



Разнообразии субтипов, филогенетический анализ и изучение лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в Уральском федеральном округе

Питерский М.В.[✉], Гусев А.Г., Ходаков О.А., Захарова Ю.А., Семенов А.В.

Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Уральский федеральный округ (УФО) является одной из наиболее эпидемически неблагополучных территорий в Российской Федерации по ВИЧ-инфекции на протяжении последних 20 лет. Общее число лиц, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), получающих антиретровирусную терапию (АРТ), превышает 100 тыс. человек (61,7% от всех ЛЖВС в УФО), что создаёт предпосылки для широкого распространения резистентных штаммов.

Целью исследования явились определение субтиповой структуры ВИЧ, оценка генетической гетерогенности выделенных штаммов ВИЧ, анализ распространённости мутаций лекарственной устойчивости (МЛУ) ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) и частоты выявления резистентности к АРВП у лиц, получающих АРТ в УФО.

Материалы и методы. Обследованы 223 пациента на 3–4-й стадии ВИЧ-инфекции, проживающие на территории УФО. Для определения субтипов и МЛУ в гене *pol* ВИЧ-1 проведены молекулярно-генетические исследования с применением тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» методом секвенирования по Сэнгеру на анализаторе «Applied Biosystems 3500». Генетическую гетерогенность оценивали с помощью расчёта идентичности участка генома выделенных штаммов в сравнении с геномами зарубежных штаммов ВИЧ, а также с использованием филогенетического анализа.

Результаты. В изучаемой группе пациентов идентифицированы 5 субтипов ВИЧ-1: субтип А6 встречался в 91,03% случаев, субтип В — в 2,69%, на 3 рекомбинантных субтипа (CRF03_A6B, CRF02_AG, CRF63_02A6) пришлось 6,28%. Среди выделенных штаммов ВИЧ 43,9% имеют большое генетическое сходство (идентичность не менее 97%) со штаммами, выделенными от пациентов из стран ближнего зарубежья (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан, Литва); 35,9% сходны со штаммами, выделенными от пациентов из стран дальнего зарубежья (США, Китай, Южная Корея, Австралия, Швеция, Германия). Установлена высокая гетерогенность генетических вариантов штаммов ВИЧ, циркулирующих на территории УФО, что является неблагоприятным фактором для диагностики резистентности и лечения ВИЧ. Наиболее распространены МЛУ одновременно к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы, выявленные в 81 (36,3%) образце. МЛУ M184V, формирующая резистентность к НИОТ, встречалась чаще других ($p = 0,0008$) и была выявлена в 88 (39,5%) образцах.

Заключение. В субтиповой структуре ВИЧ доминирующим субтипом являлся субтип А6, наиболее распространённый в странах, ранее входивших в состав СССР. Генетическая гетерогенность штаммов ВИЧ, циркулирующих в УФО, позволяет предполагать продолжающиеся заносы ВИЧ-инфекции в УФО из популяций, находящихся за пределами России. Полученные результаты подтверждают высокую распространённость МЛУ (62,8%) и лекарственной устойчивости ВИЧ-1 (60,1%) среди лиц с ВИЧ/СПИД, проживающих на территории УФО. При этом резистентность высокого уровня выявлена у 56,5% пациентов, что требует увеличения охвата лиц, живущих с ВИЧ, обследованием на резистентность ВИЧ, в том числе внедрения мониторинга за первичной резистентностью, в целях оптимизации схем АРТ первой линии.

Ключевые слова: ВИЧ, субтип, генотип, резистентность, мутации лекарственной устойчивости, генетические барьеры резистентности

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Екатеринбургского научно-исследовательского института вирусных инфекций (протокол № 3 от 17.06.2016).

Благодарность. Авторы выражают признательность сотрудникам Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД к.м.н. А.В. Устюжанину, к.м.н. А.В. Новосёлову, к.м.н. Е.И. Сисину, Л.Б. Санниковой, Е.В. Болгаровой, Н.С. Демчук, принимавшим участие в проведении данного исследования.

Источник финансирования. Финансирование исследования осуществлялось за счёт субсидии на выполнение НИР (регистрационный номер в ЕГИСУ НИОКТР 121041500042-8) п. 1.2.1 отраслевой программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней».

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

Для цитирования: Питерский М.В., Гусев А.Г., Ходаков О.А., Захарова Ю.А., Семенов А.В. Разнообразие субтипов, филогенетический анализ и изучение лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в Уральском федеральном округе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):38–53. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-178>

Original article
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-178>

HIV-1 subtype diversity, phylogenetic analysis and study of drug resistance in strains circulating in the Ural Federal District

Mikhail V. Piterskiy[✉], Anton G. Gusev, Oleg A. Khodakov,
Yuliya A. Zakharova, Alexander V. Semenov

Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”,
Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Ural Federal District (UFD) has been one of the most HIV-affected areas in the Russian Federation during past 20 years. The total number of people living with HIV/AIDS (PLWH) and receiving antiretroviral therapy (ART) exceeds 100,000 (61.7% of all PLWH in the UFD), which creates opportunities for the wide spread of resistant HIV strains.

Research aim was to determine the distribution of HIV-1 subtypes, evaluate the genetic heterogeneity of HIV-1 strains, and analyze the prevalence of HIV-1 drug resistance mutations (DRM) and the incidence of acquired resistance to antiretroviral drugs (ARVDs) in PLWH receiving ART in the UFD.

Materials and methods. 223 patients receiving ART at stage III–IV of HIV infection living in the UFD were examined. To determine the subtypes and the DRM in the HIV-1 *pol* gene, molecular genetic studies were performed using the AmpliSense® HIV-Resist-Seq kit by Sanger sequencing on the Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer. The genetic heterogeneity was evaluated by calculating the identity of the genome region of the isolated strains in comparison with the genomes of foreign HIV strains, as well as using phylogenetic analysis.

Results. In the studied group of patients, 5 subtypes of HIV-1 were identified: subtype A6 prevalence was 91.03%, that of subtype B was 2.69%, 3 recombinant subtypes (CRF03_A6B, CRF02_AG, CRF63_02A6) accounted for 6.28%.

Among analyzed HIV-1 strains, 43.9% had a significant genetic similarity (identity of at least 97%) with the strains isolated from patients from neighboring countries (Belarus, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Uzbekistan, Lithuania), 35.9% were similar to the strains isolated from patients from far-abroad countries (USA, China, South Korea, Australia, Sweden, Germany). A high heterogeneity of the circulating genetic variants of HIV-1 strains in the territory of the UFD region was established, which is an unfavorable factor for the diagnosis and treatment of HIV. The most common DRMs to both nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) were detected in 81 specimens (36.3%). NRTI resistance-forming M184V DRM was more common than any other DRM with statistical significance ($p = 0,0008$) and was detected in 88 specimens (39.5%).

Conclusion. In the subtype structure of HIV-1, the dominant subtype was subtype A6, the most common in the countries that were formerly part of the USSR. The heterogeneity of the HIV-1 strains circulating in the UFD suggests that HIV-1 infection continues to be introduced into the UFD from populations outside the Russian Federation. The findings confirm the high prevalence of DRMs (62.8%) and secondary drug resistance of HIV-1 (60.1%) among PLWH in the territory of the UFD. At the same time, high-level resistance was detected in 56.5% of patients, which requires increasing the coverage of HIV resistance testing, including the introduction of monitoring for primary resistance, in order to optimize first-line ART regimens.

Keywords: HIV, subtype, genotype, resistance, drug resistance mutations, genetic barriers to resistance

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The study was approved by the local Ethics Committee of the Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections (Protocol No. 3, June 17, 2016).

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the Ural District Center for AIDS Prevention and Control: Cand. Sci. (Med.) A.V. Ustyuzhanin, Cand. Sci. (Med.) A.V. Novoselov, Cand. Sci. (Med.) E.I. Sisin, L.B. Sannikova, E.V. Bolgarova, N.S. Demchuk, who participated in this study.

Funding source. Financing of the study was carried out at the expense of a subsidy for the implementation of research work (reg. number in the Unified State information system for accounting of research, development and technological

works for civil purposes 121041500042-8) p.1.2.1 of the Rospotrebnadzor sectorial program for 2021–2025 "Scientific support of epidemiological surveillance and sanitary protection of the Russian Federation. Creation of new technologies, means and methods of control and prevention of infectious and parasitic diseases".

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

For citation: Piterskiy M.V., Gusev A.G., Khodakov O.A. Zakharova Yu.A., Semenov A.V. HIV-1 subtype diversity, phylogenetic analysis and study of drug resistance in strains circulating in the Ural Federal District. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(1):38–53.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-178>

Введение

Увеличение охвата антиретровирусной терапией (АРТ) лиц, живущих с ВИЧ/СПИД (ЛЖВС), идёт достаточно успешно в большинстве стран мира, в том числе с низким и средним уровнем дохода. Следствием такого наращивания является неизбежное появление лекарственной резистентности ВИЧ даже в группах лиц, где поддерживается оптимальная приверженность АРТ, что может свести к минимуму достижения АРТ, направленные на снижение заболеваемости и смертности [1].

Распространение штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам (АРВП), признаётся серьёзной угрозой для достижения амбициозных целей Всемирной организации здравоохранения «95-95-95» к 2025 г. Данная стратегия ЮНЭЙДС заключается в том, что к 2025 г. 95% людей, живущих с ВИЧ, должны знать о своём статусе, из них 95% должны находиться на АРТ и у 95% пациентов, находящихся на АРТ, должна наблюдаться вирусная супрессия [2]. Наиболее быстрый рост лекарственной устойчивости наблюдается в странах Африки. Ориентировочный ежегодный прирост в Восточной Африке достигает 29%, в Южной Африке — 23%. В Западной и Центральной Африке этот прирост составляет около 17% в год, в Латинской Америке — 15%, в Азии — 11% [3]. В странах со средним и низким уровнем дохода рост популяции ВИЧ, резистентного к ингибиторам протеазы (ИП) второй линии, является серьёзным поводом для беспокойства, учитывая ограниченный выбор препаратов для третьей линии АРТ. Анализ лекарственной неэффективности ИП в Тропической Африке показал, что у 17% пациентов наблюдалась хотя бы одна мажорная мутация лекарственной устойчивости к ИП. Такие же данные были получены в Южной Африке, где около 16% пациентов имели мутации лекарственной устойчивости (МЛУ) к ИП [4].

Резистентность ВИЧ к препаратам сразу нескольких групп имеет особое значение, т.к. это существенно сокращает возможность терапии. Из-за низкой приверженности терапии некоторых категорий пациентов, а также возможности передачи резистентных штаммов ВИЧ лечение может не давать положительных результатов у 16–27% пациентов, не получавших АРТ, и у 50–70% ранее лечившихся больных [5].

Молекулярно-генетический мониторинг, необходимый для оценки эффективности АРТ, выявления приобретённой и первичной резистентности ВИЧ к АРВП в странах с низким и средним уровнем дохода, до сих пор является малодоступным. В связи с этим стремительно снижается эффективность препаратов первой и второй линий АРТ [6, 7].

Мониторинг распространённости и структуры МЛУ ВИЧ способствует определению эффективных схем АРТ, улучшению процесса принятия клинических решений и поддержке мероприятий по изменению поведения ЛЖВС, необходимых для достижения контроля над эпидемией ВИЧ [7].

Внутренние инвестиции в ответные меры на распространение ВИЧ в странах с низким и средним уровнем дохода не растут с 2017 г. В 2019 г. на борьбу с ВИЧ было выделено 18,6 млрд долл., что почти на 30% меньше, чем 26 млрд долл., которые были обещаны на 2020 г. В марте 2021 г. Координационным советом программы ЮНЭЙДС была принята новая «Глобальная стратегия противодействия СПИДу на период 2021–2025 гг.», которая нацелена на устранение неравенства, способствующего распространению эпидемии СПИДа, и оказание приоритетной помощи тем людям, которые ещё не получают жизненно важные услуги, связанные с ВИЧ [2].

В России в рамках реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ проводится масштабное увеличение охвата ВИЧ-инфицированных лиц АРТ, что создаёт предпосылки для формирования и распространения штаммов ВИЧ, резистентных к АРВП.

Уральский федеральный округ (УФО) является одной из наиболее эпидемически неблагополучных территорий в Российской Федерации по ВИЧ-инфекции. Так, распространённость ВИЧ-инфекции по состоянию на 31.12.2020 в УФО достигла 1470⁰/₀₀₀₀ и превысила аналогичный показатель по России (755,8⁰/₀₀₀₀) в 1,95 раза. Несмотря на столь неблагополучную эпидемиологическую обстановку по ВИЧ-инфекции в УФО и широкий охват ЛЖВС АРТ (с 23,6% в 2013 г. до 61,7% в 2019 г. [8]), отсутствуют исследования, описывающие субтипую структуру и резистентность штаммов ВИЧ, циркулирующих на данной территории.

Цель исследования — определить субтипую структуру штаммов ВИЧ, циркулирующих на терри-

тории УФО, оценить генетическую гетерогенность выделенных штаммов ВИЧ, провести анализ распространённости МЛУ к АРВП и частоты возникновения резистентности ВИЧ у лиц, получающих АРТ.

Материалы и методы

С 2016 по 2019 г. было обследовано более 400 человек с ВИЧ-инфекцией, клинический материал от которых был направлен из медицинских учреждений УФО в Уральский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для соответствия целям исследования в качестве критериев отбора пациентов в группу использовали следующие показатели: возраст от 18 лет и старше, стадия ВИЧ-инфекции не ниже III (в соответствии с клинической классификацией, предложенной В.В. Покровским [9]), уровень вирусной нагрузки более 500 копий РНК ВИЧ в 1 мл. Указанным критериям соответствовали образцы от 223 лиц, состоящих на диспансерном учёте по ВИЧ-инфекции в медицинских учреждениях УФО, в том числе: Свердловская область — 27 пациентов, Челябинская область — 76, Тюменская область — 59, Курганская область — 61.

Значения возраста, вирусной нагрузки ВИЧ и длительности приёма АРВП не имели нормального распределения — критерий Шапиро–Уилка $W = 0,9672$ ($p < 0,0001$), $W = 0,9854$ ($p = 0,0221$) и $W = 0,8995$ ($p < 0,0001$) соответственно.

Возраст пациентов, включённых в исследование, варьировал от 21 до 64 лет, медиана составляла 36 лет, межквартильный интервал (МКИ) — 32–41 год. Среди обследованных пациентов лица мужского пола составили 55,6%.

Размах значений вирусной нагрузки в образцах составил от 2,72 до 6,65 lg копий РНК ВИЧ в 1 мл крови, медиана — 4,41, МКИ — 3,76–5,00.

Стадии ВИЧ-инфекции в исследуемой выборке распределились следующим образом: 3-я стадия — 13,0%, 4-я стадия — 87,00%, в том числе 4А — 44,8%, 4Б — 22,0%, 4В — 20,2% (табл. 1).

Все пациенты, включённые в исследование, имели опыт приёма АРВП, однако длительность приёма всех схем АРВП за весь период с момента выявления ВИЧ-инфекции была установлена только у 183 пациентов и находилась в диапазоне 1–142 мес, при этом медиана составляла 31 мес, МКИ — 14–70 мес. У всех пациентов на момент обследования диагностирована вирусологическая неэффективность лечения, выразившаяся либо в росте вирусной нагрузки в первые 6 мес АРТ, либо в не снижаемом уровне вирусной нагрузки ниже 500 копий на 1 мл при приёме текущей схемы АРТ более 6 мес.

Выделение нуклеиновых кислот производили с помощью комплекта реагентов для выделения «РИБО-преп», обратную транскрипцию полученных фрагментов РНК выполняли с использованием комплекта реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-Л».

Уровень вирусной нагрузки ВИЧ-1 в плазме крови определяли с помощью набора реагентов для количественного определения РНК ВИЧ-1 «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT» (ЦНИИ Эпидемиологии) на амплификаторе «Rotor-Gene 6000» («Corbett Research Pty Ltd.»).

Мутации устойчивости ВИЧ-1 к АРВП выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ЦНИИ Эпидемиологии). Электрофорез высокого разрешения очищенных фрагментов с флюоресцирующими терминаторами проводили с помощью генетического анализатора «Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer» («Life Technologies»).

Обработку электрофореграмм и получение консенсусной последовательности осуществля-

Таблица 1. Характеристики обследуемых пациентов по регионам УФО

Table 1. Characteristics of the examined patients by region in the Ural Federal District

Регион Region	n	Возраст, медиана лет (МКИ) Age, mediana years (IQR)	Стадия, % Stage, %				Вирусная нагрузка, медиана lg копий в мл (МКИ) Viral load, mediana lg copies per ml (IQR)
			3	4А	4Б	4В	
Курганская область Kurgan region	61	36 (32–40)	18,0	57,4	9,8	14,8	4,38 (3,64–4,91)
Свердловская область Sverdlovsk region	27	35 (31–39)	3,7	55,6	40,7	0,0	4,32 (4,02–5,03)
Тюменская область Tyumen region	58	34 (31–40)	27,6	22,4	22,4	27,6	4,37 (3,52–4,97)
Челябинская область Chelyabinsk region	76	39 (34–42)	0,0	48,7	25,0	26,3	4,43 (3,88–5,08)
Всего Total	223	36 (32–41)	13,0	44,8	22,0	20,2	4,41 (3,76–5,00)

ли с использованием программного обеспечения «Деона 1.2.3» («МАГ»), для дальнейшего анализа использовали сервисы Стэнфордского университета «HIVdb Program Genotypic Resistance Interpretation Algorithm» (алгоритм Sierra, версия 3.1.2 от 21.03.2021; база данных HIVdb, версия 9.0 от 22.02.2021).

Все полученные 223 консенсусные нуклеотидные последовательности были депонированы в международный банк генетической информации GenBank¹ Национального центра биотехнологической информации США (NCBI): № МК578517, МК604175, MN116220–MN116224, MN116227–MN116237, MN116239–MN116245, MN116249–MN116258, MN116260–MN116283, MN116285–MN116299, MN116302–MN116303, MN116305–MN116308, MN116310–MN116313, MN116315–MN116320, MN116325–MN116346, MN116348–MN116354, MN116356–MN116382, MN116386–MN116393, MN116395–MN116399, MN116418–MN116426, MN116428–MN116429, MN116431–MN116449, MN116453–MN116454, MW054661–MW054666, MW054669–MW054671, MW054673–MW054674, MW054677–MW054693, MW054695–MW054698.

Выравнивание нуклеотидных последовательностей производили с использованием онлайн-сервиса Clustal Omega². Филогенетическое дерево строили методом ближайшего соседа (neighbour-joining) при модели замен нуклеотидов, подобранной алгоритмом maximum composite likelihood с помощью программного обеспечения MEGA X [10]. Уровень bootstrap-поддержки оценивали в 500 повторах.

Для поиска и парного выравнивания последовательностей использовали онлайн-сервис NCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool)³. В целях автоматизации процесса обращения к сервису NCBI BLAST была написана процедура на языке программирования Python 3.7.5 с использованием модулей Bio.Blast.NCBIWWW и Bio.SeqIO пакета Biopython 1.75⁴.

Для 223 исследуемых последовательностей было выгружено по 1000 последовательностей с наименьшей генетической дистанцией. Для каждой из этих последовательностей была рассчитана относительная идентичность как доля количества совпадающих сайтов в обеих последовательностях (исходной и выгруженной) от количества сайтов, составляющих сумму длин непрерывных областей парного выравнивания последовательностей. Парное выравнивание исходной и выгруженной из

GenBank нуклеотидных последовательностей производили таким образом, чтобы количество совпадений на области непрерывного выравнивания было максимальным, количество разрывов (вставок) стремилось к нулю и ожидаемое количество таких же результатов выравнивания для других последовательностей из GenBank стремилось бы к нулю. Порог относительной идентичности установили на уровнях от 95 до 98%.

Расчёт доверительных интервалов осуществляли по методу Уилсона для уровня ошибки 1-го типа 0,05 [11]. Для подтверждения статистически значимого различия использовали критерии непараметрической статистики (χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Манна–Уитни).

Полученные данные обрабатывали с использованием программного продукта «Statistica v.12» («StatSoft Inc.»).

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе пациентов доминирующим геновариантом ВИЧ-1 являлся субтип А6, идентифицированный в 203 образцах из 223 (91,03%; 95% ДИ 86,6–94,1), субтип В был выявлен в 2,69% случаев (95% ДИ 1,2–5,7).

На долю рекомбинантных форм ВИЧ-1 пришлось 6,28% (95% ДИ 3,8–10,3). Среди рекомбинантных форм ВИЧ-1 чаще встречались АВ-рекомбинанты (CRF03_A6B) — 7 образцов (3,14%; 95% ДИ 1,5–6,3). Циркулирующие рекомбинантные формы CRF02_AG выявлены в 4 образцах (1,79%; 95% ДИ 0,7–4,5), CRF63_02A6 — в 3 (1,35%; 95% ДИ 0,5–3,9).

Согласно ранее проведённым исследованиям [12–14], в УФО встречались рекомбинантные штаммы CRF01_AE, CRF03_A6B, CRF63_02A6, при этом распространённость рекомбинантных форм ВИЧ в УФО составляла 7,2% (95% ДИ 3,8–10,6), что говорит об отсутствии негативной динамики увеличения доли рекомбинантов.

Преобладание в структуре геновариантов ВИЧ субтипа А6, наиболее распространённого в странах, ранее входивших в состав СССР, является характерной чертой эпидемии ВИЧ в России.

Для оценки влияния фактора межгосударственного заноса ВИЧ-инфекции была проведена оценка идентичности геномов штаммов ВИЧ, циркулирующих в УФО и выделенных от пациентов в других странах. С этой целью был проведён поиск родственных геномов ВИЧ среди нуклеотидных последовательностей, загруженных в базу данных GenBank, для нуклеотидной последовательности каждого штамма ВИЧ из исследуемой выборки.

Относительную идентичность не менее 97% имели 98 нуклеотидных последовательностей штаммов ВИЧ из исследуемой выборки (43,9%; 95% ДИ 35,9–48,5) с геномами ВИЧ, выделенными

¹ URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>

² URL: <https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo>

³ URL: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov>

⁴ URL: <https://biopython.org>

от пациентов из стран ближнего зарубежья, входивших в состав СССР (Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан, Литва и др.), и 80 нуклеотидных последовательностей (35,9%; 95% ДИ 28,5–40,6) с геномами ВИЧ, выделенными от пациентов из стран дальнего зарубежья (США, Китай, Южная Корея, Австралия, Швеция, Германия и др.).

Филогенетический анализ проводили в 2 этапа. На первом этапе с помощью алгоритма кластеризации, представленного в разделе «Материалы и методы», построили филогенетическое дерево для исследуемых 223 штаммов. Выбрали наиболее типичных представителей для каждого субтипа, ориентируясь на максимальный уровень bootstrap-поддержки узла в кластере субтипа. Такими последовательностями явились субтип А6 — MN116366 (уровень поддержки 100), субтип В — MN116297 (уровень поддержки 100), циркулирующий рекомбинантный штамм CRF03_А6В — MN116373 (уровень поддержки 77), циркулирующий рекомбинантный штамм CRF02_АГ — MN116439 (уровень поддержки 100), циркулирующий рекомбинантный штамм CRF63_02А6 — MN116439 (уровень поддержки 50).

На втором этапе произведён филогенетический анализ, включающий 1574 нуклеотидные последовательности, в том числе 223 штамма ВИЧ из исследуемой выборки и 1351 родственный штамм ВИЧ (с относительной идентичностью более 97%), найденных в GenBank. Новое выравнивание и кластеризация для построения филогенетического дерева были произведены с использованием методов, указанных в разделе «Материалы и методы» (рис. 1).

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol* ВИЧ-1 выявил 8 больших кластеров ($n_{1,1} = 861$; $n_{1,2} = 84$; $n_{1,3} = 81$; $n_{1,4} = 71$; $n_{1,5} = 49$; $n_{1,6} = 176$; $n_{1,7} = 106$, $n_{1,8} = 88$) и 6 малых ($n_{2,1} = 16$; $n_{2,2} = 4$; $n_{2,3} = 9$; $n_{2,4} = 5$; $n_{2,5} = 7$; $n_{2,6} = 5$).

Наибольший кластер ($n_{1,1} = 861$) составили штаммы ВИЧ, выделенные на территориях Таджикистана, Кыргызстана, Узбекистана и России в 2008–2020 гг. Также в него вошли 2 нуклеотидных последовательности из США (2006 г., штат Нью-Йорк: DQ465230, 2018 г.: MG941697) [15, 16], 2 последовательности из Китая (2008 г., Гуанчжоу: MN908878; 2017 г.: Синьцзян-Уйгурский автономный район: MF325056 [17]), 2 последовательности из Южной Кореи (2009 г.: GQ290726, GQ290743) [18], 2 последовательности из Австралии (2012 г.: KC238223, KC238273) [19], 1 последовательность из Армении (2013 г.: KF720939), 1 из Швеции (2010 г.: MF373150) [20] и 1 из Германии (2008 г.: MN471090) [21].

Кластер n1.6 (176 последовательностей), помимо последовательностей из России, Украины, Казахстана, Киргизии, Беларуси и Узбекиста-

на, вошли последовательности из Чехии (2008 г.: EU672692, EU672610, 2011 г.: JN229155, AY694336, AY694248), Швеции (2004 г.: GQ400591, 2012 г.: KY386787) [22], Соединённого Королевства (2008 г.: GQ462157, 2010 г.: KX662399) [23], Литвы (2012 г.: JX946632) [24], Польши (2015 г.: KT340202), Кипра (2003–2006 гг.: EU673389) [25] и Армении (2009 г.: KF720944, KF720945, KF720950, KF720952, KF720954, KF720956).

В состав другого большого кластера ($n_{1,7} = 106$), помимо последовательностей из России, вошли последовательности из США, в том числе полученные в 1978–1990 гг. (1978 г., «нулевой пациент»: KJ704795 [26]; 1984 г.: KT168124 [27], 1981 г.: KT168102 [27]; 1987 г.: KF469945, KF469953, KF469956 [28]; 1990 г.: KF469991 [28]). Кроме того, в состав этого кластера вошли последовательности из Соединённого Королевства (2006 г.: KU142995 [29], 2014 г.: MT571195 [30]), Эквадора (2004 г.: KC340192), Нидерландов (2012 г., МСМ, Амстердам: JQ650746, JQ650814) [31], Венесуэлы (2009 г.: GU807516) [32] и Польши (2004 г.: GQ399320) [33].

Интерес представляет ещё один кластер ($n_{1,8} = 88$), содержащий в составе, помимо последовательностей из России, Таджикистана, Казахстана и Беларуси, последовательности из Литвы (2012 г.: JX946627, JX946634, JX946637, JX946640, JX946642, JX946644) [24] и Испании (2007 г., Валенсия: MF403382, 2012 г., Валенсия: MF403353, MF403358, MF403376) [34].

Генетическая близость штаммов ВИЧ, циркулировавших на территории УФО в 2016–2019 гг., со штаммами, выделенными от пациентов из других стран в более ранние годы, свидетельствует о многочисленных заносах инфекции в результате миграционных процессов (преимущественно международная трудовая и туристическая миграция). Гетерогенность генетической структуры штаммов ВИЧ на территории УФО создаёт предпосылки для снижения эффективности применяемых диагностических тест-систем для определения резистентности ВИЧ за счёт минорных субпопуляций ВИЧ, образующихся вследствие суперинфицирования [35].

В проведённом исследовании также была проанализирована распространённость комбинаций МЛУ и комбинаций генотипической резистентности. Такой подход потребовал раздельного анализа МЛУ и генотипической резистентности.

Наличие хотя бы одной мутации лекарственной устойчивости было обнаружено в 140 из 223 образцов (62,8%; 95% ДИ 56,3–68,9). Наиболее распространёнными оказались мутации к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) и к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), которые встретились в 119 (53,4%; 95% ДИ 46,8–59,8) и 105 образцах (47,1%; 95% ДИ 40,6–53,6) соответственно. МЛУ к ИП

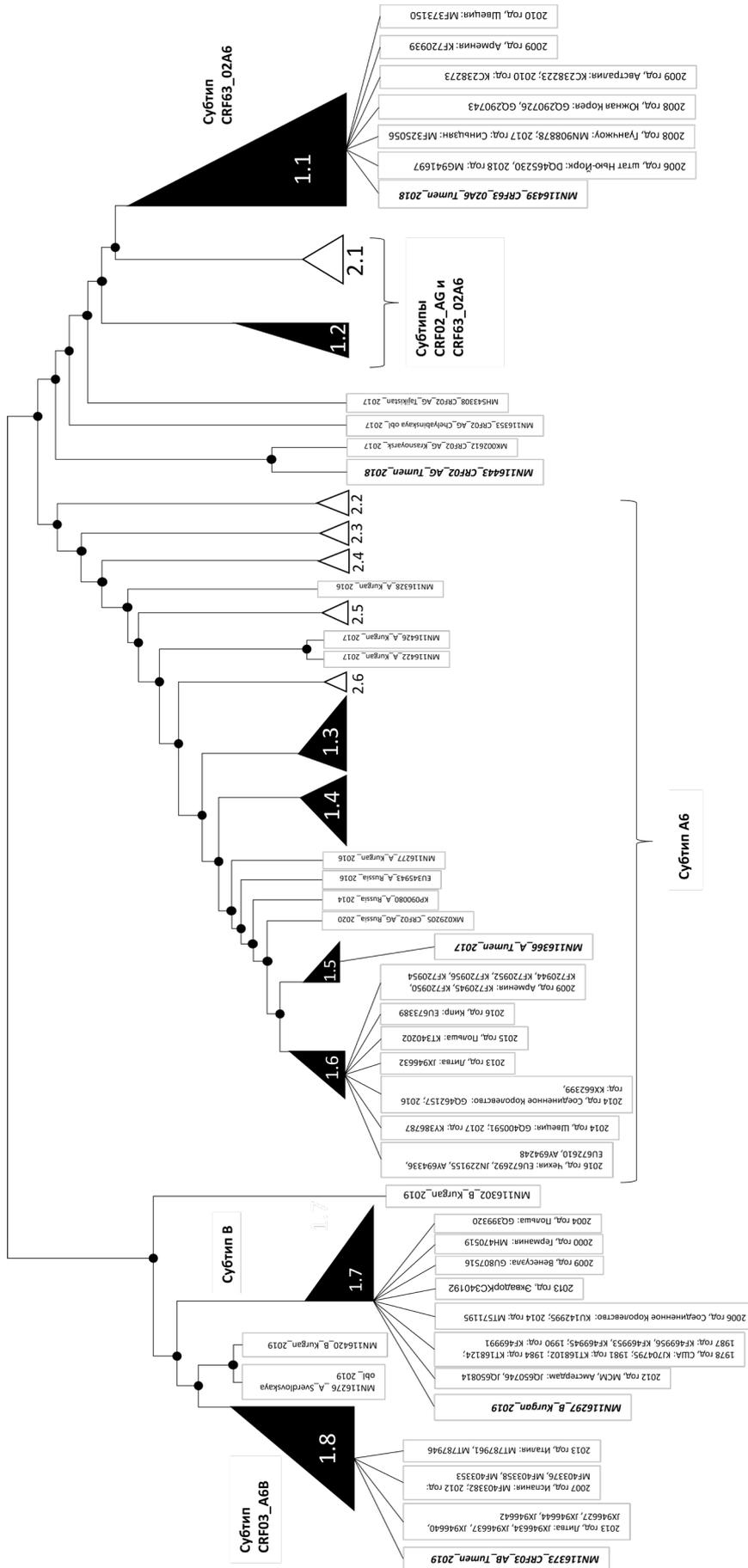


Рис. 1. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol*/ВИЧ-1, выделенных от инфицированных пациентов, проживающих на территории УФО, в сравнении с представленными в международной базе данных GenBank.

Наиболее типичные представители исследуемой выборки выделены курсивом и жирным шрифтом. Большие кластеры (>20 последовательностей) — чёрные треугольники, малые кластеры (<20 последовательностей) — белые треугольники. Цифры в треугольниках отражают нумерацию кластеров. **Fig. 1.** Phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of a fragment of the HIV-1 *pol* gene isolated from infected patients living in the Ural Federal District in comparison with the sequences presented in the GenBank international database.

The most typical representatives of the studied sample are shown in italics and bold. Large clusters (>20 sequences) are black triangles, small clusters (<20 sequences) are white triangles. The numbers in the triangles are the numbering of the clusters.

регистрировали существенно реже — в 26 случаях (11,7%; 95% ДИ 8,1–16,5). В 9 образцах (4,0%; 95% ДИ 2,1–7,5) были обнаружены аминокислотные замены *M184I*, формирующие устойчивость как к НИОТ, так и к ННИОТ.

Комбинации мутаций одновременно к НИОТ и ННИОТ были выявлены в 81 образце (36,3%; 95% ДИ 30,3–42,8). МЛУ одновременно к ИП и НИОТ, а также к ИП и ННИОТ встречались значительно реже: в 9 (4,0%; 95% ДИ 2,1–7,5) и в 1 образце (0,45%; 95% ДИ 0,1–2,5) соответственно. В 11 образцах (4,9%; 95% ДИ 2,8–8,6) были выявлены МЛУ ко всем классам АРВП.

Среди мутаций, формирующих резистентность только к одному из классов АРВП, в 26 образцах (11,7%; 95% ДИ 8,1–16,5) выявлены МЛУ к ННИОТ, в 7 образцах (3,1%; 95% ДИ 1,5–6,3) — к НИОТ, в 5 образцах (2,2%; 95% ДИ 1,0–5,1) — к ИП.

Количество мутаций только к одному из классов АРВП не превышало 2 МЛУ в 1 образце (табл. 2).

Частота МЛУ только к ННИОТ показала статистически значимое превышение над частотой изо-

лированных МЛУ только к ННИОТ ($\chi^2 = 11,8$; $df = 1$; $p = 0,00059$).

Число МЛУ, одновременно выявленных в одном образце, было в среднем в 2 раза больше среди мужчин, чем среди женщин (критерий Манна–Уитни $U = 3702$; $Z = 5,09$; $p < 0,0001$, $n_1 = 124$, $n_2 = 99$). Представленная выборка не позволяет доказать влияние гендерного фактора на развитие полирезистентности ВИЧ, однако полученные результаты целесообразно принять во внимание при более масштабных исследованиях.

Установлено, что пациенты, от которых выделен вирус, имеющий комбинации МЛУ к 2 или 3 АРВП, в среднем на 3 года 4 мес (по медиане на 3 года) старше пациентов, от которых выделен вирус, не имеющий МЛУ ($U = 3157$; $Z = 2,97$; $p = 0,003$; $n_1 = 102$; $n_2 = 83$) (рис. 2). Данный факт может быть обусловлен ростом шанса ко- или суперинфицирования резистентным штаммом при более длительном рискованном поведении. Вместе с тем нельзя исключать обусловленное возрастом снижение функциональных возможностей иммунной системы подавлять отдельные субпопуляции ВИЧ-1,

Таблица 2. Распределение мутаций лекарственной устойчивости в исследованных образцах к основным классам АРВП

Table 2. Distribution of drug resistance mutations (DRM) to the main classes of antiretroviral drugs (ARVDs) in the studied samples

Количество МЛУ в образце The amount of DRM in the sample	Количество образцов / Number of samples							всего total
	МЛУ только к ННИОТ DRM only to NNRTI	МЛУ только к НИОТ DRM only to NRTI	МЛУ только к ИП DRM only to PI	МЛУ к НИОТ и ННИОТ DRM to NNRTI & NRTI	МЛУ к ИП и НИОТ DRM to PI & NRTI	МЛУ к ИП и ННИОТ DRM to PI & NNRTI	МЛУ ко всем классам DRM for all classes	
1	22	6	5	–	–	–	–	33
2	4	1	–	16	2	–	–	23
3	–	–	–	21	1	1	–	23
4	–	–	–	16	1	–	2	19
5	–	–	–	13	–	–	1	14
6	–	–	–	4	1	–	4	9
7	–	–	–	5	3	–	1	9
8	–	–	–	4	1	–	1	6
9	–	–	–	2	–	–	–	2
12	–	–	–	–	–	–	1	1
14	–	–	–	–	–	–	1	1
Итого Total	26	7	5	81	9	1	11	140

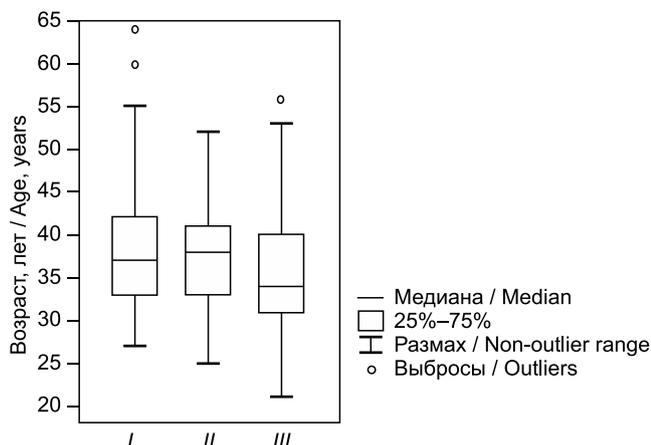


Рис. 2. Возраст пациентов, инфицированных штаммами ВИЧ: с МЛУ к нескольким классам АРВП (I), только к 1 классу АРВП (II), без МЛУ (III).

Fig. 2. The box plot of the patient's age depending on the occurrence of DRMs to several classes of antiretroviral drugs (I), DRMs only to one class of antiretroviral drugs (II) and without DRMs (III).

возникающее на горизонте 3 лет. Статистически значимая разница в длительности лечения указанных групп пациентов отсутствовала ($U = 1268,5$; $Z = -1,13$; $p = 0,2582$; $n_1 = 98$; $n_2 = 55$).

Корреляционный анализ между длительностью приёма АРВП и количеством МЛУ не выявил значимой связи — коэффициент корреляции Спирмена составил 0,039.

Среди 140 образцов, содержащих МЛУ, количество одновременно выявляемых МЛУ варьировало от 1 до 14, при этом медиана составила 3 МЛУ,

а межквартильный интервал находился в диапазоне 2–5. В общей сложности выявлено 70 вариантов МЛУ, которые встретились 503 раза (табл. 3). Аминокислотные замены, приводящие к МЛУ, в гене протеазы возникали в 17 позициях, в гене обратной транскриптазы — в 27 позициях.

Наиболее распространённой является аминокислотная замена *M184V*, формирующая резистентность ВИЧ к НИОТ, которая встречалась чаще любой другой МЛУ и была выявлена в 88 образцах (39,5%; 95% ДИ 33,3–46,0). Среди МЛУ к ННИОТ наиболее распространённой была аминокислотная замена *G190S*, выявленная в 55 образцах (34,7%; 95% ДИ 19,5–30,7).

Самой частой МЛУ ВИЧ-1 к ИП являлась минорная мутация *L33F*, выявленная в 13 образцах (5,8%; 95% ДИ 3,4–9,7). Среди мажорных мутаций к ИП самыми частыми оказались замены *M46I*, наблюдавшиеся в 9 образцах (4,0%; 95% ДИ 2,1–7,5), и *I50L* — в 7 образцах (3,1%; 95% ДИ 1,5–6,3).

МЛУ к ИП, несмотря на самую низкую частоту обнаружения, характеризовались широким разнообразием аминокислотных замен — 23 варианта (33,3% от всех вариантов МЛУ; 95% ДИ 23,4–45,1), сопоставимым с количеством вариантов МЛУ к НИОТ — 26 вариантов (37,3%; 95% ДИ 27,2–49,5) и ННИОТ — 19 вариантов (27,5%; 95% ДИ 18,4–39,0).

С точки зрения преодоления генетического барьера резистентности наиболее интересны мутации, возникающие изолированно, вне комбинаций с другими МЛУ. Всего было выявлено 11 таких мутаций в 33 образцах. Наиболее распространённой изоли-

Таблица 3. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1, выявленные при исследовании штаммов, выделенных от пациентов, получавших лечение на территории УФО, %

Table 3. HIV-1 drug resistance mutations identified in strains isolated from treated patients in the Ural Federal District

МЛУ DRMs	Класс АРВП ARVDs class	Годы обследования / Survey years				Спарклайны Sparklines	Доля в структуре Proportion in structure
		2016	2017	2018	2019		
L210W	NRTI	0,6	0,0		1,2		0,8
L74I	NRTI	0,0	1,5	0,0			2,6
L74V	NRTI	4,4	3,0	2,4	1,2		2,6
M184V	NRTI	18,8	19,1	14,6	12,2		0,2
M41L	NRTI	1,1	2,0	0,0	1,2		0,2
T215F	NRTI	1,7	1,0	2,4	0,0		1,2
T215I	NRTI	0,6	0,0	0,0			1,2

Окончание табл. 3 на следующей странице.
 End of Table 3 see on the next page.

Окончание табл. 3.
 End of Table 3.

МЛУ DRMs	Класс АРВП ARVDs class	Годы обследования / Survey years				Спарклайны Sparklines	Доля в структуре Proportion in structure
		2016	2017	2018	2019		
T215Y	NRTI	0,6	1,0	2,4	1,2		1,2
V75I	NRTI	0,0	0,5	0,0	1,2		0,2
Y115F	NRTI	1,7	3,5	0,0	2,4		0,2
M184I	NRTI + NNRTI	0,0	1,0	4,9	6,1		0,2
F53L	PI	1,1	1,5	0,0			0,2
G48A	PI	0,0	0,5	0,0			10,9
I47A	PI	0,0	0,5	0,0			1,0
I47IV	PI	0,0	0,0		1,2		1,0
I47V	PI	1,1	0,0	2,4	0,0		1,0
I50L	PI	2,2	1,0	2,4	0,0		1,0
I50V	PI	0,0	0,5	0,0			1,0
I54L	PI	0,6	0,5	0,0			1,0
I54V	PI	0,0	0,5	0,0			1,0
I84V	PI	0,0	0,5	0,0			1,0
K20T	PI	1,1	0,0	0,0			0,2
L10F	PI	0,6	1,0	2,4	0,0		0,8
L33F	PI	3,9	2,5	2,4	0,0		2,6
L76V	PI	1,1	0,5	0,0	1,2		0,8
L89V	PI	1,1	0,0	0,0			0,4
L90M	PI	0,6	0,0	0,0			0,2
M46I	PI	1,7	2,5	0,0	1,2		1,8
M46L	PI	0,0	0,5	0,0			0,2
N83D	PI	0,6	0,0	0,0			0,2
Q58E	PI	1,1	1,5	2,4	0,0		1,2
V32I	PI	0,0		2,4	0,0		0,2
V82A	PI	0,6	1,0	0,0			0,6
V82F	PI	0,6	0,0	0,0			0,2
<i>n</i>		181	199	41	82		503

рованной МЛУ оказалась замена *K103N*, формирующая резистентность к ННИОТ, которая встречалась в изолированном виде в 11 образцах (4,9%; 95% ДИ 2,8–8,6), в комбинациях — в 24 образцах (10,8%; 95% ДИ 7,3–15,5). Распространённость МЛУ в изолированном виде свыше 1% (3 и более образцов) была выявлена для *M184V*, *G190S*, *K103N*, *E138A*, *L33F*. Только одна МЛУ *G48A*, формирующая устойчивость к ИП, была выявлена вне комбинаций и не встречалась совместно с другими МЛУ.

Таким образом, МЛУ ВИЧ, наиболее часто выявляемые в нашем исследовании (*M184V*, *G190S*, *L33F*), соответствуют МЛУ ВИЧ, наиболее распространённым в России [12, 36–41].

Известно, что МЛУ ВИЧ формируют различные уровни резистентности, влияющие на эффективность терапии тем или иным АРВП [42]. Резистентность низкого, среднего и высокого уровня к АРВП была зарегистрирована нами в 134 образцах (60,1%; 95% ДИ 53,5–66,3). Количество препаратов (по международным непатентованным наименованиям (МНН)), к которым имела резистентность ВИЧ, варьировало от 1 до 19, медиана 8 (МКИ от 4,25 до 11). При этом резистентность высокого уровня к АРВП выявлена в 126 образцах (56,5%; 95% ДИ 49,9–62,8) с медианой по числу МНН 4,5 (МКИ 3,25–7,0, размах 1–13).

При оценке профиля резистентности ВИЧ к группам АРВП установлено, что в большинстве случаев — 82 образца (36,8%; 95% ДИ 30,7–43,3) — резистентность высокого уровня обнаруживается одновременно к ННИОТ и НИОТ. Резистентность высокого уровня только к ННИОТ выявлена в 19 образцах (5,5%; 95% ДИ 5,5–12,9), только к НИОТ — в 6 образцах (2,7%; 95% ДИ 1,2–5,7). Резистентность высокого уровня к ИП только в 1 образце была представлена в отсутствие комбинаций с другими классами АРВП. В сочетании с резистентностью высокого уровня к НИОТ резистентность к ИП была выявлена в 9 образцах (2,1%; 95% ДИ 2,1–7,5). Резистентность высокого уровня одновременно ко всем классам АРВП была выявлена также в 9 образцах (2,1%; 95% ДИ 2,1–7,5).

В исследуемой выборке была обнаружена резистентность ко всем 20 АРВП, анализируемым «Алгоритмом интерпретации генотипической резистентности программы HIVdb» Стенфордского университета. При этом резистентность высокого уровня была выявлена к 18 АРВП.

Наиболее часто резистентность высокого уровня выявлялась к невирапину (ННИОТ) — в 102 образцах (45,7%; 95% ДИ 39,3–52,3). В равном количестве образцов наблюдалась резистентность высокого уровня к эфавирензу (ННИОТ), эмтрицитабину (НИОТ) и ламивудину (НИОТ) — по 97 образцов (43,5%; 95% ДИ 37,2–50,1). Резистентность высокого уровня с частотой выше 10% выявлена к

рилпивирину (ННИОТ) в 46 образцах (20,6%; 95% ДИ 15,8–26,4), диданозину (НИОТ) в 40 образцах (17,9%; 95% ДИ 13,5–23,5), абакавиру (НИОТ) в 39 образцах (17,5%; 95% ДИ 13,1–23,0) и к доравирину (ННИОТ) в 28 образцах (12,6%; 95% ДИ 8,8–17,5).

Доля образцов, имеющих штаммы ВИЧ с генотипической резистентностью высокого уровня к ИП, не превышала 4,5%, для саквинавира была выявлена в минимальной доле — 1,8%, а для дарунавира и типранавира отсутствовала (табл. 4).

В 68 образцах повторялось 6 наиболее распространённых комбинаций резистентности ВИЧ к АРВП, в 6 образцах была выявлена моноустойчивость к рилпивирину (табл. 5).

Распространённость монорезистентности высокого уровня к рилпивирину среди женщин была существенно выше, чем среди мужчин, по сравнению с комбинированной резистентностью к рилпивирину в данных гендерных группах (точный критерий Фишера $p = 0,0005$).

Заключение

Несмотря на высокий уровень выявляемости субтипа А6 (91,03%) в генетической структуре популяции выявленных штаммов ВИЧ, циркулирующих среди населения УФО, в анализируемых нуклеотидных последовательностях наблюдались различия. Гетерогенность штаммов ВИЧ сформировала распад филогенетического дерева на несколько удалённых кластеров и позволила предположить занос штаммов ВИЧ в УФО из популяций, находящихся за пределами России. Подтверждает данное предположение существенная доля штаммов, имеющих высокий уровень относительной идентичности консервативного участка генома (более 97%) с геномами штаммов ВИЧ из ближнего и дальнего зарубежья: 43,9 и 35,9% соответственно.

Установлена высокая частота встречаемости у штаммов ВИЧ МЛУ (62,8%), при этом у 60,1% выявлена резистентность к одному из АРВП. Выявлено статистически значимое превышение возраста пациентов, образцы которых содержали штаммы с МЛУ одновременно к 2 или 3 классам АРВП, по сравнению с пациентами, в образцах от которых отсутствовали штаммы с МЛУ ($p = 0,003$). Возрастная разница медиан составила 3 года. Выявленная зависимость обуславливает потребность в более глубоком изучении связанных с возрастом функциональных возможностей иммунной системы подавлять отдельные субпопуляции ВИЧ-1 при поддержке АРТ.

Резистентность от низкого до высокого уровня была выявлена ко всем 20 АРВП, анализируемым в HIVdb, при этом резистентность высокого уровня отсутствовала только к двум ИП: дарунавиру и типранавиру.

Резистентность высокого уровня выявлена в 56,5% образцов с медианой по числу МНН

Таблица 4. Спектр генотипической резистентности ВИЧ высокого уровня к АРВП в исследуемой группе пациентов
Table 4. Spectrum of high-level genotypic resistance HIV to ARVDs in the study group of patients

Класс АРВП Class of the ARVDs	АРВП ARVDs	МНН АРВП INN ARVDs	Количество образцов Number of samples	Распространённость резистентности к АРВП Prevalence of resistance to ARVDs (n = 223)		Структура резистентности к АРВП Structure of ARVDs resistance (n = 641)	
				%	95% ДИ / CI _{α=0,05}	%	95% ДИ / CI _{α=0,05}
ИП PI	ATV/r	Атазанавир Atazanavir	10	4,5	2,5–8,1	1,6	0,8–2,8
	FPV/r	Фосампренавир Fosamprenavir	9	4,0	2,1–7,5	1,4	0,7–2,6
	IDV/r	Индинавир Indinavir	6	2,7	1,2–5,7	0,9	0,4–2
	LPV/r	Лопинавир Lopinavir	6	2,7	1,2–5,7	0,9	0,4–2
	NFV	Нельфинавир Nelfinavir	10	4,5	2,5–8,1	1,6	0,8–2,8
	SQV/r	Саквинавир Saquinavir	4	1,8	0,7–4,5	0,6	0,2–1,6
НИОТ NRTI	ABC	Абакавир Abacavir	39	17,5	13,1–23	6,1	4,5–8,2
	AZT	Зидовудин Zidovudine	10	4,5	2,5–8,1	1,6	0,8–2,8
	D4T	Ставудин Stavudine	16	7,2	4,5–11,3	2,5	1,5–4
	DDI	Диданозин Didanosine	40	17,9	13,5–23,5	6,2	4,6–8,4
	FTC	Эмтрицитабин Emtricitabine	97	43,5	37,2–50,1	15,1	12,6–18,1
	LMV	Ламивудин Lamivudine	97	43,5	37,2–50,1	15,1	12,6–18,1
	TDF	Тенофовир Tenofovir	9	4,0	2,1–7,5	1,4	0,7–2,6
ННИОТ NNRTI	DOR	Доравирин Doravirine	28	12,6	8,8–17,5	4,4	3–6,2
	EFV	Эфавиренз Efavirenz	97	43,5	37,2–50,1	15,1	12,6–18,1
	ETR	Этравирин Etravirin	15	6,7	4,1–10,8	2,3	1,4–3,8
	NVP	Невирапин Nevirapine	102	45,7	39,3–52,3	15,9	13,3–18,9
	RPV	Рилпивирин Ralpivirine	46	20,6	15,8–26,4	7,2	5,4–9,4

4,5. Практически в каждом втором образце (доля 43,5–45,7%) выявлялись штаммы ВИЧ с резистентностью высокого уровня к невирапину (ННИОТ), эфавирензу (ННИОТ), эмтрицитабину (НИОТ) и ламивудину (НИОТ). Устойчивость к препаратам из класса ИП встречалась значительно реже (4,5% образцов с резистентностью высокого уровня к ИП), что связано с высоким генетическим барьером возникновения МЛУ к АРВП из этого класса [43, 44].

Широкая распространённость штаммов ВИЧ с резистентностью высокого уровня среди ЛЖВС повышает риск передачи резистентных штаммов и распространения первичной резистентности в

УФО. Следовательно, в УФО существует объективная необходимость определения резистентности ВИЧ до назначения АРТ первой линии АРТ-наивным пациентам прежде всего на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Таким образом, для ранней диагностики развития резистентности ВИЧ к АРВП при существующих схемах АРТ актуальна разработка ПЦР-тест-систем, ориентированных на специфические участки гена *pol*, содержащие МЛУ к указанным АРВП. Данная тест-система позволит с низкими временными и финансовыми затратами установить показания для корректировки наиболее массовой схемы АРТ первого ряда.

Таблица 5. Наиболее распространённые комбинации генотипической резистентности ВИЧ к АРВП**Table 5.** The most common combinations of genotypic resistance HIV to ARVDs

Комбинации генотипической резистентности к АРВП Combinations of genotypic resistance to ARVDs	Количество образцов Number of samples	Распространённость комбинаций Prevalence of combinations (n = 223)	
		%	95% ДИ / CI _{α = 0,05}
[ABC + DDI + FTC + LMV] _{НИИОТ / NRTI} + [DOR + EFV + ETR + NVP + RPV] _{НИИОТ / NNRTI}	17	7,6	4,8–11,9
[ABC + D4T + DDI + FTC + LMV + TDF] _{НИИОТ / NRTI} + [DOR + EFV + ETR + NVP + RPV] _{НИИОТ / NNRTI}	15	6,7	4,1–10,8
[EFV + NVP] _{НИИОТ / NNRTI}	12	5,4	3,1–9,2
[ABC + DDI + FTC + LMV] _{НИИОТ / NRTI} + [DOR + EFV + NVP + RPV] _{НИИОТ / NNRTI}	8	3,6	1,8–6,9
[ABC + AZT + D4T + DDI + FTC + LMV + TDF] _{НИИОТ / NRTI} + [DOR + EFV + ETR + NVP + RPV] _{НИИОТ / NNRTI}	8	3,6	1,8–6,9
[ABC + FTC + LMV] _{НИИОТ / NRTI} + [EFV + NVP] _{НИИОТ / NNRTI}	8	3,6	1,8–6,9
Моноустойчивость к RPV / Mono-resistance to RPV	6	2,7	1,2–5,7

Примечание. Обозначения АРВП см. в табл. 3.

Note. ARVDs names see in the Table 3.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Hong S.Y., Nachega J.B., Kelley K., Bertagnolio S., Marconi V.C., Jordan M.R. The global status of HIV drug resistance: clinical and public-health approaches for detection, treatment and prevention. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2011; 11(2): 124–33. <https://doi.org/10.2174/187152611795589744>
- WHO. Development of the Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017–2021. Geneva; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255883>
- Chimukangara B., Lessells R.J., Sartorius B., Gounder L., Manyana S., Pillay M., et al. HIV-1 drug resistance in adults and adolescents on protease inhibitor-based antiretroviral treatment in KwaZulu-Natal Province, South Africa. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2021; S2213-7165(21)00249-6. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.023>
- Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Чурина М.А., Валутите Д.Э., Семенов А.В. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020; 11(4): 79–90. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90>
- Voerma R.S., Bunupuradah T., Dow D., Fokam J., Karimania A., Lehman D., et al. Multicentre analysis of second-line antiretroviral treatment in HIV-infected children: adolescents at high risk of failure. *J. Int. AIDS Soc.* 2017; 20(1): 21930. <https://doi.org/10.7448/ias.20.1.21930>
- Mulu A., Maier M., Liebert U.G. Upward trends of acquired drug resistances in Ethiopian HIV-1C isolates: a decade longitudinal study. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186619. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186619>
- WHO. End inequalities. End AIDS. Global AIDS Strategy 2021–2026. Geneva; 2021. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-2026-global-AIDS-strategy>
- Алимов А.В., Захарова Ю.А., Питерский М.В., Быков Р.О., Ладыгин О.В. ВИЧ-инфекция на территории Уральского федерального округа. Информационный бюллетень за 2019 г. Екатеринбург; 2020.
- Покровский В.И., Покровский В.В., Юрин О.Г. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2001; (1): 7–10.
- Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Mol. Biol. Evol.* 2018; 35(6): 1547–9. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>
- Wilson E.B. Probable Inference, the law of succession, and statistical inference. *J. Am. Stat. Assoc.* 1927; (22): 209–12. <https://doi.org/10.2307/2276774>
- Пасечник О.А., Блох А.И. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и стран СНГ: систематический обзор и метаанализ. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8(2): 127–38. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-127-138>
- Gashnikova N.M., Astakhova E.M., Gashnikova M.P., Bocharov E.F., Petrova S.V., Pun'ko O.A., et al. HIV-1 epidemiology, genetic diversity, and primary drug resistance in the Tyumen oblast, Russia. *Biomed Res. Int.* 2016; 2016: 2496280. <https://doi.org/10.1155/2016/2496280>
- Казеннова Е.В., Васильев А.В., Лаповок И.А., Гришечкин А.Е., Лага В.Ю., Саламов Г.Г., и др. Генетические варианты ВИЧ-1 в азиатской части России (2005–2010). *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(4): 28–35.
- Karchava M., Pulver W., Smith L., Philpott S., Sullivan T.J., Wethers J., et al. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006; 42(5): 614–9. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000225871.87456.e7>
- Rhee S.Y., Clutter D., Fessel W.J., Klein D., Slome S., Pinsky B.A., et al. Trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in a large US clinic population. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(2): 213–21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy453>
- Shu Z., Chen Y., Abudureyimu A., Li T., Yuan T., Ma J., et al. Surveillance of HIV-1 drug resistance in Xinjiang: high prevalence of K103N in treatment-naïve individuals. *Arch. Virol.* 2018; 163(8): 2111–9. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3825-7>
- Chin B.S., Choi J.Y., Han Y., Kuang J., Li Y., Han S.H., et al. Comparison of genotypic resistance mutations in treatment-naïve HIV type 1-infected patients in Korea and China. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2010; 26(2): 217–21. <https://doi.org/10.1089/aid.2009.0157>
- Hawke K.G., Waddell R.G., Gordon D.L., Ratcliff R.M., Ward P.R., Kaldor J.M. HIV non-B subtype distribution: emerging trends and risk factors for imported and local infections newly diagnosed in South Australia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2013; 29(2): 311–7. <https://doi.org/10.1089/aid.2012.0082>

20. Neogi U., Siddik A.B., Kalaghatgi P., Gisslén M., Bratt G., Marone G., et al. Recent increased identification and transmission of HIV-1 unique recombinant forms in Sweden. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 6371. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06860-2>
21. Machnowska P., Meixenberger K., Schmidt D., Jessen H., Hillenbrand H., Gunsenheimer-Bartmeyer B., et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0209605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>
22. Rhee S.Y., Varghese V., Holmes S.P., Van Zyl G.U., Steegen K., Boyd M.A., et al. Mutational correlates of virological failure in individuals receiving a WHO-recommended tenofovir-containing first-line regimen: an international collaboration. *EBioMedicine.* 2017; 18: 225–35. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.024>
23. Hughes G.J., Fearnhill E., Dunn D., Lycett S.J., Rambaut A., Leigh Brown A.J. Molecular phylodynamics of the heterosexual HIV epidemic in the United Kingdom. *PLoS Pathog.* 2009; 5(9): e1000590. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000590>
24. Caplinskas S., Loukachov V.V., Gasich E.L., Gilyazova A.V., Caplinskiene I., Lukashov V.V. Distinct HIV type 1 strains in different risk groups and the absence of new infections by drug-resistant strains in Lithuania. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013; 29(4): 732–7. <https://doi.org/10.1089/aid.2012.0312>
25. Kousiappa I., van de Vijver D.A.M.C., Demetriades I., Kostrikis L.G. Genetic analysis of HIV type 1 strains from newly infected untreated patients in Cyprus: high genetic diversity and low prevalence of drug resistance. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2009; 25(1): 23–35. <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0168>
26. Worobey M., Watts T.D., McKay R.A., Suchard M.A., Grannade T., Teuwen D.E., et al. 1970s and ‘Patient 0’ HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature.* 2016; 539(7627): 98–101. <https://doi.org/10.1038/nature19827>
27. Kinloch N.N., MacMillan D.R., Le A.Q., Cotton L.A., Bangsberg D.R., Buchbinder S., et al. Population-level immune-mediated adaptation in HIV-1 polymerase during the North American epidemic. *J. Virol.* 2016; 90(3): 1244–58. <https://doi.org/10.1128/jvi.02353-15>
28. Maldarelli F., Kearney M., Palmer S., Stephens R., Mican J., Polis M.A., et al. HIV populations are large and accumulate high genetic diversity in a nonlinear fashion. *J. Virol.* 2013; 87(18): 10313–23. <https://doi.org/10.1128/jvi.01225-12>
29. Roberts H.E., Hurst J., Robinson N., Brown H., Flanagan P., Vass L., et al. Structured observations reveal slow HIV-1 CTL escape. *PLoS Genet.* 2015; 11(2): e1004914. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004914>
30. Mbisa J.L., Ledesma J., Kirwan P., Bibby D.F., Manso C., Skingsley A., et al. Surveillance of HIV-1 transmitted integrase strand transfer inhibitor resistance in the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75(11): 3311–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa309>
31. Lukashov V.V., Jurriaans S., Bakker M., Berkhout B. Transmission of risk-group specific HIV-1 strains among Dutch drug users for more than 20 years and their replacement by nonspecific strains after switching to low-harm drug practices. *JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013; 62(2): 234–8. <https://doi.org/10.1097/qai.0b013e318279734d>
32. Rangel H.R., Garzaro D., Fabbro R., Martinez N., Ossenkop J., Torres J.R., et al. Absence of primary integrase resistance mutations in HIV type 1-infected patients in Venezuela. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2010; 26(8): 923–6. <https://doi.org/10.1089/aid.2010.0039>
33. Vercauteren J., Wensing A.M.J., van de Vijver D.A.M.C., Albert J., Balotta C., Hamouda O., et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J. Infect. Dis.* 2009; 200(10): 1503–8. <https://doi.org/10.1086/644505>
34. Patiño-Galindo J.A., Torres-Puente M., Bracho M.A., Alastrué I., Juan A., Navarro D., et al. The molecular epidemiology of HIV-1 in the Comunidad Valenciana (Spain): analysis of transmission clusters. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 11584. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10286-1>
35. Peeters M., Toure-Kane C., Nkengasong J.N. Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials. *AIDS.* 2003; 17(18): 2547–60. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000096895.73209.89>
36. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. *Терапевтический архив.* 2017; 89(11): 44–9. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891144-49>
37. Пономарева О.А., Ревизор А.О., Круглова Е.А., Плотникова Ю.К., Наумова Е.С. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Иркутской области. *Лабораторная служба.* 2016; 5(1): 33–7. <https://doi.org/10.17116/labs20165133-37>
38. Елисеева В.С., Кругляк С.П., Складар Л.Ф., Махно Е.С. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2015; 7(2): 49–54. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-2-49-55>
39. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лебедев А.В., Лага В.Ю., Глушенко Н.В., Зверев С.Я. и др. Анализ резистентности ВИЧ в Приволжском федеральном округе Российской Федерации. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2015; 7(3): 56–66. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-56-66>
40. Парфенова О.В., Пекшева О.Ю., Зайцева Н.Н. Распространение мутаций резистентности и субтипов ВИЧ-1 как показатель динамики эпидемии ВИЧ-инфекции в Приволжском федеральном округе в 2016–2018 гг. *Здоровье населения и среда обитания.* 2019; (8): 50–6. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-50-55>
41. Новак К.Е., Никифорова А.О., Ингабире Т., Зуева Е.Б., Щемелев А.Н., Эсауленко Е.В. и др. Оптимизация профилактики развития мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусных препаратов. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого.* 2020; 119(3): 47–51.
42. Liu T.F., Shafer R.W. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance shifter interpretation. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42(11): 1608–18. <https://doi.org/10.1086/503914>
43. Lee C.A., Kessler C.M., Varon D., Martinowitz U., Heim M., Condra J.H. Resistance to HIV protease inhibitors. *Haemophilia.* 1998; 4(4): 610–5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440610.x>
44. Tenore S.B., Ferreira P.R.A. The place of protease inhibitors in antiretroviral treatment. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2009; 13(5): 371–4. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702009000500012>

REFERENCES

- Hong S.Y., Nachega J.B., Kelley K., Bertagnolio S., Marconi V.C., Jordan M.R. The global status of HIV drug resistance: clinical and public-health approaches for detection, treatment and prevention. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2011; 11(2): 124–33. <https://doi.org/10.2174/187152611795589744>
- WHO. Development of the Global Action Plan on HIV drug resistance, 2017–2021. Geneva; 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255883>
- Chimukangara B., Lessells R.J., Sartorius B., Gounder L., Manyana S., Pillay M., et al. HIV-1 drug resistance in adults and adolescents on protease inhibitor-based antiretroviral treatment

- in KwaZulu-Natal Province, South Africa. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.023>
4. Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Churina M.A., Valutite D.E., Semenov A.V. Hiv molecular epidemiology and pharmaco-resistance in patients with antiretroviral therapy failure in Arkhangelsk district. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2020; 11(4): 79–90. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90> (in Russian)
 5. Boerma R.S., Bunupuradah T., Dow D., Fokam J., Karimnia A., Lehman D., et al. Multicentre analysis of second-line antiretroviral treatment in HIV-infected children: adolescents at high risk of failure. *J. Int. AIDS Soc.* 2017; 20(1): 21930. <https://doi.org/10.7448/ias.20.1.21930>
 6. Mulu A., Maier M., Liebert U.G. Upward trends of acquired drug resistances in Ethiopian HIV-1C isolates: a decade longitudinal study. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186619. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186619>
 7. WHO. End inequalities. End AIDS. Global AIDS Strategy 2021–2026. Geneva; 2021. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021-2026-global-AIDS-strategy>
 8. Alimov A.V., Zakharova Yu.A., Piterkiy M.V., Bykov R.O., Ladygin O.V. HIV infection in the territory of the Ural Federal District. Newsletter for 2019. Ekaterinburg; 2020. (in Russian)
 9. Pokrovskiy V.I., Pokrovskiy V.V., Yurin O.G. Clinical classification of HIV infection. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2001; (1): 7–10. (in Russian)
 10. Kumar S., Stecher G., Li M., Nnyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Mol. Biol. Evol.* 2018; 35(6): 1547–9. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>
 11. Wilson E.B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J. Am. Stat. Assoc.* 1927; (22): 209–12. <https://doi.org/10.2307/2276774>
 12. Pasechnik O.A., Blokh A.I. The prevalence of HIV recombinant forms in Russia and countries of the CIS: systematic review and metaanalysis. *Infektsiya i immunitet.* 2018; 8(2): 127–38. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-127-138> (in Russian)
 13. Gashnikova N.M., Astakhova E.M., Gashnikova M.P., Bocharov E.F., Petrova S.V., Pun'ko O.A., et al. HIV-1 epidemiology, genetic diversity, and primary drug resistance in the Tyumen oblast, Russia. *Biomed Res. Int.* 2016; 2016: 2496280. <https://doi.org/10.1155/2016/2496280>
 14. Kazennova E.V., Vasil'ev A.V., Lapovok I.A., Grishchkin A.E., Laga V.Yu., Salamov G.G., et al. Genetic variants of HIV-1 in the Asian part of Russia (2005–2010). *Vopr. Virusol.* 2013; 58(4): 28–35. (in Russian)
 15. Karchava M., Pulver W., Smith L., Philpott S., Sullivan T.J., Wethers J., et al. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2006; 42(5): 614–9. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000225871.87456.e7>
 16. Rhee S.Y., Clutter D., Fessel W.J., Klein D., Slome S., Pinsky B.A., et al. Trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in a large US clinic population. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(2): 213–21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy453>
 17. Shu Z., Chen Y., Abudureyimu A., Li T., Yuan T., Ma J., et al. Surveillance of HIV-1 drug resistance in Xinjiang: high prevalence of K103N in treatment-naïve individuals. *Arch. Virol.* 2018; 163(8): 2111–9. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3825-7>
 18. Chin B.S., Choi J.Y., Han Y., Kuang J., Li Y., Han S.H., et al. Comparison of genotypic resistance mutations in treatment-naïve HIV type 1-infected patients in Korea and China. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2010; 26(2): 217–21. <https://doi.org/10.1089/aid.2009.0157>
 19. Hawke K.G., Waddell R.G., Gordon D.L., Ratcliff R.M., Ward P.R., Kaldor J.M. HIV non-B subtype distribution: emerging trends and risk factors for imported and local infections newly diagnosed in South Australia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013; 29(2): 311–7. <https://doi.org/10.1089/aid.2012.0082>
 20. Neogi U., Siddik A.B., Kalaghatgi P., Gisslén M., Bratt G., Marone G., et al. Recent increased identification and transmission of HIV-1 unique recombinant forms in Sweden. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 6371. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06860-2>
 21. Machnowska P., Meixenberger K., Schmidt D., Jessen H., Hiltenbrand H., Günsenheimer-Bartmeyer B., et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0209605. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>
 22. Rhee S.Y., Varghese V., Holmes S.P., Van Zyl G.U., Steegen K., Boyd M.A., et al. Mutational correlates of virological failure in individuals receiving a WHO-recommended tenofovir-containing first-line regimen: an international collaboration. *EBioMedicine.* 2017; 18: 225–35. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.024>
 23. Hughes G.J., Fearnhill E., Dunn D., Lycett S.J., Rambaut A., Leigh Brown A.J. Molecular phylodynamics of the heterosexual HIV epidemic in the United Kingdom. *PLoS Pathog.* 2009; 5(9): e1000590. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000590>
 24. Caplinskas S., Loukachov V.V., Gasich E.L., Gilyazova A.V., Caplinskiene I., Lukashov V.V. Distinct HIV type 1 strains in different risk groups and the absence of new infections by drug-resistant strains in Lithuania. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013; 29(4): 732–7. <https://doi.org/10.1089/aid.2012.0312>
 25. Kousiappa I., van de Vijver D.A.M.C., Demetriades I., Kostrikis L.G. Genetic analysis of HIV type 1 strains from newly infected untreated patients in Cyprus: high genetic diversity and low prevalence of drug resistance. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2009; 25(1): 23–35. <https://doi.org/10.1089/aid.2008.0168>
 26. Worobey M., Watts T.D., McKay R.A., Suchard M.A., Granade T., Teuwen D.E., et al. 1970s and 'Patient 0' HIV-1 genomes illuminate early HIV/AIDS history in North America. *Nature.* 2016; 539(7627): 98–101. <https://doi.org/10.1038/nature19827>
 27. Kinloch N.N., MacMillan D.R., Le A.Q., Cotton L.A., Bangsberg D.R., Buchbinder S., et al. Population-level immune-mediated adaptation in HIV-1 polymerase during the North American epidemic. *J. Virol.* 2016; 90(3): 1244–58. <https://doi.org/10.1128/jvi.02353-15>
 28. Maldarelli F., Kearney M., Palmer S., Stephens R., Mican J., Polis M.A., et al. HIV populations are large and accumulate high genetic diversity in a nonlinear fashion. *J. Virol.* 2013; 87(18): 10313–23. <https://doi.org/10.1128/jvi.01225-12>
 29. Roberts H.E., Hurst J., Robinson N., Brown H., Flanagan P., Vass L., et al. Structured observations reveal slow HIV-1 CTL escape. *PLoS Genet.* 2015; 11(2): e1004914. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004914>
 30. Mbisa J.L., Ledesma J., Kirwan P., Bibby D.F., Manso C., Skingsley A., et al. Surveillance of HIV-1 transmitted integrase strand transfer inhibitor resistance in the UK. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020; 75(11): 3311–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa309>
 31. Lukashov V.V., Jurriaans S., Bakker M., Berkhout B. Transmission of risk-group specific HIV-1 strains among Dutch drug users for more than 20 years and their replacement by nonspecific strains after switching to low-harm drug practices. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2013; 62(2): 234–8. <https://doi.org/10.1097/01.qai.0b013e318279734d>
 32. Rangel H.R., Garzaro D., Fabbro R., Martinez N., Ossenkop J., Torres J.R., et al. Absence of primary integrase resistance mutations in HIV type 1-infected patients in Venezuela. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2010; 26(8): 923–6. <https://doi.org/10.1089/aid.2010.0039>

33. Vercauteren J., Wensing A.M.J., van de Vijver D.A.M.C., Albert J., Balotta C., Hamouda O., et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J. Infect. Dis.* 2009; 200(10): 1503–8. <https://doi.org/10.1086/644505>
34. Patiño-Galindo J.Á., Torres-Puente M., Bracho M.A., Alastrué I., Juan A., Navarro D., et al. The molecular epidemiology of HIV-1 in the Comunidad Valenciana (Spain): analysis of transmission clusters. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 11584. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10286-1>
35. Peeters M., Toure-Kane C., Nkengasong J.N. Genetic diversity of HIV in Africa: impact on diagnosis, treatment, vaccine development and trials. *AIDS.* 2003; 17(18): 2547–60. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000096895.73209.89>
36. Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89(11): 44–9. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891144-49> (in Russian)
37. Ponomareva O.A., Revizor A.O., Kruglova E.A., Plotnikova Yu.K., Naumova E.S. Genetic diversity of HIV-1 in the Irkutsk region. *Laboratornaya shuzhba.* 2016; 5(1): 33–7. <https://doi.org/10.17116/labs20165133-37> (in Russian)
38. Eliseeva V.S., Kruglyak S.P., Sklyar L.F., Makhno E.S. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in Primorsky region. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2015; 7(2): 49–54. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-2-49-55> (in Russian)
39. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Lebedev A.V., Laga V.Yu., Glushchenko N.V., Zverev S.Ya., et al. Analysis of HIV drugs resistance in Privolzhskiy federal district of the Russian Federation. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2015; 7(3): 56–66. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-56-66> (in Russian)
40. Parfenova O.V., Peksheva O.Yu., Zaytseva N.N. Spread of mutations of resistance and HIV-1 subtypes as an indicator of dynamics of HIV epidemic in the Volga Federal District in 2016–2018. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2019; (8): 50–6. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-50-55> (in Russian)
41. Novak K.E., Nikiforova A.O., Ingabire T., Zueva E.B., Shchemelev A.N., Esaulenko E.V., et al. Optimization of prevention of HIV-1 drug-resistance mutation development in patients with virologic and antiretroviral therapy (art) failure. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo.* 2020; 119(3): 47–51. (in Russian)
42. Liu T.F., Shafer R.W. Web resources for HIV type 1 genotypic-resistance test interpretation. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42(11): 1608–18. <https://doi.org/10.1086/503914>
43. Lee C.A., Kessler C.M., Varon D., Martinowitz U., Heim M., Condra J.H. Resistance to HIV protease inhibitors. *Haemophilia.* 1998; 4(4): 610–5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440610.x>
44. Tenore S.B., Ferreira P.R.A. The place of protease inhibitors in antiretroviral treatment. *Brazilian J. Infect. Dis.* 2009; 13(5): 371–4. <https://doi.org/10.1590/s1413-8670200900050001>

Информация об авторах

Питерский Михаил Валерьевич  — руководитель Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, piterskiy_mv@eniivi.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5506-2389>

Гусев Антон Георгиевич — м.н.с. научно-методического отдела ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7886-9406>

Ходаков Олег Александрович — стажёр-исследователь лаб. энтеральных вирусных инфекций ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1493-6080>

Захарова Юлия Александровна — д.м.н., доцент, зам. руководителя по научной работе ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3416-0902>

Семенов Александр Владимирович — д.б.н., руководитель ЕНИИВИ ГНЦ ВБ «Вектор», Екатеринбург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

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

Статья поступила в редакцию 06.07.2021;
принята к публикации 10.12.2021;
опубликована 28.02.2022

Information about the authors

Mikhail V. Piterskiy  — Head, Ural Federal District AIDS Centre, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Yekaterinburg, Russia, piterskiy_mv@eniivi.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5506-2389>

Anton G. Gusev — junior researcher, Research methodology department, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7886-9406>

Oleg A. Hodakov — trainee researcher, Laboratory of enteric viral infections, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1493-6080>

Yuliya A. Zakharova — D. Sci. (Med.), Associated Professor, Deputy Director for academic affairs, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3416-0902>

Alexander V. Semenov — D. Sci. (Biol.), Head, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Yekaterinburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

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.

The article was submitted 06.07.2021;
accepted for publication 10.12.2021;
published 28.02.2022