



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**4 (66) 2024**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАЖИДОВ  
Б.З. АБДУСАМАТОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
М.Р. МИРЗОЕВА  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Ш.Т. САЛИМОВ  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**4 (66)**

**2024**

*апрель*

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.03.2024, Accepted: 10.04.2024, Published: 15.04.2024

УДК 616.36 - 002.14 : 575.21 - 07

## ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ВГС

Казакова Е.И. <https://orcid.org/0000-0003-1265-7299>  
Ибадуллаева Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>  
Мусабаев Э.И. E-mail: [drmusabaev1956@gmail.com](mailto:drmusabaev1956@gmail.com)

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Узбекистан, Ташкент, ул. Янгишахар, 7А. Телефон: (998-71) 231-18-52. E-mail: rivuzb@gmail.com

### ✓ Резюме

Вирусный гепатит С является важной проблемой современного здравоохранения, с высоким уровнем смертности от осложнений таких как цирроз и первичный рак печени. Появление препаратов прямого противовирусного действия позволяет полностью вылечить заболевание. Улучшение доступа к бесплатному тестированию и лечению ВГС в рамках программы элиминации выявило, что на фоне массового лечения появление резистентных штаммов ВГС. Исследование данной проблемы является ключевым компонентом к полной элиминации данного заболевания.

Ключевые слова: вирус гепатита С, штамм, секвенирование, мутация, резистентность, чувствительность.

## HCV REZISTENT SHTAMMLARINING MOLEKULAR-GENETIK TADQIQOTLARI BO‘YICHA ILK NATIJALAR

Kazakova E.I. <https://orcid.org/0000-0003-1265-7299>  
Ibadullaeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>  
Musabaev E.I.E-mail: [drmusabaev1956@gmail.com](mailto:drmusabaev1956@gmail.com)

Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazining Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti, O‘zbekiston, Toshkent, Yangishahar ko‘chasi, 7A. Telefon: (998-71) 231-18-52. E-mail: rivuzb@gmail.com

### ✓ Rezyume

Virusli gepatit C jamoat salomatligi va sog‘liqni saqlashning muhim muammosi bo‘lib, sirroz va birlamchi jigar saratoni kabi asoratlaridan o‘lim darajasi yuqori. Bevosita virusga qarshi dorilarning paydo bo‘lishi kasallikni to‘liq davolash imkonini beradi. Virusli gepatitlarni eliminatsiya dasturi doirasida HCVni bepul tekshirish va davolash imkoniyatining yaxshilanishi, ommaviy davolash jarayonida HCVning rezistent shtammlari paydo bo‘lishini ko‘rsatdi. Ushbu muammoni o‘rganish ushbu kasallikni to‘liq bartaraf etishning asosiy komponentidir.

Kalit so‘zlar: gepatit C virusi, shtamm, sikvenslash, mutatsiya, rezistentlik, sezuvchanlik.

## FIRST RESULTS OF MOLECULAR GENETIC RESEARCH OF RESISTANT HCV STRAINS

Kazakova E.I. <https://orcid.org/0000-0003-1265-7299>  
Ibadullaeva N.S. <https://orcid.org/0000-0001-8334-2548>  
Musabaev E.I.E-mail: [drmusabaev1956@gmail.com](mailto:drmusabaev1956@gmail.com)

The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific and practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Uzbekistan, Tashkent, 7A Yangishahar str., Telefon: (998-71) 231-18-52. E-mail: rivuzb@gmail.com

## ✓ *Resume*

*Viral hepatitis C is an important problem in modern health care, with a high mortality rate from complications such as cirrhosis and primary liver cancer. The use of direct antiviral drugs can completely cure the disease. Improved access to free HCV testing and treatment as part of the elimination program shows that resistant strains of HCV are emerging. Research into this problem is a key component to the complete elimination of this disease.*

*Key words: hepatitis C virus, strain, sequencing, mutation, resistance, sensitivity.*

## Актуальность

Во всем мире хроническим гепатитом С страдают примерно 58 миллионов человек, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. Хроническим гепатитом С страдают примерно 3,2 миллиона детей и подростков. По оценкам ВОЗ, в 2019 г. от гепатита С умерли приблизительно 290 000 человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени). Противовирусные препараты прямого действия (ПППД) позволяют полностью излечивать гепатит С в более чем 95% случаев, однако уровень доступа к диагностике и лечению остается низким [1]. В Республике Узбекистан с 2022 года реализуется Программа по элиминации вирусного гепатита С, в связи с чем большое количество пациентов получили доступ к бесплатному тестированию и лечению препаратами прямого противовирусного действия. Однако, в ряде случаев наблюдается появление лекарственно устойчивых штаммов HCV, что требует разработки методов изучения данного явления. Следует отметить, что во всем мире отсутствуют диагностические либо исследовательские наборы для изучения лекарственно устойчивых штаммов HCV.

**Целью** нашего исследования явилось изучение молекулярно-генетических характеристик резистентных штаммов HCV на основе in-house метода.

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили 11 образцов плазмы крови от пациентов с подтвержденным диагнозом вирусный гепатит С и опытом приема противовирусной терапии в анамнезе. Экстракция РНК HCV производилась при помощи набора Viral RNA mini kit Qiagen (Германия) согласно инструкции производителя. Первый и второй раунд ПЦР проводился при помощи Prime Script kit TAKARA (Япония) и набора собственных праймеров для генов NS3a/4, NS5A, NS5B. Электрофорез проводился по стандартной методике с применением 1% геля. Секвенирование проводилось при помощи Barcoding kit Nanopore (Великобритания) согласно инструкции производителя на приборе Mk1C Oxford Nanopore (Великобритания). Сборка консенсуса производилась при помощи программы Epi2me инструментом Custom Alignment.

## Результаты и обсуждение

Проведен ряд экспериментальных постановок с разработанными наборами праймеров и нанопоровое секвенирование полученных ампликонов. Следует отметить, что все образцы HCV были представлены генотипом 1b, в связи с чем, разработка набора праймеров велась именно для этого генотипа. В результате для 4х образцов из 11 были получены нуклеотидные последовательности удовлетворительного качества для проведения дальнейшего анализа.

При оценке резистентности онлайн инструментом Geno2Pheno был выявлен ряд мутаций, влияющих на чувствительность к препаратам прямого противовирусного действия. Так, мутация 170I/170M встречалась во всех 4 случаях. Данная мутация может влиять на чувствительность к семипревиру, теллапревиру, воксилапревиру и боцепревиру [2, 3]. 93H выявлена у троих пациентов и описана в литературе [4, 5, 6] как самая большая мутация, вызывающая стойкую резистентность к даклтасвиру, эльбасвиру, ледипасвиру, омбитасвиру и велпатасвиру. Также в двух случаях встречались мутации 368F/451I/451T, которые могут влиять на чувствительность к дасабувиру [7]. В одном образце была выявлена 159F, связанная с понижением чувствительности к софосбувиру [8, 9] и 31V, связанная со снижением чувствительности к даклтасвиру [10].

Так же было выявлено большое количество мутаций, которые не влияют на лекарственную устойчивость ВГС, однако могут изменять молекулярно-генетические характеристики вируса, а

также влиять на его фитнес и другие параметры. Этот вопрос требует дальнейшего глубокого анализа.

### Заключение

В данном исследовании описаны самые первые результаты работы с резистентными штаммами ВГС. В трех случаях была выявлена мутация 93Н, которая связана со стойкой резистентностью к даклтасвиру, эльбасвиру, ледипасвиру, омбитасвиру и велпатасвиру. Необходимо продолжение исследований в данном направлении для изучения молекулярно-генетических характеристик резистентных штаммов HCV.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
2. Süsser S, Welsch C, Wang Y, Zettler M, Domingues FS, Karey U, Hughes E, Ralston R, Tong X, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients // *Hepatology.*, 50(6):1709-18, 2009.
3. Lenz O, Verbinen T, Lin TI, Vijgen L, Cummings MD, Lindberg J, Berke JM, Dehertogh P, Fransen E, Scholliers A, Vermeiren K, Ivens T, Raboisson P, Edlund M, Storm S, Vrang L, de Kock H, Fanning GC, Simmen KA. In vitro resistance profile of the hepatitis C virus NS3/4A protease inhibitor TMC435// *Antimicrob Agents Chemother.*, 54(5):1878-87, 2010
4. Murakami E, Imamura M, Hayes CN, Abe H, Hiraga N, Honda Y, Ono A, Kosaka K, Kawaoka T, Tsuge M, Aikata H, Takahashi S, Miki D, Ochi H, Matsui H, Kanai A, Inaba T, McPhee F, Chayama K. Ultradeep sequencing study of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients treated with daclatasvir, peginterferon, and ribavirin//*Antimicrob Agents Chemother.*, 58(4):2105-112, 2014
5. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, Romero-Gomez M, Zarski JP, Agarwal K, Buggisch P, Foster GR, Bräu N, Buti M, Jacobson IM, Subramanian GM, Ding X, Mo H, Yang JC, Pang PS, Symonds WT, McHutchison JG, Muir AJ, Mangia A, Marcellin P; ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection// *N Engl J Med.*, 370(20):1889-98, 2014
6. Kieffer TL, De Meyer S, Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges A, Dierynck I, Spanks J, Dorrian J, Jiang M, Adiwijaya B, Ghys A, Beumont M, Kauffman RS, Adda N, Jacobson IM, Sherman KE, Zeuzem S, Kwong AD, Picchio G. Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naïve and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials//*PLoS One.*, 7(4):e34372, 2012
7. Kati W, Koev G, Irvin M, Beyers J, Liu Y, Krishnan P, Reisch T, Mondal R, Wagner R, Molla A, Maring C, Collins C. In vitro activity and resistance profile of dasabuvir, a nonnucleoside hepatitis C virus polymerase inhibitor// *Antimicrob Agents Chemother.*, 59(3):1505-11, 2015
8. Donaldson EF, Harrington PR, O'Rear JJ, Naeger LK. Clinical evidence and bioinformatics characterization of potential hepatitis C virus resistance pathways for sofosbuvir// *Hepatology.*, 61(1):56-65, 2015
9. Svarovskaia ES, Dvory-Sobol H, Parkin N, Hebner C, Gontcharova V, Martin R, Ouyang W, Han B, Xu S, Ku K, Chiu S, Gane E, Jacobson IM, Nelson DR, Lawitz E, Wyles DL, Bekele N, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Miller MD, Mo H. Infrequent development of resistance in genotype 1-6 hepatitis C virus-infected subjects treated with sofosbuvir in phase 2 and 3 clinical trials// *Clin Infect Dis.*, 59(12):1666-74, 2014
10. Sorbo et al., Drug Resistance Update 2018// EASL guidelines 2018

Поступила 20.03.2024