

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-216>

Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области

Щемелев А.Н.^{1✉}, Семенов А.В.², Останкова Ю.В.¹, Зуева Е.Б.¹, Валутите Д.Э.¹, Семенова Д.А.¹, Давыденко В.С.¹, Тотолян А.А.¹

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

²Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Проблема распространения вируса иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) к настоящему времени обрела общемировое значение и фактический статус пандемии. В Санкт-Петербурге — крупном транспортном, туристическом, культурном, промышленном и приграничном центре — наблюдается высокая миграционная активность населения. Это может способствовать заносу и распространению новых генетических вариантов вируса, а также рекомбинационным процессам в вирусной популяции Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Цель — охарактеризовать современный субтипический профиль и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии (АРТ) в Ленинградской области

Материалы и методы. В ходе работы в 2016–2018 гг. был исследован клинический материал от ВИЧ-инфицированных лиц из Ленинградской области с подтвержденной вирусологической неэффективностью АРТ. Для оценки генетического разнообразия и структуры мутаций лекарственной устойчивости полученных изолятов ВИЧ-1 проводили анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol* вируса, включающего области, кодирующие протеазу и участок обратной транскриптазы.

Результаты. В обследованной группе ($n = 138$) преобладал характерный для России субсубтип А6 (97,4%), однако в единичных случаях были обнаружены субтип В и рекомбинант, образованный циркулирующей рекомбинантной формой CRF_03AB и субсубтипом А1. По результатам анализа у 95,79% пациентов выявлена хотя бы одна значимая мутация лекарственной устойчивости, чаще всего (73% случаев) вирус был устойчив к 2 классам антиретровирусных препаратов, но иногда (8% случаев) — к 3 классам. Всего были определены 105 различных мутаций фармакорезистентности в 35 позициях генома вируса.

Выводы. Учитывая высокую встречаемость мутаций фармакорезистентности ВИЧ-1 у пациентов с вирусологически неэффективной АРТ, представляется необходимым надзор за лекарственной устойчивостью вируса как у получающих АРТ, так и у АРТ-наивных лиц.

Ключевые слова: ВИЧ-1, лекарственная устойчивость ВИЧ-1, генотипирование ВИЧ-1, антиретровирусная терапия, молекулярная эпидемиология

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Протоколы № 3 от 07.04.2010 и № 47 от 25.12.2018).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Для цитирования: Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Семенова Д.А., Давыденко В.С., Тотолян А.А. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(1):28–37.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-216>

Genetic diversity and drug resistance mutations of HIV-1 in Leningrad Region

Aleksandr N. Shchemelev^{1✉}, Aleksandr V. Semenov², Yulia V. Ostankova¹, Elena B. Zueva¹, Diana E. Valutite¹, Daria A. Semenova¹, Vladimir S. Davydenko¹, Areg A. Totolian¹

¹St. Petersburg Pasteur Institute, Saint Petersburg, Russia;

²Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The spread of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) has become a global concern and has approached the pandemic status. St. Petersburg, a major transportation, tourist, cultural, industrial center, and a border city, is characterized by high migration of the population. The growing number of migrants can contribute to importation and spread of new genetic variants of the virus and trigger recombination processes in the virus population in St. Petersburg and the Leningrad Region.

The **aim** is to characterize the present-day HIV-1 subtype-specific profile and drug-resistance mutations among patients with virological failure on antiretroviral therapy (ART) in the Leningrad Region.

Materials and methods. The study performed in 2016–2018 was based on clinical material from HIV-infected individuals living in the Leningrad Region and having confirmed virological failure on ART. The genetic diversity and distribution of drug-resistance mutations of the HIV-1 isolates were assessed through analysis of nucleotide sequences of the virus *pol* gene fragment that included regions encoding protease and the reverse transcriptase region.

Results. In the group ($n = 138$), most of the patients had sub-subtype A6 (97.4%) common in Russia, though a few patients had subtype B and a recombinant containing circulating recombinant form CRF_03AB and sub-subtype A1. The tests showed that 95.79% of patients had at least one significant drug-resistance mutation; in most cases (73%) the virus was resistant to 2 classes of antiretroviral drugs and in some cases (8%) — to 3 classes. A total of 105 different drug-resistance mutations were found at 35 positions of the virus genome.

Conclusions. The high prevalence of HIV-1 drug-resistance mutations among ART patients with virological failure calls attention to surveillance of drug resistance of the virus both among ART-experienced patients and ART-naïve individuals.

Keywords: HIV-1, HIV-1 drug resistance, HIV-1 genotyping, antiretroviral therapy, molecular epidemiology

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the St. Petersburg Pasteur Institute (Protocols No. 3, April 7, 2010, and No. 47, December 25, 2018).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

For citation: Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Semenova D.A., Davydenko V.S., Totolian A.A. Genetic diversity and drug resistance mutations of HIV-1 in Leningrad Region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(1):28–37.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-216>

Введение

На сегодняшний день, согласно данным ЮНЭЙДС¹, в мире зарегистрированы 31,6–44,5 млн человек, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), при этом число новых инфицированных за 2019 г. составило 1,2–2,2 млн случаев [1].

Одним из отличительных признаков ВИЧ является высокий уровень генетического разнообразия. Существуют два типа ВИЧ, из них наибольшее рас-

пространение получил ВИЧ 1-го типа (ВИЧ-1). Распределение субтипов/субсубтипов ВИЧ в мире неоднородно и варьирует в зависимости от географического региона. Субтип В является основным кладом ВИЧ-1 в Западной и Центральной Европе, однако в России и странах СНГ, в связи с особенностями эпидемического процесса в регионе, субтип В — второй по распространённости вариант ВИЧ, при этом наблюдается доминирование особого субсубтипа А6, также называемого IDU-A (от Injecting Drug Users) или A-FSU (от former Soviet Union countries). Данный субсубтип ранее классифициро-

¹ UNAIDS data 2020. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data> (дата обращения: 05.09.2021).

вали как A1, но в связи со значимыми отличиями в строении и распространении от других вариантов ВИЧ-1 субсубтипа A1 его выделили в отдельную сравнительно однородную группу [2, 3].

На территории России представлены также рекомбинантные формы ВИЧ-1, сочетающие в геноме фрагменты, характерные для нескольких различных субтипов. Данные варианты вируса образуются посредством ретровирусной рекомбинации во время обратной транскрипции, когда обратная транскриптаза (ОТ) переключает матрицу между двумя совместно упакованными геномами, генерируя химерную молекулу ДНК [1, 3]. В случаях, если рекомбинантные формы полностью секвенированы и обнаружены у 3 или более эпидемиологически не связанных пациентов, они получают название циркулирующих рекомбинантных форм (*circulating recombinant forms* — CRF). Вирусы, представляющие собой рекомбинанты 4 и более субтипов, называют сложными и обозначают как *срх* [1]. Учитывая динамический характер пандемии ВИЧ-1, число распознаваемых CRF неуклонно растет, и в настоящее время идентифицировано более 100 CRF².

Высокая скорость эволюции вируса, его молекулярно-генетическая изменчивость в результате ошибок при репликации, высоких темпов мутации и рекомбинации фермента ОТ, а также неравномерность скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции приводят не только к генерации большого количества субтипов и рекомбинантных форм, но и к накоплению с течением времени мутаций, часть из которых оказывается клинически значимой [4]. Высокоактивная антиретровирусная терапия (АРТ), главной целью которой является подавление репликации вируса, значительно улучшает прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов, снижает смертность и количество осложнений, связанных с ВИЧ-1, увеличивает выживаемость пациентов, однако мутации фармакорезистентности (ФР) вируса остаются серьёзной угрозой устойчивому воздействию антиретровирусных препаратов (АРП) [5]. Особое значение приобретает ФР ВИЧ-1 к препаратам сразу нескольких групп, т.к. это значительно сокращает возможности терапии [6].

ВИЧ-инфекция относится к так называемым социально значимым заболеваниям, опасным для окружающих, а также признана угрозой национальной безопасности³. В первом полугодии 2020 г.

в России было выявлено 38 126 лиц, имеющих антитела к ВИЧ-1, а к концу I полугодия 2020 г. в стране проживало 1 094 050 россиян с лабораторно выявленным диагнозом ВИЧ-инфекции⁴. Также, согласно данным Федерального центра СПИД, лекарственная устойчивость у пациентов, не принимавших АРП, встречается в 5,5% случаев⁵.

Ленинградская область — субъект РФ, расположенный на северо-западе европейской части страны. Региональным центром является город федерального значения — Санкт-Петербург, оказывающий значительное влияние на исследуемый регион.

В Санкт-Петербурге эпидемия ВИЧ-инфекции началась в конце 1980-х гг. и была вялотекущей, т.к. распространялась в основном в группах риска половым путем, группа заболевших была малочисленна, и доминировал субтип В. Затем численность группы риска значительно возросла за счёт проникновения вируса в популяцию потребителей инъекционных наркотиков. С середины 1990-х гг. началось лавинообразное эпидемическое распространение ВИЧ-1 на территории России [7, 8]. В группе потребителей инъекционных наркотиков распространение получил субсубтип А6, и основным путем передачи ВИЧ-1 стал инъекционный [9].

Несмотря на то что заболеваемость в Санкт-Петербурге и Ленинградской области за первое полугодие 2020 г. не превысила среднее значение по стране, данные регионы относятся к самым поражённым ВИЧ-инфекцией. Доминирующим путём передачи вируса в настоящее время являются гетеросексуальные контакты. Согласно данным литературы, для исследуемого региона характерно преобладание ВИЧ-1 субсубтипа А6, однако совместно с ним циркулируют и другие субтипы [10].

Последние данные о распространённости лекарственной устойчивости ВИЧ среди пациентов с вирусологически неэффективной АРТ в Санкт-Петербурге относятся к 2012 г. [9], а информация, отражающая сегодняшнюю ситуацию с вторичной ФР вируса, практически отсутствует. Аналогичные данные о пациентах Ленинградской области в литературе не встречаются.

² HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs) // HIV sequence database (2017). URL: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html> (дата обращения: 05.09.2021).

³ Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»; Указ Президента РФ от 06.06.2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

⁴ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 г. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/03/VICH-infektsiya-v-Rossijskoj-Federatsii-na-31.12.2020-.pdf> (дата обращения: 05.09.2021).

⁵ Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ среди наивных пациентов в Российской Федерации. URL: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2020/12/2020-Rossijskaya-baza-dannyh-LU-VICH-u-naivnyh-patsientov.pdf> (дата обращения: 05.09.2021)

В Санкт-Петербурге — крупном транспортном, туристическом, культурном, промышленном и приграничном центре — наблюдается высокая миграционная активность населения. Это может способствовать заносу и распространению новых генетических вариантов вируса и рекомбинационным процессам в вирусной популяции региона.

Целью настоящей работы являлась характеристика современного субтипического профиля и мутаций ФР ВИЧ-1 среди пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в Ленинградской области.

Материалы и методы

В ходе работы в 2016–2018 гг. был исследован клинический материал от 138 пациентов из Ленинградской области с подтверждённой вирусологической неэффективностью АРТ, полученный при добровольном информированном согласии пациентов. Плазма крови была направлена в Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД на базе Санкт-Петербургского НИИЭМ им. Пастера на определение ФР ВИЧ.

В полученной плазме крови была выявлена вирусная нагрузка коммерческим набором «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT» (ЦНИИЭ, Россия) с порогом чувствительности 500 копий/мл, и образцы с определяемой вирусной нагрузкой в дальнейшем подвергали ОТ-ПЦР и секвенированию по Сэнгеру. Для обратной транскрипции и амплификации ВИЧ использовали коммерческие наборы «ОТ-ПЦР-комплект-Pro/Rev» и «ПЦР-комплект-Pro/Rev» (ЦНИИЭ, Россия), секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору «АмплиСенс® HIVResist-Seq» (ЦНИИЭ, Россия). Генотипирование ВИЧ-1 осуществляли на основе анализа нуклеотидных последовательностей участка гена *pol* протяжённостью 1302 нт., кодирующего протеазу (PR) и часть ОТ (RT/OT) в области 2253–3554 нт., координаты даны для представленного в международной базе данных GenBank ВИЧ HXB2 (K03455.1). Анализ продуктов секвенирующей реакции проводили с использованием генетического анализатора «ABI Prism 3500» («Applied Biosystems»).

Первичный анализ нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы «NCBI Blast» в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе «MEGA v.7.0», используя алгоритм ClustalW [11]. Для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа применяли алгоритм Neighbor-joining, позволяющий оптимизировать деревья в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции», при оценке достоверности филогенетических связей ис-

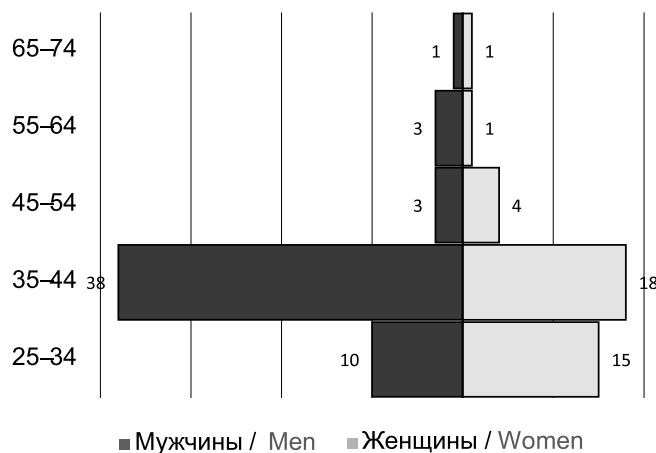


Рис. 1. Соотношение обследованных пациентов по возрасту и полу (в %).

Fig. 1. Age and gender distribution of the examined patients (%).

пользовали многократную генерацию выборок методом Bootstrap для 1000 независимых построений каждого филогенетического древа.

Генотипирование исследуемых изолятов проводили параллельно в программе «REGA HIV-1 Subtyping Tool v.3.0»⁶ и на основании анализа их филогенетических отношений с референсными последовательностями из международной базы данных GenBank. Для выявления и анализа рекомбинантных форм применяли программу «REGA HIV-1 Subtyping Tool v.3.0», используя параметры, установленные в программе (размер окна — 400; шаг — 20). Анализ генетических последовательностей ВИЧ-1 на наличие мутаций ФР проводили при помощи Стэнфордской базы данных⁷.

Результаты

Из 138 пациентов более половины (59%) принадлежали к мужскому полу. В исследуемой группе преобладала возрастная категория 35–44 года (60%), медианный возраст составил 36 лет (**рис. 1**). У всех пациентов была выявлена вирусная нагрузка ВИЧ-1, превышающая 1000 копий/мл, что позволило получить последовательности генома вируса, кодирующие протеазу и участок ОТ.

На основании двух методов типирования, филогенетического анализа и анализа последовательностей с использованием программы «REGA HIV-1 Subtyping Tool v.3.0», что позволило более точно оценить распределение субтипов ВИЧ-1, показано следующее соотношение субтипов ВИЧ-1: преобладает характерный для России субсубтип А6 (98%), в единичных случаях были встречены субтип В

⁶ REGA HIV-1 Subtyping Tool v.3.0. URL: <http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>

⁷ Stanford HIV DB.

URL: <https://hivdb.stanford.edu/hivdb/by-mutations>

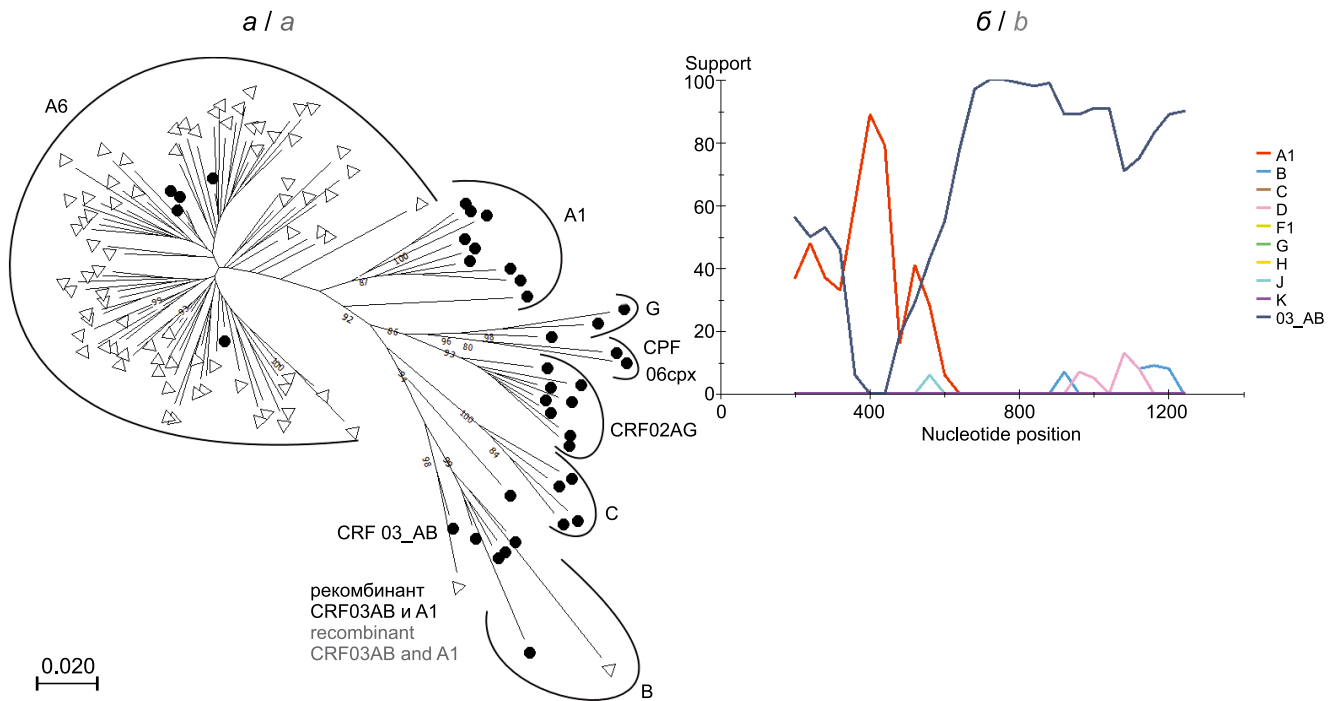


Рис. 2. Филогенетический анализ ВИЧ-1 при помощи алгоритма Neighbor-joining (а) и анализ рекомбинации между субсубтипом A1 и CRF_03AB в «REGA HIV-1 Subtyping Tool v.3.0» (б).

а: • — референсные последовательности (табл. 1); Δ — последовательности изолятов из данного исследования.

Fig. 2. The HIV-1 phylogenetic analysis with the Neighbor-joining algorithm (a) and the analysis of the recombination between sub-subtype A1 and CRF_03AB with the REGA HIV-1 Subtyping Tool v.3.0 program (b).

а: • — reference sequences (Table 1); Δ — sequences of isolates from the study.

(1%) и рекомбинант между циркулирующей рекомбинантной формой CRF_03AB и субсубтипом A1 (1%) (рис. 2, табл. 1).

По результатам анализа у 96% пациентов встречена хотя бы одна значимая мутация, ассоциированная с ФР для соответствующего субсубтипа вируса. Всего нами были встречены 105 различных мутаций ФР в 35 позициях гена *pol* вируса ВИЧ-1 (рис. 3). Встреченные мутации в большинстве (89%) случаев вызывают ФР к нуклеозидным (НИОТ) (43%) и нунуклеозидным (ННИОТ) (47%)

ингибиторам ОТ. Наименьшая доля среди встреченных мутаций (11%) представлена мутациями, ассоциированными с устойчивостью к ингибиторам протеазы (ИП). Наиболее часто встречающиеся у пациентов мутации представлены в табл. 2 и 3.

В подавляющем большинстве выявленных случаев ФР ($n = 130$; 94%) в анализируемых изолятах встречались 2 и более мутации. При этом у таких пациентов вирус чаще всего устойчив к 2 классам АРП ($n = 101$; 73%), но иногда и сразу к 3 классам АРП ($n = 11$; 8%).

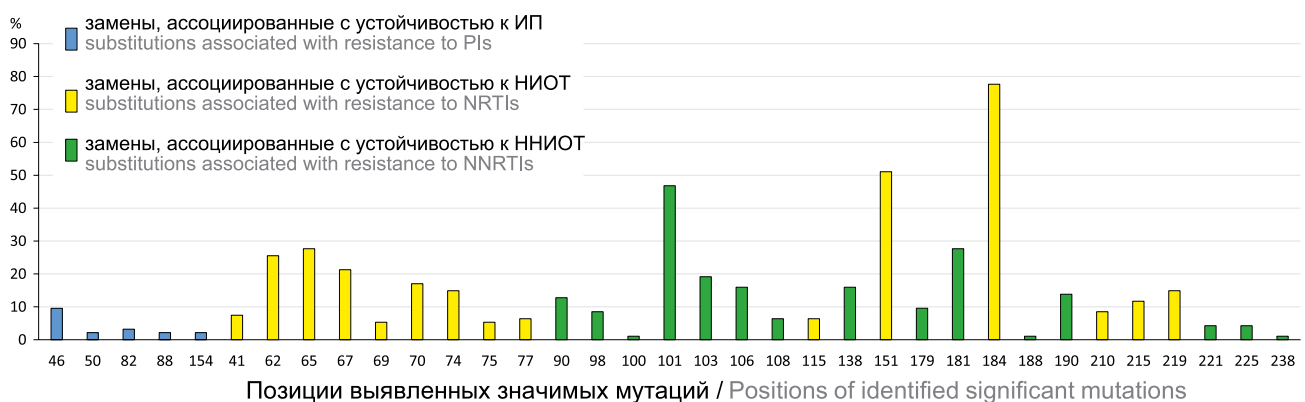


Рис. 3. Встречаемость замен в позициях исследуемого участка гена *pol*.

Fig. 3. Frequency of substitutions at positions of the studied *pol* gene region.

Таблица 1. Наименование референсных последовательностей из GenBank, использованных в филогенетическом анализе

Table 1. GenBank reference sequences used in the phylogenetic analysis

Субсубтип Sub-subtype	Наименование последовательности из GenBank GenBank sequence
A1	AF069670_A1_Somalia
A1	AB287376_A1_Ruanda
A1	U51190_A1_Uganda
A1	EU110087_A1_Kenya
A1	AF484509_A1_Uganda
A1	AF107771_A_Sweden
A2	AF286237_A2_Cyprus
A3	AY521631_A3_Senegal
A3	AY521629_A3_Sweden
A6	HQ449397_A6_Krasnodar
A6	HQ161930_A6_Smolensk
A6	EF589043_A6_Kazakhstan
A6	AY500393_A6_Moscow
A6	AF413987_A6_Kiev
B	M17449_B_USA
B	KJ771697_B_Germany
B	HM586190_B_UK
B	AY713409_B_USA
B	AY173951_B_Thailand
C	AF067155_C_India
C	U52953_C_Brazil
C	U46016_C_Ethiopia
C	AY772699_C_Africa
F1	AF075703_F1_Finland
G	AF061641_G_Finland
G	U88826_G_Nigeria
G	AF084936_G_Congo
CRF_02AG	AF063224_CRF02_AG_Djibouti
CRF_02AG	GU201514_CRF02_AG_Cameroon
CRF_06cpx	HQ529257.1_Ghana_crf_06cpx
CRF02_AG	KT124792_CRF02_AG_Germany
CRF02_AG	AB231898_CRF02_AG_Ghana
CRF02_AG	EU786671_CRF02_AG_Spain
CRF02_AG	AB231896_CRF02_AG_Ghana
CRF02_AG	AY151001_CRF02_AG_Ecuador
CRF02_AG	AF377954_CRF02_AG_Cameroon
CRF03_AB	AF193276_CRF03_AB_Kaliningrad
CRF06_cpx	MH605500.1_Guinea-Bissau_crf_06cpx

Часть полученных и проанализированных нуклеотидных последовательностей участка гена *pol* изолятов ВИЧ-1 депонированы в международную базу данных GeneBank под номерами OL505461–OL505538.

Обсуждение

Генетическое разнообразие ВИЧ-1 в обследованной группе соотносится с характерным для территории России — абсолютное преобладание субсубтипа А6. При этом важно отметить, что при генотипировании инструментами «REGA HIV-1 Subtyping Tool v.3.0» все изоляты были отнесены к субсубтипу А1, однако собственный филогенетический анализ позволяет с полной уверенностью отнести их к субсубтипу А6. Данное несоответствие можно объяснить тем, что в последних версиях используемого программного обеспечения не учитываются данные, подтверждающие необходимость выделения субсубтипа А6 отдельно от субсубтипа А1. Кроме того, в единственном случае был встречен сложный рекомбинант между CRF_03AB и субтипом А1, рекомбинационный анализ которого в рамках данной работы мы проводили в пределах гена *pol*.

Генотипирование крайне важно для последующего исследования образца на наличие устойчивых к АРП вариантов ВИЧ, т.к. генетические варианты вируса могут различаться по биологическим свойствам, скорости эволюции вируса и прогрессирования заболевания, а также вкладу различных мутаций в формирование ФР к АРТ. В связи с этим необходимы дополнительные исследования для оценки участия рекомбинантных форм в генетическом разнообразии вируса в регионе. Недостаточное внимание к высокому разнообразию рекомбинантов ВИЧ и отсутствие полных данных о распространённых точках рекомбинации могут привести к ошибочному определению наличия или отсутствия ФР у вируса [21].

Нельзя не отметить различие в генетическом разнообразии субтипических профилей, полученных в данной работе и в исследовании 2012 г. [9]. Ленинградская область показывает меньшее количество встречающихся субтипов по сравнению с Санкт-Петербургом, что может говорить о значительной изолированности популяций ВИЧ-инфицированных пациентов области и города, несмотря на их географическую близость.

Крайне высокой оказалась встречаемость мутаций ФР у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ. При этом чаще всего можно было встретить мутации к ингибиторам ОТ, а мутации, ассоциированные с устойчивостью к ИП, встречены лишь в 8 (6%) случаях, что может быть связано с более высоким генетическим барьером к ФР у ИП, а также менее частым их использованием в схемах лечения у обследованных пациентов [22, 23].

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся мутации ФР ВИЧ у обследованных пациентов**Table 2.** Most frequent HIV DR mutations in the examined patients

Мутация Mutation	Встречаемость Frequency	Описание Description
<i>M184V</i>	106 (77%)	Вызывает высокую устойчивость <i>in vitro</i> к ЗТС и FTC и низкую устойчивость к ddI и ABC [12] Causes high-level resistance <i>in vitro</i> to 3TC and FTC and low-level resistance to ddI and ABC [12]
<i>Q151M</i>	70 (51%)	Вызывает устойчивость среднего/высокого уровня к AZT, ddI, d4T и ABC и устойчивость низкого уровня к TDF, ЗТС и FTC [13] Causes intermediate/high-level resistance to AZT, ddI, d4T, and ABC and low-level resistance to TDF, 3TC, and FTC [13]
<i>K101E</i>	65 (47%)	Вызывает промежуточную устойчивость к NVP и RPV, низкий уровень устойчивости к EFV и потенциально низкий уровень устойчивости к ETR [14] Causes intermediate-level resistance to NVP and RPV, low-level resistance to EFV and potentially low-level resistance to ETR [14]
<i>Y181C</i>	37 (27%)	Снижает восприимчивость к NVP, ETR, RPV и EFV более чем в 50, 5, 3 и 2 раза соответственно [15] Reduces susceptibility to NVP, ETR, RPV, and EFV more than by 50-fold, 5-fold, 3-fold, and 2-fold, respectively [15]
<i>K65R</i>	37 (27%)	Вызывает среднюю/высокую устойчивость к TDF, ddI, ABC и d4T и низкую/среднюю устойчивость к ЗТС и FTC. Увеличивает восприимчивость к AZT [16] Causes intermediate/high-level resistance to TDF, ddI, ABC, and d4T, and low/intermediate-level resistance to 3TC and FTC. Increases susceptibility to AZT [16]
<i>D67N</i>	28 (20%)	Ассоциирована с низким уровнем устойчивости к AZT и d4T, а также способствует снижению восприимчивости к ABC, ddI и TDF [17] Associated with low-level resistance to AZT and d4T, and contributes to reduced susceptibility to ABC, ddI, and TDF [17]
<i>K103N</i>	26 (19%)	Вызывает значительное снижение чувствительности к NVP и EFV [17] Causes a significant decrease in susceptibility to NVP and EFV [17]
<i>E138A</i>	22 (16%)	Снижает восприимчивость к ETR и RPV приблизительно в 2 раза [18] Reduces susceptibility to ETR and RPV approximately by 2-fold [18]
<i>G190S</i>	19 (14%)	Вызывает высокий уровень устойчивости к NVP и EFV [19] Causes high-level resistance to NVP and EFV [19]
<i>V90I</i>	18 (13%)	Связана с минимальным снижением чувствительности к ННИОТ [20] Associated with a minimum decrease in susceptibility to NNRTIs [20]

В сравнении с данными 2012 г., относящимися к Санкт-Петербургу, частота встречаемости мутаций ФР ВИЧ-1 увеличилась более чем в 3 раза: с 30% до 95% [9]. Такой рост количества устойчивых вариантов вируса можно объяснить изменением популяции ВИЧ-инфицированных в России: за этот период эпидемия вышла из уязвимых групп населения, в связи с чем повысился социальный статус людей, живущих с ВИЧ. Среди пациентов, принимающих АРП, повысилась приверженность, и вместе с тем увеличилось количество пациентов с субоптимальной приверженностью к лечению, которая является наиболее опасной для формирования ФР [24]. Одновременно с этим в регионе растёт встречаемость передающейся первичной устойчивости, которая, несомненно, вносит вклад в распространённость ФР среди лиц, принимающих АРП, т.к. на данный момент не проводится тестирование пациентов перед началом терапии на наличие мутаций ФР [10].

Кроме встречаемости мутаций, изменилась и их структура (рис. 3). На 1-м месте по встречаемости по-прежнему находится *M184V* ($n = 106$; 77%). На 2-м месте — мутация *Q151M* ($n = 70$;

Таблица 3. Встречаемость наиболее распространённых сочетаний мутаций ФР ВИЧ у обследованных пациентов
Table 3. Frequency of the most common combinations of HIV DR mutations in the examined patients

Мутации Mutations	Встречаемость Frequency
<i>M184V + K101E</i>	29 (21%)
<i>M184V + K103N</i>	19 (14%)
<i>M184V + K101E + G190S</i>	17 (12%)
<i>M184V + Q151M + K103N</i>	16 (11%)
<i>M184V + G190S</i>	7 (5%)

51%), ассоциированная с ФР сразу к нескольким НИОТ, при этом она не отмечалась в 2012 г. [9]. В 2012 г. на 3-м месте по частоте встречаемости были представлены мутации *G190S* (47%) и *K103N* (13%), связанные с ФР вируса к ННИОТ, в данном исследовании 3-е место занимают мутации в 101-й позиции ($n = 65$; 47%), также ассоциированные с ФР к ННИОТ. Мутации ФР к НИОТ и ННИОТ встречались одинаково часто, во многих случаях совместно, вызывая устойчивость к большинству ингибиторов ОТ.

Среди мутаций ФР к ИП во всех случаях встречалась главная мутация *M46I/L* и в 3 случаях — минорная мутация *L89T*.

Кроме того, выявлены 2 мутации в 10-й позиции области протеазы, одна из которых — *L10L/F* — является минорной мутацией устойчивости к ИП, а другая, встреченная в 40 (29%) случаях, — *L10I* — увеличивает репликацию вирусов с другими мутациями устойчивости к ИП [25].

Интересно отметить, что полученные результаты незначительно отличались от результатов анализа субтипического и мутационного профилей ВИЧ-1 у пациентов с вирусологически неэффективной АРТ из других регионов Северо-Западного федерального округа РФ. Так, в Архангельске преобладал субсубтип А6 (90%) по сравнению с субтипом В (9%), в 1 (1%) случае был выявлен вариант *CRF03_AB*. Мутации ФР в группе из Архангельска были выявлены у меньшего количества пациентов (86,7%), как и множественные (2 и более) мутации показаны у меньшего количества больных (81,9%), однако достоверных отличий нет. Мутации к ингибиторам ОТ встречались чаще (84%), чем мутации к ИП (16%), изоляты с ФР только к НИОТ составили 17%, только к ННИОТ — 2%, только к ИП — 11%, одновременно к ИП и НИОТ — 12%, к НИОТ и ННИОТ — 47%, ко всем 3 группам препаратов одновременно — 12% [26]. Несмотря на столь высокое сходство распространённости мутаций в целом, наблюдается отличие в структуре мутаций. Так, среди пациентов из Архангельска преобладала мутация *M184V* — 72% (67% от всех мутаций), как и в данном исследовании. В то же время встречаемость мутаций *K103N* (33%) и *G190S* (немногим менее 25%) более сходна с исследованием в Санкт-Петербурге в 2012 г. Сходная распространённость указанных мутаций была выявлена у ВИЧ-инфицированных лиц с неэффективной АРТ в Новгороде [27].

Выводы

Преобладающим геновариантом ВИЧ-1 в Ленинградской области среди пациентов с вирусологически неэффективной АРТ остается ВИЧ-1 А6 (IDUA). Показано значительное увеличение частоты встречаемости мутаций ФР ВИЧ-1 в регионе по сравнению с 2012 г. Среди образцов с мутациями ФР во всех случаях обнаружены мутации к 2 или 3 группам препаратов. Учитывая высокую встречаемость мутаций ФР у пациентов с вирусологически неэффективной АРТ, представляется необходимым надзор за ФР ВИЧ-1 как у получающих АРТ, так и у АРТ-наивных лиц. Отсутствие контроля может привести к распространению первично резистентных к АРТ ВИЧ-пациентов.

Изучение молекулярно-эпидемического разнообразия ВИЧ-1 позволит отслеживать распространение и рост эпидемии ВИЧ с течением времени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sharp P.M., Hahn B.H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011; 1(1): a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
2. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Ryabov G.S., Bobkova M.R., et al. Temporal trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A. *J. Med. Virol.* 2004; 74(2): 191–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.20177>
3. Schlösser M., Kartashev V.V., Mikkola V.H., Shemshura A., Saukhat S., Kolpakov D., et al. HIV-1 sub-subtype A6: settings for normalised identification and molecular epidemiology in the Southern Federal District, Russia. *Viruses.* 2020; 12(4): 475. <https://doi.org/10.3390/v12040475>
4. Gupta R.K., Jordan M.R., Sultan B.J., Hill A., Davis D.H., Gregson J., et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet.* 2012; 380(9849): 1250–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61038-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61038-1)
5. Scherrer A., von Wyl V., Yan W., Kouyos R.D., Böni J., Yerly S., et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-year prospective cohort analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62(10): 1310–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw128>
6. Shafer R.W., Rhee S.Y., Bennett D.E. Consensus resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principles and potential controversies. *Antivir. Ther.* 2008; 13 Suppl. 2(02): 59–68.
7. Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция — проблема человечества. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2009; 1(1): 5–9.
8. Беляков Н.А. *Головной мозг как мишень для ВИЧ: актовая речь.* СПб.; 2011.
9. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Беляков Н.А. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге. *Медицинский академический журнал.* 2012; 12(2): 97–104.
10. Ингабире Т., Семенов А.В., Есауленко Е.В., Зуева Е.В., Щемелев А.Н., Бушманова А.Д. Первичная лекарственная устойчивость среди впервые выявленных пациентов с ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2021; 13(1): 70–9. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-70-79>
11. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(7): 1870–4. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw054>
12. Hung M., Tokarsky E.J., Lagpacan L., Zhang L., Suo Z., Lansdon E.B. Elucidating molecular interactions of L-nucleotides with HIV-1 reverse transcriptase and mechanism of M184V-caused drug resistance. *Commun. Biol.* 2019; 2: 469. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0706-x>
13. Das K., Martinez S.E., Arnold E. Structural insights into HIV reverse transcriptase mutations Q151M and Q151M complex that confer multinucleoside drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(6): e00224-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00224-17>
14. Xu H.T., Colby-Germinario S.P., Huang W., Oliveira M., Han Y., Quan Y., et al. Role of the K101E substitution in HIV-1 reverse transcriptase in resistance to rilpivirine and other nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(11): 5649–57. <https://doi.org/10.1128/AAC.01536-13>
15. Archer R.H., Wisniewski M., Bambara R.A., Demeter L.M. The Y181C mutant of HIV-1 reverse transcriptase resistant to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors alters the size distribution of RNase H cleavages. *Biochemistry.* 2001; 40(13): 4087–95. <https://doi.org/10.1021/bi002328a>
16. Gu Z., Fletcher R.S., Arts E.J., Wainberg M.A., Parniak M.A. The K65R mutant reverse transcriptase of HIV-1 cross-resistant

- to 2', 3'-dideoxycytidine, 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine, and 2',3'-dideoxyinosine shows reduced sensitivity to specific dideoxynucleoside triphosphate inhibitors in vitro. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(45): 28118–22.
17. Ibe S., Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse-transcriptase inhibitor-resistance mutations. *Future Microbiol.* 2011; 6(3): 295–315. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.7>
 18. Calvez V., Marcelin A.G., Vingerhoets J., Hill A., Hadacek B., Moecklinghoff C. Systematic review to determine the prevalence of transmitted drug resistance mutations to rilpivirine in HIV-infected treatment-naive persons. *Antivir. Ther.* 2016; 21(5): 405–12. <https://doi.org/10.3851/IMP3024>
 19. Brenner B.G. Selective acquisition of G190S in HIV-1 subtype A from Russia leading to efavirenz and nevirapine treatment failure. *AIDS.* 2014; 28(17): 2619–21. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000404>
 20. Libre J.M., Santos J.R., Clot B. Etravirine: genetic barrier and resistance development. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009; 27 Suppl. 2: 32–9. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(09\)73217-3](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(09)73217-3) (in Spanish)
 21. Казеннова Е.В., Лаповок А.В., Васильев А.В., Лага В.Ю., Грезина Л.А., Волова Л.Ю. и соавт. Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена *pol* и способы их разрешения. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2010; 2(3): 42–8.
 22. Бобкова М.Р. *Лекарственная устойчивость ВИЧ.* М.: Человек; 2014.
 23. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, выделенных в субъектах Дальневосточного федерального округа. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2019; 64(2): 79–89. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-2-79-89>
 24. Лебедева Н.Н., Зверев С.Я., Кулагин В.В., Курина Н.В., Пронин А.Ю., Микова О.Е. и соавт. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2018; 10(4): 67–75. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75>
 25. Flor-Parra F., Pérez-Pulido A.J., Pachón J., Pérez-Romero P. The HIV type 1 protease L10I minor mutation decreases replication capacity and confers resistance to protease inhibitors. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2011; 27(1): 65–70. <https://doi.org/10.1089/aid.2010.0072>
 26. 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.* 2019; 11(4): 79–90. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-9>
 27. Чурина М.А., Останкова Ю.В., Семенов А.В., Никитина Н.А., Росоловский А.П., Гребенкина Е.В. и соавт. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ-1 у пациентов с неэффективностью АРВТ в Великом Новгороде. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2017; 9(1): 82–92. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-82-92>
- for normalised identification and molecular epidemiology in the Southern Federal District, Russia. *Viruses.* 2020; 12(4): 475. <https://doi.org/10.3390/v12040475>
4. Gupta R.K., Jordan M.R., Sultan B.J., Hill A., Davis D.H., Gregson J., et al. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis. *Lancet.* 2012; 380(9849): 1250–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61038-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61038-1)
 5. Scherrer A., von Wyl V., Yan W., Kouyos R.D., Böni J., Yerly S., et al. Emergence of acquired HIV-1 drug resistance almost stopped in Switzerland: A 15-year prospective cohort analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62(10): 1310–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw128>
 6. Shafer R.W., Rhee S.Y., Bennett D.E. Consensus resistance mutations for epidemiological surveillance: basic principles and potential controversies. *Antivir. Ther.* 2008; 13 Suppl. 2(02): 59–68.
 7. Onishchenko G.G. HIV infection is a problem of humanity. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2009; 1(1): 5–9. (in Russian)
 8. Belyakov N.A. *The Brain as a Target for HIV: Act Speech [Golovnoy mozg kak mishen' dlya VICH: aktovaya rech'].* St. Petersburg; 2011. (in Russian)
 9. Dement'eva N.E., Sizova N.V., Lisitsina Z.N., Belyakov N.A. Molecular and epidemiologic characteristic of HIV infection in Saint-Petersburg. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal.* 2012; 12(2): 97–104. (in Russian)
 10. Ingabire T., Semenov A.V., Esaulenko E.V., Zueva E.V., Shchemelev A.N., Bushmanova A.D. Primary HIV drug resistance among newly HIV type-1 diagnosed patients in St. Petersburg. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2021; 13(1): 70–9. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-70-79> (in Russian)
 11. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(7): 1870–4. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw054>
 12. Hung M., Tokarsky E.J., Lagpacan L., Zhang L., Suo Z., Lansdon E.B. Elucidating molecular interactions of L-nucleotides with HIV-1 reverse transcriptase and mechanism of M184V-caused drug resistance. *Commun. Biol.* 2019; 2: 469. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0706-x>
 13. Das K., Martinez S.E., Arnold E. Structural insights into HIV reverse transcriptase mutations Q151M and Q151M complex that confer multinucleoside drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(6): e00224-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00224-17>
 14. Xu H.T., Colby-Germinario S.P., Huang W., Oliveira M., Han Y., Quan Y., et al. Role of the K101E substitution in HIV-1 reverse transcriptase in resistance to rilpivirine and other non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57(11): 5649–57. <https://doi.org/10.1128/AAC.01536-13>
 15. Archer R.H., Wisniewski M., Bambara R.A., Demeter L.M. The Y181C mutant of HIV-1 reverse transcriptase resistant to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors alters the size distribution of RNase H cleavages. *Biochemistry.* 2001; 40(13): 4087–95. <https://doi.org/10.1021/bi002328a>
 16. Gu Z., Fletcher R.S., Arts E.J., Wainberg M.A., Parniak M.A. The K65R mutant reverse transcriptase of HIV-1 cross-resistant to 2', 3'-dideoxycytidine, 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine, and 2',3'-dideoxyinosine shows reduced sensitivity to specific dideoxynucleoside triphosphate inhibitors in vitro. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(45): 28118–22.
 17. Ibe S., Sugiura W. Clinical significance of HIV reverse-transcriptase inhibitor-resistance mutations. *Future Microbiol.* 2011; 6(3): 295–315. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.7>
 18. Calvez V., Marcelin A.G., Vingerhoets J., Hill A., Hadacek B., Moecklinghoff C. Systematic review to determine the pre-

REFERENCES

1. Sharp P.M., Hahn B.H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2011; 1(1): a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>
2. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Ryabov G.S., Bobkova M.R., et al. Temporal trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A. *J. Med. Virol.* 2004; 74(2): 191–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.20177>
3. Schlösser M., Kartashev V.V., Mikkola V.H., Shemshura A., Saukhat S., Kolpakov D., et al. HIV-1 sub-subtype A6: settings

- valence of transmitted drug resistance mutations to rilpivirine in HIV-infected treatment-naive persons. *Antivir. Ther.* 2016; 21(5): 405–12.
<https://doi.org/10.3851/IMP3024>
19. Brenner B.G. Selective acquisition of G190S in HIV-1 subtype A from Russia leading to efavirenz and nevirapine treatment failure. *AIDS.* 2014; 28(17): 2619–21.
<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000404>
20. Llibre J.M., Santos J.R., Clotet B. Etravirine: genetic barrier and resistance development. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2009; 27 Suppl. 2: 32–9.
[https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(09\)73217-3](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(09)73217-3) (in Spanish)
21. Kazennova E.V., Lapovok A.V., Vasil'ev A.V., Laga V.Yu., Grezina L.A., Volova L.Yu., et al. Problems of subtyping of HIV-1 on the base of Pol gene and ways of their permission. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2010; 2(3): 42–8. (in Russian)
22. Bobkova M.R. *Drug Resistance of HIV [Lekarstvennaya ustoychivost' VICH]*. Moscow: Chelovek; 2014. (in Russian)
23. Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A. Molecular genetic characteristics of HIV-1 variants isolated in the subjects of the Russian Far East. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2019; 64(2): 79–89.
<https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-2-79-89> (in Russian)
24. Lebedeva N.N., Zverev S.Ya., Kulagin V.V., Kurina N.V., Proinin A.Yu., Mikova O.E., et al. HIV drug resistance early warning indicators and their assessment in some regions of Russia. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2018; 10(4): 67–75.
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75> (in Russian)
25. Flor-Parra F., Pérez-Pulido A.J., Pachón J., Pérez-Romero P. The HIV type 1 protease L10I minor mutation decreases replication capacity and confers resistance to protease inhibitors. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2011; 27(1): 65–70.
<https://doi.org/10.1089/aid.2010.0072>
26. 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.* 2019; 11(4): 79–90.
<https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90> (in Russian)
27. Churina M.A., Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Nikitina N.A., Rosolovskiy A.P., Grebenkina E.V., et al. HIV-1 drug-resistance and molecular epidemiology in patients with art failure in Veliky Novgorod. *VICH-infektsiya i immunosupressii.* 2017; 9(1): 82–92. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-82-92> (in Russian)

Информация об авторах

Щемелев Александр Николаевич[✉] — м.н.с. лаб. вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, tvildorm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

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

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

Зуева Елена Борисовна — к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной вирусологии НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

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

Семенова Дарья Андреевна — сотрудник лаб. вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2599-5142>

Давыденко Владимир Сергеевич — лаборант-исследователь лаб. вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

Тотolian Арег Артемович — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. лаб. молекулярной иммунологии, директор НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

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

Статья поступила в редакцию 13.12.2021;
принята к публикации 12.02.2022;
опубликована 28.02.2022

Information about the authors

Aleksandr N. Shchemelev[✉] — junior researcher, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, postgraduate student, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, tvildorm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

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

Yulia V. Ostankova — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>

Elena B. Zueva — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of experimental virology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>

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

Daria A. Semenova — employee, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2599-5142>

Vladimir S. Davydenko — research laboratory assistant, Laboratory of virology and immunology of HIV infection, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0078-9681>

Areg A. Totolian — D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of RAS, Head, Laboratory of molecular immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

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

The article was submitted 13.12.2021;
accepted for publication 12.02.2022;
published 28.02.2022