в организме отдельного индивида. Поэтому мутации, в том числе связанные с лекарственной устойчивостью, могут самопроизвольно генерироваться у каждого пациента. Следовательно, в пуле близкородственных вариантов вируса, называемом квазивидом, могут существовать в виде небольшой популяции лекарственно-устойчивые варианты до начала лечения противовирусными препаратами [27].

Метод секвенирования по Сэнгеру позволяет отчетливо выявить мажорный вариант вируса (квазивид), который доминирует в вирусной популяции исследуемой клинической пробы, но не выявляет минорные геномы присутствующих в пробе резистентных к лекарственным препаратам квазивидов, составляющих в популяции менее 15% от общего вирусного пула, в то время как секвенирование следующего поколения позволяет идентифицировать с максимальной достоверностью минорные мутации от 1–2% в популяции, выявить частоту, с которой каждая мутация присутствовала в вирусной популяции, и определить возможность объединения в одном вирусном геноме нескольких мутаций. Это может влиять как на терапевтическую эффективность, так и на дальнейшую тактику лечения [28]. Тем не менее прямое секвенирование является более доступным и экономически целесообразным, особенно при работе с отдельными пациентами в популяции, где уровень лекарственной устойчивости вируса к противовирусным препаратам невысок.

Секвенирование генов вируса позволит не только получать данные о наличии мутаций резистентности, но и анализировать эпидемиологиче-

скую ситуацию в стране и за ее пределами с помощью определения генотипов и субгенотипов вируса и выполнения филогенетического анализа [29].

Заключение

Разработка унифицированного теста на определение лекарственной устойчивости ВГС к ПППД остается актуальной задачей решения вопросов как назначения терапии, так и смены последней при необходимости.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Zabala V., Tong M., Yu R., Ramirez T., Yalcin E.B., Balbo S., et al. Potential contributions of the tobacco nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) in the pathogenesis of steatohepatitis in a chronic plus binge rat model of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol*. 2015; 50(2): 118–31. <https://doi.org/10.1093/alcalk/agu083>
- Bertino G., Ardiri A., Proiti M., Rigano G., Frazzetto E., Demma S., et al. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World J. Hepatol*. 2016; 8(2): 92–106. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.92>
- Vogel W. Treatment of chronic hepatitis C patients not responding to combination therapy with ribavirin and interferon alpha — hype or hope? *Wien. Klin. Wochenschr*. 2004; 116(15–16): 508–10. <https://doi.org/10.1007/bf03217702>
- Strader D.B., Seeff L.B. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2012; 1(1): 6–11. <https://doi.org/10.1002/cld.1>
- Есметбетов К.И., Есметбетова Н.И. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С препаратами интерферона. *Клиническая медицина Казахстана*. 2015; (4): 21–34.
- Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J. Infect. Chemother*. 2006; 12(5): 227–32. <https://doi.org/10.1007/s10156-006-0460-0>
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Гейвандова Н.И., Зубкин М.Л. и др. Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(6): 52–62.
- Hijikata M., Kato N., Ootsuyama Y., Nakagawa M., Shimotohno K. Gene-mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by *in vitro* processing analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88(13): 5547–51. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5547>
- Lin C., Lindenbach B.D., Pragai B.M., Mccourt D.W., Rice C.M. Processing in the hepatitis C virus E2-NS2 region: identification of p7 and 2 distinct e2-specific products with different C termini. *J. Virol*. 1994; 68(8): 5063–73. <https://doi.org/10.1128/jvi.68.8.5063-5073.1994>
- Aghemo A., De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013; 58(1): 428–38. <https://doi.org/10.1002/hep.26371>
- Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D., Hanzelka B., Müh U., Welker M., et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. 2007; 132(5): 1767–77. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.037>
- Lin C., Kwong A.D., Perni R.B. Discovery and development of VX950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3.4A serine protease. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2006; 6(1): 3–16. <https://doi.org/10.2174/187152606776056706>
- Блохина Н.П., Малышев Н.А., Нурмухаметова Е.А. Лечение гепатита С: настоящее и будущее. *Туберкулез и значимые инфекции*. 2013; (1): 73–8.
- Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Филатова А.Л. Софосбувир-содержащие схемы противовирусной терапии хронического гепатита С, актуальные в Российской Федерации в 2018 г. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27(2): 10–7.
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J. Hepatol*. 2018; 69(2): 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
- Vermehren J., Susser S., Dietz J., Von Hahn T., Petersen J., et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *Hepatology*. 2016; 64(2): 188.
- Кичатова В.С., Кюрегян К.К. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019; 8(2): 64–71. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12009>
- Feld J.J. Resistance testing: Interpretation and incorporation into HCV treatment algorithms. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2017; 9(5): 115–20. <https://doi.org/10.1002/cld.631>
- Валутите Д.Э. Апробация молекулярно-генетического метода выявления мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С. В кн.: *Сборник тезисов VIII международного молодежного медицинского конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения»*. СПб.; 2019: 180.
- Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S.C., et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368(20): 1878–87. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1214853>
- European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J. Hepatol*. 2017; 66(1): 153–94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
- Nitta S., Asahina Y., Matsuda M., Yamada N., Sugiyama R., Masaki T., et al. Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and susceptibility to antiviral reagents. *Sci. Rep*. 2016; 6: 34652. <https://doi.org/10.1038/srep34652>
- Lemm J.A., O'Boyle D., Liu M., Nower P.T., Colonna R., Deshpande M.S., et al. Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *J. Virol*. 2010; 84(1): 482–91. <https://doi.org/10.1128/jvi.01360-09>
- Charlton M., Gane E., Manns M.P., Brown R.S., Curry M.P., Kwo P.Y., et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015; 148(1): 108–17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.001>
- Wang Y., Rao H.Y., Xie X.W., Wei L. Direct-acting antiviral agents resistance-associated polymorphisms in Chinese treatment-naïve patients infected with genotype 1b hepatitis C virus. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2015; 128(19): 2625–31. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.166038>
- Amer F., Yousif M.M., Hammad N.M., Garcia-Cehic D., Gregori J., Rando-Segura A., et al. Deep-sequencing study of HCV G4a resistance-associated substitutions in Egyptian patients failing DAA treatment. *Infect. Drug Resist*. 2019; 12: 2799–807. <https://doi.org/10.2147/idr.s214735>
- Bellocchi M.C., Aragri M., Carioti L., Fabeni L., Pipitone R.M., Brancaccio G., et al. NS5A gene analysis by next generation sequencing in HCV nosocomial transmission clusters of HCV genotype 1b infected patients. *Cells*. 2019; 8(7): 666. <https://doi.org/10.3390/cells8070666>
- Georg von Massow G., Garcia-Cehic D., Gregori J., Rodriguez-Frias F., Macià M.D., Escarda A., et al. Whole-genome characterization and resistance-associated substitutions in a new HCV genotype 1 subtype. *Infect. Drug Resist*. 2019; 12: 947–55. <https://doi.org/10.2147/idr.s195441>

29. Семенов А.В., Останкова Ю.В., Герасимова В.В., Бичурина М.А., Козлов А.В., Мукомолов С.Л. и др. Молекулярно-эпидемиологические особенности изолятов вируса гепатита с из разных регионов Республики Саха (Якутия). *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(4): 359–72.

REFERENCES

1. Zabala V., Tong M., Yu R., Ramirez T., Yalcin E.B., Balbo S., et al. Potential contributions of the tobacco nicotine-derived nitrosamine ketone (NNK) in the pathogenesis of steatohepatitis in a chronic plus binge rat model of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol*. 2015; 50(2): 118–31. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agu083>
2. Bertino G., Ardiri A., Proiti M., Rigano G., Frazzetto E., Demma S., et al. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World J. Hepatol*. 2016; 8(2): 92–106. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.92>
3. Vogel W. Treatment of chronic hepatitis C patients not responding to combination therapy with ribavirin and interferon alpha — hype or hope? *Wien. Klin. Wochenschr*. 2004; 116(15–16): 508–10. <https://doi.org/10.1007/bf03217702>
4. Strader D.B., Seeff L.B. A brief history of the treatment of viral hepatitis C. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2012; 1(1): 6–11. <https://doi.org/10.1002/cld.1>
5. Esmembetov K.I., Esmembetova N.I. Antiviral therapy of liver cirrhosis due to chronic hepatitis C with interferon. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. 2015; (4): 21–34. (in Russian)
6. Koike K. Antiviral treatment of hepatitis C: present status and future prospects. *J. Infect. Chemother*. 2006; 12(5): 227–32. <https://doi.org/10.1007/s10156-006-0460-0>
7. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Geyvandova N.I., Zubkin M.L., et al. The modern options of chronic hepatitis C antiviral therapy with daclatasvir: results of named patient program. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017; 27(6): 52–62. (in Russian)
8. Hijikata M., Kato N., Ootsuyama Y., Nakagawa M., Shimotohno K. Gene-mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by *in vitro* processing analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991; 88(13): 5547–51. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.13.5547>
9. Lin C., Lindenbach B.D., Pragai B.M., Mccourt D.W., Rice C.M. Processing in the hepatitis C virus E2-NS2 region: identification of p7 and 2 distinct e2-specific products with different C termini. *J. Virol*. 1994; 68(8): 5063–73. <https://doi.org/10.1128/jvi.68.8.5063-5073.1994>
10. Aghemo A., De Francesco R. New horizons in hepatitis C antiviral therapy with direct-acting antivirals. *Hepatology*. 2013; 58(1): 428–38. <https://doi.org/10.1002/hep.26371>
11. Sarrazin C., Kieffer T.L., Bartels D., Hanzelka B., Müh U., Welker M., et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. 2007; 132(5): 1767–77. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.02.037>
12. Lin C., Kwong A.D., Perni R.B. Discovery and development of VX950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3A serine protease. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2006; 6(1): 3–16. <https://doi.org/10.2174/187152606776056706>
13. Blokhina N.P., Malyshev N.A., Nurmukhametova E.A. Hepatitis C treatment: state-of-the-art and prospection. *Tuberkulez i znachimye infektsii*. 2013; (1): 73–8. (in Russian)
14. Burnevich E.Z., Nikulkina E.N., Filatova A.L. Sofosbuvir-based antiviral regimens for chronic hepatitis C in Russia. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27(2): 10–7. (in Russian)
15. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J. Hepatol*. 2018; 69(2): 461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
16. Vermehren J., Susser S., Dietz J., Von Hahn T., Petersen J., et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *Hepatology*. 2016; 64(2): 188.
17. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K. Modern view on resistance to direct antiviral drugs in the treatment of viral hepatitis C: analytical review. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2019; 8(2): 64–71. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12009> (in Russian)
18. Feld J.J. Resistance testing: Interpretation and incorporation into HCV treatment algorithms. *Clin. Liver Dis. (Hoboken)*. 2017; 9(5): 115–20. <https://doi.org/10.1002/cld.631>
19. Valutite D.E. Testing the molecular genetic method for detecting mutations in the drug resistance of hepatitis C virus. In: *Collection of Abstracts of the VIII International Youth Medical Congress «St. Petersburg Scientific Readings» [Sbornik tezisov VIII mezhdunarodnogo molodezhnogo meditsinskogo kongressa «Sankt-Peterburgskie nauchnye chteniya»]*. St. Petersburg; 2019: 180. (in Russian)
20. Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S.C., et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368(20): 1878–87. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1214853>
21. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J. Hepatol*. 2017; 66(1): 153–94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>
22. Nitta S., Asahina Y., Matsuda M., Yamada N., Sugiyama R., Masaki T., et al. Effects of resistance-associated NS5A mutations in hepatitis C virus on viral production and susceptibility to antiviral reagents. *Sci. Rep*. 2016; 6: 34652. <https://doi.org/10.1038/srep34652>
23. Lemm J.A., O'Boyle D., Liu M., Nower P.T., Colonna R., Deshpande M.S., et al. Identification of hepatitis C virus NS5A inhibitors. *J. Virol*. 2010; 84(1): 482–91. <https://doi.org/10.1128/jvi.01360-09>
24. Charlton M., Gane E., Manns M.P., Brown R.S., Curry M.P., Kwo P.Y., et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2015; 148(1): 108–17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.001>
25. Wang Y., Rao H.Y., Xie X.W., Wei L. Direct-acting antiviral agents resistance-associated polymorphisms in Chinese treatment-naïve patients infected with genotype 1b hepatitis C virus. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2015; 128(19): 2625–31. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.166038>
26. Amer F., Yousif M.M., Hammad N.M., Garcia-Cehic D., Gregori J., Rando-Segura A., et al. Deep-sequencing study of HCV G4a resistance-associated substitutions in Egyptian patients failing DAA treatment. *Infect. Drug Resist*. 2019; 12: 2799–807. <https://doi.org/10.2147/idr.s214735>
27. Bellocchi M.C., Aragri M., Carioti L., Fabeni L., Pipitone R.M., Brancaccio G., et al. NS5A gene analysis by next generation sequencing in HCV nosocomial transmission clusters of HCV genotype 1b infected patients. *Cells*. 2019; 8(7): 666. <https://doi.org/10.3390/cells8070666>
28. Georg von Massow G., Garcia-Cehic D., Gregori J., Rodriguez-Frias F., Macià M.D., Escarda A., et al. Whole-genome characterization and resistance-associated substitutions in a new HCV genotype 1 subtype. *Infect. Drug Resist*. 2019; 12: 947–55. <https://doi.org/10.2147/idr.s195441>
29. Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Gerasimova V.V., Bichurina M.A., Kozlov A.V., Mukomolov S.L., et al. Molecular and epidemiological features of hepatitis C virus isolates from different regions of the Republic of Sakha (Yakutia). *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5(4): 359–72. (in Russian)

Информация об авторах

Валутите Диана Эдуардовна[✉] — врач клинической лабораторной диагностики отделения ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, dianaavalutite008@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>

Семенов Александр Владимирович — д.б.н., зав. лаб. иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции, зам. директора по инновационной работе НИИЭМ им. Пастера; доцент каф. иммунологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; доцент каф. клинической лабораторной диагностики СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

Останкова Юлия Владимировна — к.б.н., с.н.с. лаб. молекулярной иммунологии НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Козлов Константин Вадимович — д.м.н., доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ВМА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4398-7525>

Борисов Александр Геннадьевич — к.м.н., в.н.с. лаб. молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия; доц. каф. инфекционных болезней КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>

Назаров Владимир Дмитриевич — к.м.н., н.с. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Тотолян Арег Артёмович — д.м.н., проф., акад. РАН, зав. лаб. молекулярной иммунологии, директор НИИЭМ им. Пастера; зав. каф. иммунологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 27.05.2020;
принята к публикации 28.10.2020; опубликована 25.02.2021.

Information about the authors

Diana E. Valutite[✉] — doctor of clinical laboratory diagnostics, Department for diagnosing HIV infection and AIDS-related diseases, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, dianaavalutite008@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0931-102X>

Aleksandr V. Semenov — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of virology and immunology of HIV, Deputy director for innovation, St. Petersburg Pasteur Institute; Assoc. Prof., Department of immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Assoc. Prof., Department of clinical laboratory diagnostics, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

Yulia V. Ostankova — PhD (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Konstantin V. Kozlov — D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of infectious diseases (with a course of medical parasitology and tropical diseases), S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4398-7525>

Aleksandr G. Borisov — PhD (Med.), leading researcher, Laboratory of molecular cell physiology and pathology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russia; Assoc. Prof., Department of infectious diseases, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>

Vladimir D. Nazarov — PhD (Med.), research fellow, Laboratory of autoimmune diagnostics, Center for molecular medicine, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Areg A. Totolian — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Head, Laboratory of molecular immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Head, Department of immunology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was submitted 27.05.2020;
accepted for publication 28.10.2020; published 25.02.2021.