



СТРУКТУРА ГЕНОТИПОВ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В NS5A УЧАСТКЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В 2018-2024 ГГ. В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гасич Е.Л., Коско А.Д.

Цель исследования - провести анализ генетического разнообразия ВГС в 2018-2024 гг., а также установить распространённость клинически значимых полиморфизмов к ингибиторам NS5A белка у ВГС-инфицированных пациентов в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В исследование было включено 736 образцов ВГС, полученных с января 2018 по июнь 2024 года. Амплификацию участков генома Core/E1 и NS5A проводили методом «гнездовой» in house ПЦР. Секвенирование осуществляли на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (Applied Biosystems, США). Анализ нуклеотидных последовательностей проводили с использованием программных продуктов Sequencing Analysis Software v.5.1.1, BioEdit v7.0.9.0. Определение генотипов/подгенотипов ВГС и поиск генетически близких референсных последовательностей, полученных из международной базы данных GenBank (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), осуществлялось методами филогенетического анализа. Филогенетические деревья строились с применением алгоритма ML (maximum likelihood) в программе PHYLIP (Phylogenetic maximum likelihood), с моделью замены нуклеотидов GTR. Мутации устойчивости анализировали с помощью on line программы <https://hcv.geno2pheno.org/>.

Результаты и обсуждение. Результаты филогенетического анализа последовательностей представлены на рисунке 1. Установлено, что доминирующими генотипами в период 2018-2024 гг. являлся 3, представленный субтипом 3a – 47,3% (n=346) и 1, представленный субтипами 1a – 15,7% (n=115) и 1b – 29,6% (n=217). Выявлены субтипы 4d – 1,8% (n=13), 2a – 1,1% (n=8), 2c – 0,8% (n=6), 2k – 0,3% (n=2). Впервые в стране был выявлен субтип ВГС 1c и у одного пациента ВГС 2b. В ходе исследования было установлено 2,9% (n=21) образцов, принадлежащих к рекомбинантной форме ВГС RF2k/1b.

Рисунок 1. Генотипическая структура ВГС в 2018-2024 гг

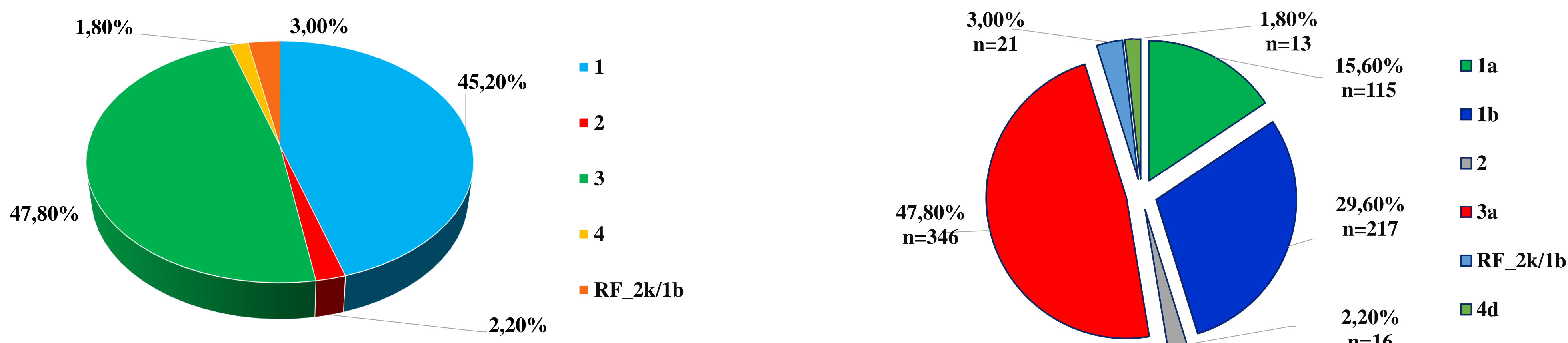
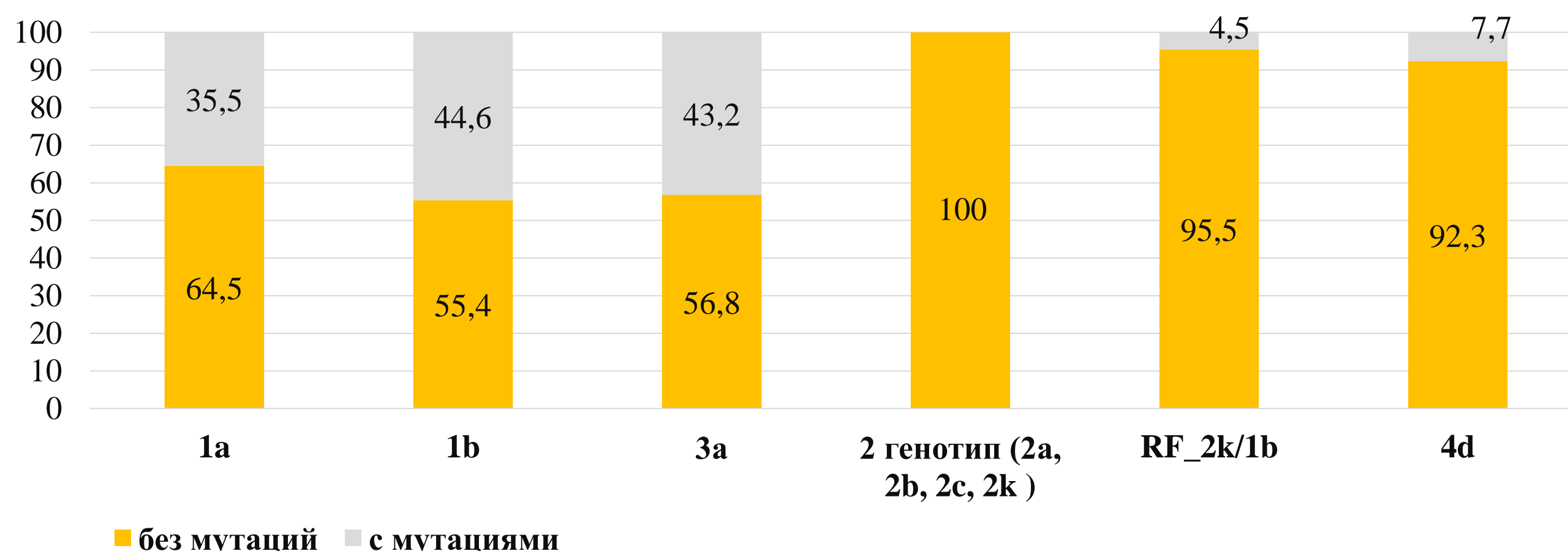


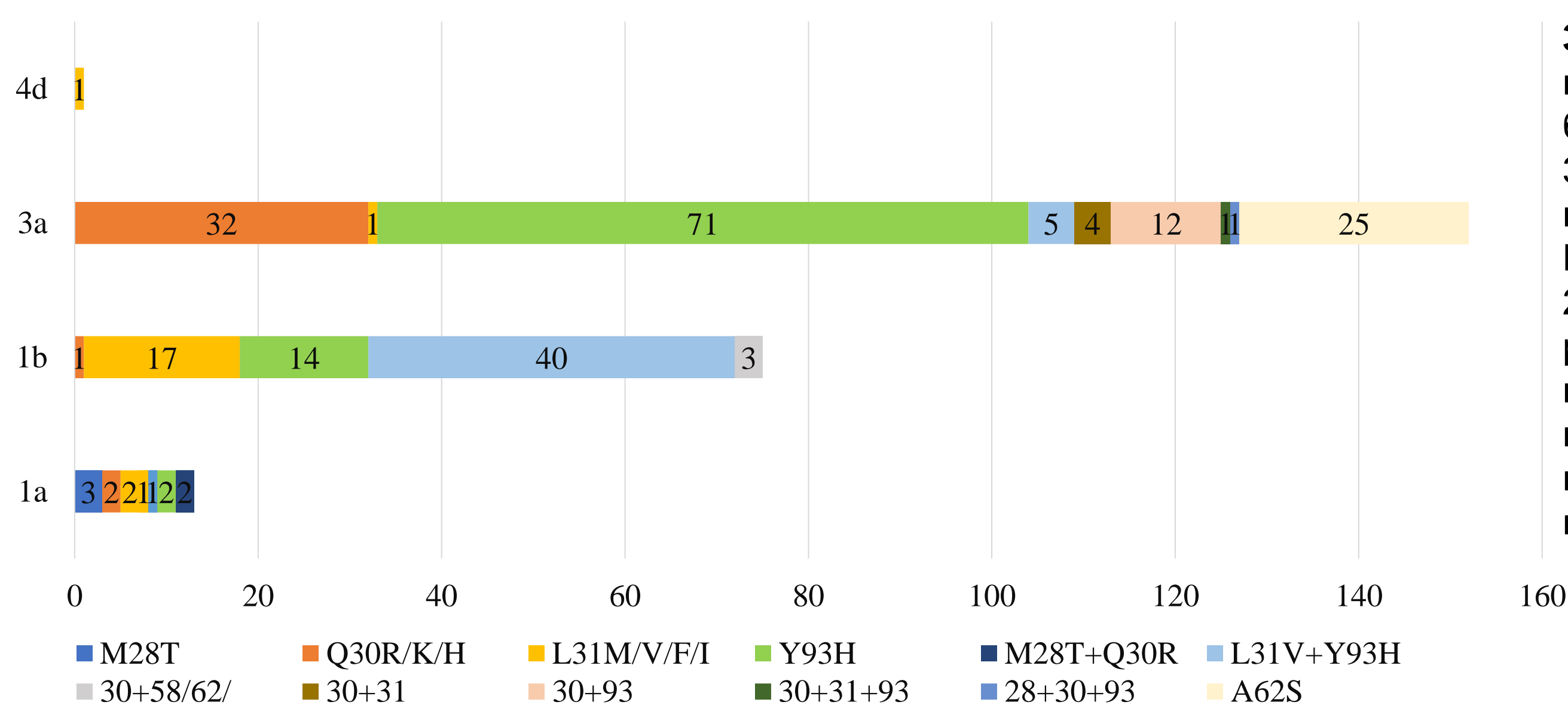
Рисунок 2. Частота встречаемости лекарственно значимых мутаций (n=736) в исследуемых образцах (2018-2024), процент



В 35,5 % случаев ВГС-1a, 44,6% - ВГС-1b и 43,2% - ВГС-3a были обнаружены аминокислотные полиморфизмы, которые ассоциируются с клинически значимой устойчивостью к ингибиторам NS5A (рисунок 2). Спектр данных полиморфизмов представлен на рисунке 3.

Распространение мутаций, приводящих к неэффективности терапии ингибиторами неструктурного белка NS5A, указывает на необходимость исследования профиля резистентности ВГС до назначения терапии для выбора эффективных препаратов на основе ингибиторов NS5A и достижения устойчивого вирусологического ответа.

Рисунок 3. Спектр и распространенность лекарственно значимых мутаций (n=736) в исследуемых образцах (2018-2024), абс.



Заключение. Проведенное исследование с применением современных молекулярно-биологических методов отражает доминирование 1 и 3 генотипов ВГС и дополняет представление о циркулирующих генетических вариантах ВГС в Республике Беларусь на территории страны в 2018-2024 гг. Полученные данные о частоте мутаций резистентности свидетельствуют в пользу целесообразности предварительного исследования профиля резистентности ВГС-1a, ВГС-1b и ВГС-3a перед назначением терапии для предотвращения выбора заведомо неэффективного препарата.