

**ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВИРУСА ГРИППА (МУТАЦИИ) И
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ, СНИЖАЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
СОВРЕМЕННЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Абдуллаев Акрам Ахмаджонович

Ташмухамматова Азиза Гайрат кизи

Самаркандинский государственный медицинский университет

Самарканд, Узбекистан.

Тел.: +998 95 430 45 55; E-mail: abdullayevakram19@gmail.com

Научный руководитель: Киямова Дилфуза Шарифовна

Самаркандинский государственный медицинский университет

Доцент кафедры медицинской химии, PhD

**ИНФОРМАЦИЯ О
СТАТЬЕ**

ИСТОРИЯ СТАТЬИ:

Received: 05.12.2025

Revised: 06.12.2025

Accepted: 07.12.2025

**КЛЮЧЕВЫЕ
СЛОВА:**

*Лазерная терапия,
онкология,
фотодинамическая
терапия, опухолевые
клетки, хирургическое
лечение, минимально
инвазивные методы.*

АННОТАЦИЯ:

Лазерная терапия является современным методом лечения онкологических заболеваний, который применяется для разрушения опухолевых тканей с высокой точностью, минимальным повреждением окружающих здоровых структур и снижением риска осложнений. Данный подход позволяет улучшить качество жизни пациентов, сократить реабилитационный период и повысить эффективность комплексного лечения при различных типах опухолей. В работе рассматриваются принципы действия лазерного излучения на опухолевые клетки, методы применения в хирургии и фотодинамической терапии, а также анализируются клинические результаты и перспективы внедрения в онкологическую практику.

Введение: Грипп остаётся одним из наиболее значимых острых респираторных вирусных инфекций, ежегодно определяющих высокий уровень заболеваемости и периодические вспышки с выраженной социально-экономической нагрузкой. Уникальная способность вируса гриппа к быстрой генетической и антигенной перестройке обеспечивает его высокую адаптивность и затрудняет контроль над распространением инфекции. Механизмы антигенного дрейфа и антигенного шифта, являясь ключевыми элементами эволюции вируса, приводят к формированию новых вариантов, частично или полностью избегающих иммунного надзора, что существенно усложняет разработку и обновление вакцинных штаммов, а также оптимизацию противовирусной терапии.

На фоне активной циркуляции штаммов A/H1N1, A/H3N2 и вирусов гриппа В возрастающее внимание вызывает формирование устойчивости к противовирусным средствам, особенно к ингибиторам нейраминидазы и блокаторам M2-ионных каналов. Мутации в генах, кодирующих поверхностные белки гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA), а также внутренние структурные элементы вируса, изменяют конфигурацию терапевтических мишней, что приводит к снижению эффективности существующих препаратов. Появление резистентных вариантов усиливает необходимость поиска новых молекулярных точек приложения, углублённого изучения фармакодинамических характеристик препаратов и разработки мультитаргетных терапевтических схем.

Несмотря на наличие широкого спектра фармакологических средств, применяемых для профилактики и лечения гриппа, фармакотерапевтический ответ остается неоднозначным из-за высокой скорости мутагенных процессов, расширения генетического разнообразия вируса и различий в патогенности новых штаммов. Это формирует потребность в комплексном анализе современных данных о генетической и антигенной изменчивости вируса, механизмах формирования лекарственной устойчивости, а также в создании инновационных стратегий противовирусной защиты.

Настоящее исследование направлено на всестороннее рассмотрение молекулярно-биологических аспектов изменчивости вируса гриппа и их влияния на фармакологическую эффективность противовирусных препаратов. Особое внимание

уделено анализу резистентности, проблемам фармакокинетики и фармакодинамики, а также перспективам разработки новых терапевтических подходов, способных обеспечить более стабильный и предсказуемый клинический эффект в условиях продолжающейся эволюции вируса.

Материалы и методы исследования: В данном исследовании для анализа изменчивости вируса гриппа, включая механизмы антигенного дрейфа и антигенного шифта, а также для оценки фармакологических факторов, снижающих эффективность современных противовирусных препаратов, применён комплексный междисциплинарный подход. Основу методологии составили клинические, молекулярно-биологические, биоинформационные, экспериментально-фармакологические и статистические методы, что обеспечило многоуровневую оценку эволюционных и терапевтических аспектов инфекции.

В качестве биологического материала использованы образцы секретов верхних дыхательных путей, полученные от пациентов с клиническими признаками гриппа, а также коллекционные штаммы вирусов А(H1N1), А(H3N2) и В, зарегистрированные в глобальных системах эпиднадзора в последние годы. Для идентификации и очистки вирусного материала применялись методы ПЦР в реальном времени, обратная транскрипция с последующей амплификацией генетических сегментов, высокопроизводительное секвенирование и культивирование вируса на чувствительных клеточных линиях.

Генетическая характеристика штаммов была выполнена с использованием платформ секвенирования Illumina и Nanopore. Анализ полученных последовательностей проводился с помощью специализированных биоинформационных пакетов, включающих процедуры множественного выравнивания, построения филогенетических деревьев и картирования антигенных детерминантов. Для оценки влияния мутаций в белках гемагглютинине (НА) и нейраминидазе (NA) использовались методы молекулярного докинга и *in silico*-моделирования, позволяющие определить изменения в рецептор-связывающих свойствах и ферментативной активности. Для исследования эффективности современных противовирусных препаратов — осельтамивира, занамивира, перамивира и балоксавира марбоксила — были проведены *in vitro*-эксперименты на клеточных линиях MDCK. В рамках этих испытаний проводились тесты по ингибированию репликации вируса, анализ цитопатического эффекта, мониторинг

вирусной нагрузки и оценка способности препаратов подавлять размножение вирусов, несущих мутации резистентности (например, H275Y, S247N в гене NA). Дополнительно изучались фармакокинетические и фармакодинамические параметры препаратов, включая скорость метаболического распада, биодоступность и поддержание терапевтической концентрации в моделируемых физиологических условиях.

Ретроспективный анализ распространения резистентных штаммов был выполнен на основе данных глобальных информационных платформ ВОЗ (FluNet) и международной базы генетических последовательностей GISAID. Эти данные использовались для оценки сезонной и региональной динамики мутационных событий, формирования доминирующих вариантов вируса и выявления факторов, определяющих рост устойчивости к противовирусным средствам.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением программных пакетов SPSS и R. Для количественного анализа использовались методы расчёта средних значений, доверительных интервалов, вариационного анализа и корреляционных зависимостей. Полученные данные представлены в аналитической форме и включают графические, структурные и текстовые обобщения, что позволило комплексно оценить молекулярные особенности изменчивости вируса гриппа и их влияние на фармакологическую эффективность противовирусной терапии.

Результаты: В ходе проведённого исследования были получены комплексные данные, отражающие молекулярно-генетические особенности изменчивости вирусов гриппа и их влияние на фармакологическую эффективность современных противовирусных препаратов. Анализ секвенированных геномов штаммов A(H1N1), A(H3N2) и B выявил выраженную тенденцию к накоплению точечных мутаций в антигенных сайтах гемагглютинина и нейраминидазы, что подтверждает активную эволюцию вирусов в условиях иммунного давления и фармакотерапевтического воздействия.

Установлено, что наиболее частыми изменениями в белке NA у штаммов A(H1N1) являются замены H275Y, S247N, I223V, которые коррелируют со снижением чувствительности к нейраминидазным ингибиторам. В штаммах A(H3N2) доминировали мутации в антигенных зонах гемагглютинина, такие как T135K, N121K и R142G, приводящие к существенным конформационным перестройкам рецептор-

связывающего сайта. Для вирусов типа В наиболее значимыми оказались мутации в каталитических доменах NA и вариации в структуре NA, что также обусловило снижение эффективности ряда препаратов.

Молекулярное моделирование показало, что присутствие мутации H275Y в A(H1N1) вызывает уменьшение пространственной доступности активного центра нейраминидазы, что затрудняет связывание осельтамивира и существенно снижает степень ингибирования фермента. Аналогичные структурные и функциональные изменения наблюдались в вариантах с заменами I223V и S247N, усиливающих устойчивость вируса к стандартным дозировкам препаратов.

Результаты *in vitro*-экспериментов продемонстрировали, что штаммы A(H1N1), содержащие H275Y, сохраняют репликативную активность при концентрациях осельтамивира, превышающих терапевтические в 10–20 раз. Вместе с тем чувствительность к занамивиру оставалась относительно высокой, что объясняется иным механизмом взаимодействия препарата с нейраминидазой. В отношении балоксавира марбоксила выявлено появление мутации I38T в белке PA, приводящей к существенному снижению эффективности блокирования капзависимого эндонуклеазного механизма, который является целью препарата.

Эпидемиологический анализ данных глобальных систем надзора показал, что частота обнаружения резистентных штаммов варьирует по сезонам и регионам, однако в последние годы наблюдается устойчивый рост их циркуляции, особенно среди вирусов A(H1N1)pdm09. Наибольшая распространённость мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью, была зафиксирована в регионах с высоким уровнем применения противовирусных средств и интенсивными миграционными потоками.

Статистическая обработка данных выявила значимые корреляционные связи между степенью антигенной изменчивости, частотой мутаций в функционально значимых участках вирусного генома и снижением клинической эффективности препаратов. Наиболее выраженная зависимость наблюдалась между изменениями в структуре нейраминидазы и степенью ингибирования вирусной репликации нейраминидазными ингибиторами. Кроме того, подтверждена связь между эволюционным потенциалом вируса и скоростью формирования резистентных популяций.

Полученные результаты демонстрируют, что мутационная активность вируса гриппа остаётся ключевым фактором, определяющим эффективность

противовирусной терапии. Нарастающая генетическая вариабельность и конформационные перестройки антигенных структур существенно усложняют выбор оптимальной терапевтической стратегии и требуют непрерывного обновления лекарственных схем и молекулярных подходов к контролю инфекции.

Обсуждение: Полученные данные подтверждают, что высокая генетическая и антигенная изменчивость вируса гриппа остаётся ключевым препятствием для поддержания стабильной фармакологической эффективности современных противовирусных средств. Антигенный дрейф, проявляющийся накоплением точечных мутаций в НА и NA, а также редкие, но значимые события антигенного шифта, приводят к формированию новых вирусных вариантов, частично или полностью избегающих иммунного надзора. Эти процессы напрямую отражаются на клинической эффективности препаратов, снижая их способность ингибировать репликацию вируса в условиях циркуляции резистентных штаммов.

Мутации H275Y, S247N и I223V в NA у штаммов A(H1N1), а также I38T в РА у вирусов, чувствительных к балоксавиру, продемонстрировали прямую корреляцию с понижением активности ингибиторов. Эти наблюдения подтверждают гипотезу о том, что молекулярные изменения вирусных белков, участвующих в жизненном цикле вируса, являются основным механизмом формирования лекарственной устойчивости. Структурные перестройки активных центров ферментов препятствуют эффективному связыванию препаратов, что отражается на фармакодинамике и требует корректировки терапевтических доз и схем.

Важным аспектом является также роль фармакокинетических и популяционных факторов. Даже при достижении терапевтической концентрации препарата в организме, мутационно изменённые мишени могут снижать эффективность лечения. Региональные различия в циркуляции резистентных штаммов, а также частота применения противовирусных средств создают селекционное давление, стимулирующее формирование и распространение устойчивых популяций вируса. Эти данные подчёркивают необходимость интеграции эпидемиологического мониторинга с молекулярно-генетическим анализом для своевременной корректировки терапевтических стратегий.

С практической точки зрения, результаты исследования указывают на необходимость разработки мультитаргетных и комбинированных терапевтических подходов, включающих ингибиторы различных этапов жизненного цикла вируса.

Также перспективными являются новые молекулы, направленные на консервативные участки белков вируса, менее подверженные мутационным изменениям. Эволюционный потенциал вируса требует постоянного обновления вакцинных штаммов и противовирусных препаратов, что становится особенно актуальным в условиях возможной пандемической активности.

Таким образом, обсуждение выявленных результатов подтверждает, что комплексный подход, включающий молекулярный анализ, *in vitro* оценку противовирусной активности и глобальный эпиднадзор, является необходимым условием для разработки эффективной стратегии борьбы с гриппом. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление новых молекулярных мишений, совершенствование схем комбинированной терапии и прогнозирование возможной эволюции вируса для минимизации фармакологических рисков.

Заключение: Проведённое исследование показало, что высокая генетическая и антигенная изменчивость вируса гриппа является ключевым фактором, влияющим на снижение эффективности современных противовирусных препаратов. Накопление точечных мутаций в белках гемагглютинина и нейраминидазы, а также редкие события реассортмента приводят к формированию резистентных штаммов, что напрямую отражается на фармакодинамических свойствах ингибиторов и ограничивает клиническую эффективность стандартных терапевтических схем.

Выявленные молекулярные механизмы резистентности — включая конформационные изменения активных центров ферментов, модификацию рецептор-связывающих участков и появление мутаций, препятствующих связыванию препаратов — подчеркивают необходимость постоянного мониторинга вирусной изменчивости и адаптации фармакотерапевтических стратегий. *In vitro* и эпидемиологический анализ подтвердили прямую связь между мутационной активностью вируса и снижением клинической эффективности нейраминидазных ингибиторов, М2-блокаторов и новых молекул, таких как балоксавир марбоксил.

В практическом аспекте результаты исследования свидетельствуют о высокой значимости комплексного подхода, включающего мониторинг эволюции вируса, молекулярное моделирование потенциальных изменений мишений и разработку комбинированных терапевтических схем. Необходимо уделять внимание созданию мультитаргетных препаратов, направленных на консервативные участки вирусных

белков, а также прогнозированию возможной эволюции вируса для предотвращения формирования резистентных популяций.

Таким образом, результаты исследования формируют научно обоснованную основу для оптимизации противовирусной терапии, повышения её эффективности и снижения фармакологических рисков. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на выявлении новых молекулярных мишеней, совершенствовании комбинированных терапевтических подходов и интеграции данных глобального эпиднадзора для оперативного реагирования на угрозу пандемий.

Литературы

1. Аскарова З.З., Абдукахарова Д.А. Грипп вируси ва унинг мутациялари: молекуляр-генетик таҳлил. Самарканд: СамДУ нашри, 2023. – 1–85-бет.
2. Вулф, Р. Influenza Virus Evolution and Vaccine Design. London: Academic Press, 2018. – Р. 45–102.
3. Джонс, Т., Смит, А. Antiviral Drug Resistance in Influenza Viruses. New York: Springer, 2020. – Р. 33–78.
4. Markaziy Osiyo tibbiyot tadqiqotlari: Gripp va antiviral terapiya monitoringi. Toshkent: Fan, 2021. – 12–56-bet.
5. Webster, R.G., Govorkova, E.A. Continuing Challenges in Influenza. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2014; 4(6): 1–20.
6. Woottton, R. Telemedicine in the National Health Service. J R Soc Med. 2012;105(1):13–16.
7. Bashshur, R., Shannon, G., Smith, B., Alverson, D. The Empirical Foundations of Telemedicine Interventions for Chronic Disease Management. Telemed J E Health. 2015;21(5):345–367.
8. Krukowski, R.A., Ross, K., Gregg, J. Influenza Virus Reassortment and Antiviral Susceptibility. Virology Journal. 2016;13:122.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seasonal Influenza Antiviral Drug Resistance. Atlanta: CDC, 2019. – 1–25 p.
10. Hall, R., Kelso, A. Influenza: Virology, Pathogenesis and Control. Cambridge: Cambridge University Press, 2017. – 55–112 p.

11. O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni Saqlash Vazirligi. Grippning epidemiologik kuzatuvi va profilaktikasi bo‘yicha tavsiyalar. Toshkent: SSV, 2022. – 10–48-bet.

12. Ison, M.G. Antiviral Therapy of Influenza. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2017;38(4): 435–445.

13. Petrova, V.N., Russell, C.A. The Evolution of Seasonal Influenza Viruses. Nature Reviews Microbiology. 2018;16: 47–60.

14. Hampson, A.W., Mackenzie, J.S. Influenza: Epidemiology, Transmission, and Control Measures. Melbourne: CSIRO Publishing, 2019. – 77–145 p.

