

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

УДК 615.015.8:615.281:578.828:001.891

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-98-109>

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 К ИНГИБИТОРАМ ПРОТЕАЗЫ И ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ НА ОТДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В 2021–2024 гг.

В. О. Котова, О. Е. Троценко, Л. А. Балахонцева, Е. А. Базыкина*

Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, г. Хабаровск, Россия

Цель исследования: проведение мониторинга лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди лиц, живущих с ВИЧ, не имеющих опыта приема антиретровирусной терапии, и оценка распространенности мутаций, обуславливающих лекарственную устойчивость среди пациентов с опытом приема антиретровирусных препаратов, проживающих на отдельных территориях ДФО.

Материалы и методы. Обследовано 420 пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекции, проживающих на 8 территориях Дальневосточного федерального округа. Мутации резистентности выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq». Для получения информации о мутациях ЛУ использовали базу данных Стэнфордского университета HIVdb Program.

Результаты и их обсуждение. В обследованной группе пациентов преобладал характерный для России суб-субтип А6, выявленный в 282 случаях (67,1%). В 49 случаях зафиксирован субтип В (11,7%), в 12 случаях — субтип С (2,9%), в 4 случаях — субтип G (1,0%). У одного пациента из Республики Саха (Якутия) определен субтип А7 (0,2%). У 72 пациентов (17,1%) обнаружены различные рекомбинантные формы вируса. Доля рекомбинантных форм, образованных суб-типами А и G, среди общего количества данных геновариантов составила 80,6% (n=58). Надзорные мутации лекарственной устойчивости выявлены у 108 из 248 пациентов (43,5%), получающих антиретровирусные препараты, и у 6 из 172 (3,5%) пациентов без опыта терапии. Чаще всего лекарственная устойчивость развивалась к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы как в группе наивных пациентов, так и у пациентов с опытом терапии.

Заключение. Проведение регулярного мониторинга лекарственной устойчивости, как передаваемой, так и приобретенной, дает представление об эффективности мер, принимаемых в регионах Российской Федерации по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции, и позволит разработать рекомендации по терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, антиретровирусные препараты, мутации лекарственной устойчивости

*Контакт: Котова Валерия Олеговна, kotova.valeriya@mail.ru

ANALYSIS OF HIV-1 DRUG RESISTANCE PREVALENCE TO PROTEASE AND REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS IN SEVERAL TERRITORIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT DURING 2021–2024

V. O. Kotova, O. E. Trotsenko, L. A. Balakhontseva, E. A. Bazykina*

Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology, Khabarovsk, Russia

The aim: to perform surveillance over HIV-1 drug resistance mutations among people living with HIV without history of antiretroviral therapy as well as among those receiving antiretroviral treatment and residing in different territories of the Far Eastern Federal district.

Materials and methods. A total number of 420 patients diagnosed with HIV-infection and residing in 8 constituent entities of the Far Eastern Federal district were examined. «AmpliSense® HIV-Resist-Seq» kit was used to perform sequencing of the

amplified fragments of HIV-1 *pol*-gene coding protease and a part of reverse transcriptase to detect drug resistance mutations. Stanford University HIVdb Program was employed to retrieve information on drug-resistance mutations.

Results and discussion: sub-subtype A6, which is prevalent in Russia, was also dominant in the surveyed group of patients and was isolated in 282 cases (67.1 %). A total number of 49 samples were typed as subtype B (11.7%), 12 samples as subtype C (2.9%), 4 samples as subtype G (1.0%). Subtype A7 (0.2%) was detected in one patient from the Republic of Sakha (Yakutia). Different recombinant forms of the virus were identified in 72 patients (17.1 %). Percentage of recombinant forms derived from subtypes A and G totaled 80.6% (n=58). Surveillance drug resistance mutations were revealed in 108 out of 248 patients undergoing antiretroviral treatment (43.5%) and in 6 out of 172 treatment-naïve patients (3.5%). Drug resistance to non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase drugs was most common in both treatment naïve patients and those with a prior experience of antiretroviral therapy.

Conclusion: regular surveillance of acquired drug resistance provides insight into the effectiveness of HIV prevention and treatment programs in the constituent entities of the Russian Federation and will allow the development of recommendations for treatment strategies.

Keywords: HIV-infection, antiretroviral treatment, antiretroviral drugs, drug resistance mutations

*Contact: Kotova Valeriya Olegovna, Kotova.valeriya@mail.ru

© Котова В.О. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А. Анализ распространенности мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы и обратной транскриптазы на отдельных территориях Дальневосточного федерального округа в 2021–2024 гг. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 4. С. 98–109, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-98-109>.

Conflict of interest: the authors stated that there are no competing interests.

For citation: Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A. Analysis of HIV-1 drug resistance prevalence to protease and reverse transcriptase inhibitors in several territories of the Far Eastern Federal District during 2021–2024 // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 4. P. 98–109, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-4-98-109>.

Введение. Глобальное расширение масштабов антиретровирусной терапии (АРТ), основной задачей которой является максимальное снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, позволило значительно снизить показатели заболеваемости и смертности при ВИЧ-инфекции, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни ВИЧ-инфицированных лиц [1]. Кроме того, АРТ играет важную роль в предотвращении передачи ВИЧ-1 в популяции [2, 3]. По последним данным Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), по всему миру АРТ получают 30,7 млн лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ)¹.

Одной из важнейших задач Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (РФ) на период до 2030 г. является увеличение охвата антиретровирусной терапией лиц с ВИЧ-инфекцией и дальнейшее снижение риска передачи инфекции от матери к ребенку².

По данным Роспотребнадзора, в РФ в 2023 г. на диспансерном наблюдении состояло 855 142 пациента с ВИЧ-инфекцией, большинство из которых (755 108) получали антиретровирусную терапию. Таким образом, охват АРТ составил 88,3% среди больных, состоящих на диспансерном учете, и 61,3% от общего числа ЛЖВ³.

¹ Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. [Электронный ресурс] // UNAIDS. Режим доступа: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (дата обращения: 05.03.2025 г.).

² Распоряжение Правительства РФ № 3468-р от 21 декабря 2020 года «О Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.».

³ Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2023 г.» [Электронный ресурс] // Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Режим доступа: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf> (дата обращения: 07.04.2025 г.).

Современная АРТ ВИЧ-1-инфекции включает в себя схемы, состоящие из различных комбинаций лекарственных препаратов, которые воздействуют на ключевые этапы жизненного цикла вируса — нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП), ингибиторов интегразы (ИИ), ингибиторов рецепторов CCR5, ингибиторов проникновения, ингибиторов капсида [4, 5]. По данным Государственного реестра лекарственных средств, в России на сегодняшний день зарегистрировано 43 международных непатентованных названий (МНН) препаратов для лечения ВИЧ-инфекции¹.

Реальным препятствием для эффективной и долгосрочной АРТ стало формирование лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ в результате появления мутаций в вирусном геноме во время приема антиретровирусных препаратов (АРВП) [6, 7]. Высокая частота мутаций ВИЧ-1 ($3,4 \times 10^{-5}$ мутаций на 1000 пар оснований за цикл репликации) предположительно способствует развитию лекарственной устойчивости [8]. Кроме того, к появлению мутаций ЛУ приводит ряд факторов, таких как недостаточная приверженность пациента к терапии, низкий генетический барьер препаратов, небольшая концентрация назначаемых лекарств в клетках, продуцирующих вирус, особенности генома человека и другие факторы, влияющие на эффективность АРТ [9, 10].

Различают следующие категории лекарственной устойчивости ВИЧ: передаваемая (первичная) ЛУ, когда происходит инфицирование штаммом ВИЧ, устойчивым к одному или нескольким классам антиретровирусных препаратов, и приобретенная (вторичная) ЛУ, возникающая у ЛЖВ на фоне приема АРВП [10].

Наличие лекарственной устойчивости у пациентов до начала лечения может привести к снижению эффективности терапии, ограничению выбора и удорожанию схем лечения, повышению риска летального исхода и увеличению числа новых случаев ВИЧ-инфекции [11, 12]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует тестирование на лекарственную устойчивость пациентов, не принимавших АРВП перед началом терапии [13].

Проведенные исследования показали, что в разных регионах мира существуют значительные раз-

личия в распространенности передаваемой ЛУ, что обусловлено доступностью методов лечения и различиями в социально-экономическом развитии. Относительно высокие показатели отмечаются в странах с высоким уровнем дохода (США, страны Западной Европы) — 9,9–25,0%. В странах со средним и низким уровнем дохода распространенность первичной лекарственной устойчивости оценивается ниже: в Латинской Америке — 6,3%, в Индии — 5,7% и в африканских странах — менее 5,0%. В отдельных регионах Китайской Народной Республики (КНР) распространенность лекарственной устойчивости составляет 17,4% [14].

Согласно исследованиям, проводимым на территориях РФ, уровень первичной лекарственной устойчивости варьирует от 2,0 до 19,3% [15–18].

Рост числа устойчивых к антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ представляет собой серьезную проблему для эффективного ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией. Точная идентификация и оценка мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ необходимы для принятия соответствующих решений о лечении и разработке эффективных схем терапии.

Цель: провести мониторинг лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди ЛЖВ, не имеющих опыта приема АРТ, и оценить распространенность мутаций, обуславливающих лекарственную устойчивость к АРТ среди пациентов, имеющих опыт приема АРВП, проживающих на отдельных территориях Дальневосточного федерального округа.

Материалы и методы. В ходе поперечного исследования (cross-sectional study), проведенного в 2021–2024 гг., было исследовано 420 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на 8 территориях, входящих в состав Дальневосточного федерального округа (ДФО): Приморский край и Республика Саха (Якутия) — по 110 образцов, Хабаровский край — 86 образцов, Магаданская область — 39 образцов, Сахалинская область — 29 образцов, Амурская область — 28 образцов, Еврейская автономная область (ЕАО) — 14 образцов, Чукотский автономный округ (ЧАО) — 4 образца. Все пациенты были зарегистрированы в региональных Центрах по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в период с 2000 по 2024 гг. Были получены информированные согласия всех пациентов на участие в исследовании, которое одобрено Комитетом

¹ Экспертная группа «Здравресурс»: Анализ закупок АРВ-препаратов в Российской Федерации в 2023 году. Режим доступа: <https://zdravresource.ru>.

по этике ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (протокол № 11 от 21.10.2020). Сбор образцов плазмы крови осуществлен на базе территориальных центров СПИД в 2021–2024 гг. Исследование выполнено в рамках НИР «Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией (в том числе в сочетании с другими социально-значимыми инфекциями) в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации на основе молекулярно-генетических методов исследования» (рег. № 121052600116-1).

Критерии включения в исследование: 1) диагноз ВИЧ-инфекции, подтвержденный в соответствии с национальными клиническими протоколами; 2) лица мужского и женского пола любого возраста; 3) концентрация РНК ВИЧ в плазме крови пациентов более 500 копий/мл; 4) отсутствие опыта АРТ на момент забора крови для исследования (1-я группа); 5) опыт АРТ (2-я группа).

Выделение РНК из плазмы крови проводили с использованием набора реагентов «РИБО-золь-С» (AmpliSens, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Нуклеотидные последовательности участка генома ВИЧ-1 получали методом прямого секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующего протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), согласно инструкции производителя.

Секвенирование очищенных амплифицированных фрагментов ДНК проводилось с использованием набора реагентов «BigDye Terminator TM v3.1» на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Для сборки нуклеотидных последовательностей использовали специальное программное обеспечение «ДЕОНА» (ООО «МедАйТи Групп», Россия) и программное обеспечение «АмплиСенс® Resist» v.01 (<http://resist.amplisens.ru>). Выравнивание полученных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы BioEdit.7.1.9.

Генетическую принадлежность вируса по исследуемым областям генома проводили с применением on-line программ: REGA HIV-1 Subtyping Tool

(версия 3) (<http://hivdb.stanford.edu>) и COMET HIV-1/2 (<http://comet.retrovirology.lu>).

Полученные 420 нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих область протеазы и обратной транскриптазы, были проанализированы с помощью базы данных Стенфордского университета и инструмента CPR (HIVdb Program) на наличие мутаций резистентности и определение уровня ЛУ к АРВП (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Результаты и их обсуждение. В ДФО на 01.01.2025 г. кумулятивное число зарегистрированных лиц с ВИЧ-инфекцией составило 59 498 чел., из них в 2024 г. выявлено 2503 новых случая, что на 6,9% меньше предыдущего года (2023 г. — 2688). На диспансерном учете состояло 29 037 человек, или 89,93% от всех живущих с ВИЧ-инфекцией.

В ДФО, как и в целом по стране, прослеживается положительная динамика увеличения доли ЛЖВ, получающих АРТ, и от состоящих на диспансерном наблюдении, и от всех лиц, живущих с этой инфекцией (рис. 1). Так, в 2024 г. антиретровирусную терапию в 11 территориальных центрах получали 26 342 человека или 81,6% от всех ЛЖВ в округе (2021 г. — 62,7%; 2022 г. — 67,8%; 2023 г. — 72,0%). Наибольший охват лечением всех лиц, живущих с ВИЧ, отмечен в Хабаровском крае — 94,0%, в ЕАО — 92,5%, в Камчатском крае — 91,0% и в Республике Саха (Якутия) — 89,7%. Среди лиц, состоящих на диспансерном учете в ДФО, АРТ получали 92,8%. Наибольшая доля таких ВИЧ-инфицированных зафиксирована на территориях Магаданской области, ЕАО, Камчатского и Хабаровского краев (98,7%, 97,8%, 95,2% и 94,4% соответственно)¹.

В ходе проведенного исследования проанализированы образцы плазмы крови от 420 ЛЖВ ДФО. Медиана возраста обследованных пациентов составила 41,2 года (диапазон от 1 года до 70 лет). Доля ВИЧ-инфицированных до 18 лет составила 2,1% (95% ДИ 0,9–3,7%). Среди обследованных преобладали лица мужского пола — 246 человек (58,6%; 95% ДИ 54,3–63,7%). Доля женщин составила 41,4% (95% ДИ 36,3–45,7%). Годы постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» на основе положительного результата на ВИЧ в реакции иммуноблоттинга были в диапазоне 2000–2024 гг.

¹ Справка «О ситуации с распространением ВИЧ-инфекции на территории Дальневосточного федерального округа по состоянию на 01.01.2025 г.», ФБУН ХНИИЭМ Роспотребнадзора, 2025, URL: <http://www.hniiem.rosпотребнадzor.ru>. (дата обращения 02.04.2025).

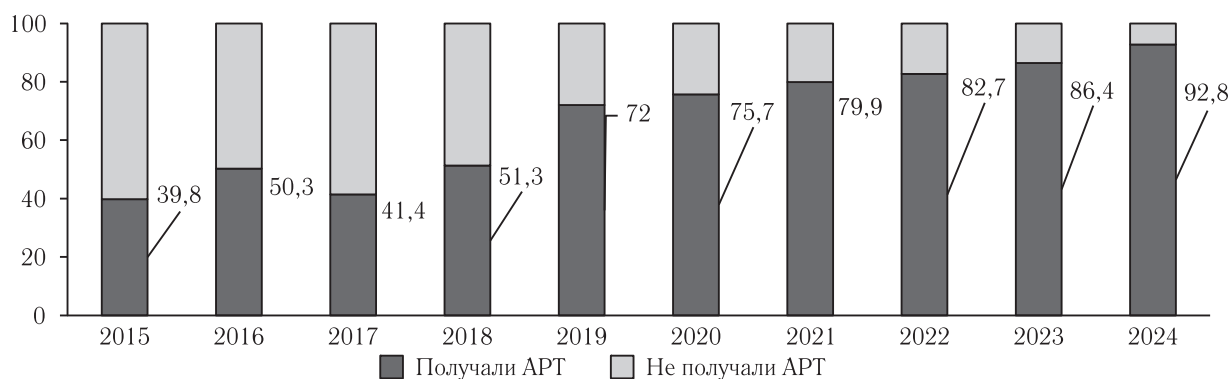


Рис. 1. Доля лиц, живущих с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, от числа лиц, состоящих на диспансерном учете в Дальневосточном федеральном округе в 2015–2024 гг.

Fig. 1. Percent of PLWH undergoing treatment among individuals registered in dispensaries of the Far Eastern Federal district in 2015–2024

Предполагаемый путь инфицирования ВИЧ был известен у 401 пациента (95,5%; 95% ДИ 93,9–97,7). Среди обследованных преобладал гетеросексуальный путь передачи ВИЧ (69,1%; 95%, 64,4–73,4). У 112 пациентов установлен парентеральный путь заражения при внутривенном употреблении наркотических препаратов (27,9%; 95% ДИ 23,7–32,5). Доля вертикального пути передачи (от матери к ребенку) составила 2,2% (95% ДИ 0,9–3,6%). О возможном гомосексуальном пути передачи сообщили 3 пациента (0,7%). На момент забора крови 172 пациента не имели опыта приема АРВП (41,0%; 95% ДИ 36,3–45,7%), терапию получали 248 человек (59%; 95% ДИ 54,3–63,7%).

Для всех 420 исследуемых образцов определена подтиповая принадлежность ВИЧ-1. Исследования показали, что несмотря на то, что доминирующим субтипом среди обследованных в ДФО ЛЖВ по-прежнему остается характерный для РФ суб-субтип А6, обнаруженный в 282 пробах (67,1%; 95% ДИ 62,5–71,5), популяция ВИЧ-1 в субъектах округа отличается большим генетическим разнообразием. Доля данного геноварианта на территориях округа была неравномерной и составила от 45,5% (95% ДИ 40,7–59,3) в Приморском крае до 88,4% (95% ДИ 76,7–95,9) в северных регионах ДФО (Магаданская область и ЧАО), где несмотря на происходящие миграционные процессы сформировалась достаточно изолированная популяция ЛЖВ. В 49 случаях зафиксирован субтип В (11,7%; 95% ДИ 8,8–14,9), в 12 случаях — субтип С (2,9%; 95% ДИ 1,5–4,7), в 4 случаях — субтип G (1,0%; 95% ДИ 0,3–2,2). У одного пациента из Республики Саха (Якутия) определен субтип А7 (0,2%). В ходе исследования среди 72 пациентов (17,1%; 95% ДИ 13,7–20,8%) были выявлены

разнообразные рекомбинантные формы ВИЧ-1. Доля рекомбинантных форм, образованных субтипами А и G, среди общего количества данных геновариантов составила 80,6%. Среди редких рекомбинантных форм были обнаружены CRF03_AB, CRF01_AE, CRF06_cpx и CRF07_BC.

Распределение геновариантов ВИЧ-1 по анализируемым территориям ДФО представлено в табл. 1.

Наибольшее количество рекомбинантных форм было зарегистрировано в Приморском крае и Республике Саха (Якутия). В Якутии, граничащей с Сибирским федеральным округом (СФО), преобладают рекомбинантные формы между субтипами А и G (CRF02_AG, CRF63_02A6 и URFA/G). Данные субтипы широко распространены в Сибири, оказывая значительное влияние на структуру вирусной популяции региона. В Приморском крае, где длительное время происходила совместная циркуляция субтипов В, С и в меньшей степени суб-субтип А6 были зафиксированы новые рекомбинантные формы. Одна из них — CRF157_A6C, выделена и зарегистрирована на территории края в 2023 г. [19]. Исследования, проведенные специалистами Государственного научно-исследовательского центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, на основании полногеномного секвенирования показали, что CRF157_A6C представляет собой рекомбинантную форму между российским геновариантом А6 и субтипом С эфиопского происхождения, завезенного на Дальний Восток в начале 1980-х гг.

На территории ЕАО продолжает распространяться рекомбинантная форма второго поколения — CRF173_63A6, сформировавшейся из суб-субтипа А6 и рекомбинантного вируса CRF63_02A6, ответственного за вспышки ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в СФО [20, 21].

Таблица 1
Распространенность геновариантов ВИЧ-1 на территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО)
Table 1
Prevalence of HIV-1 genovariants in the constituent entities of the Far Eastern Federal district

Территория ДФО	Кол-во образцов	Субтип А	Субтип В	Субтип С	Субтип G	Рекомб. формы
Республика Саха (Якутия)	110	78–А6, 1–А7	1	0	1	29
Приморский край	110	49	36	10	0	15
Хабаровский край	86	66	5	1	2	12
Магаданская область	39	34	2	0	0	3
Сахалинская область	29	25	1	0	0	3
Амурская область	28	19	2	0	1	6
Еврейская автономная область	14	6	2	1	0	5
Чукотский автономный округ	4	4	0	0	0	0
Итого	420	283	49	12	4	72

Проведенные исследования показали существенные различия в распределении «чистых» субтипов и спектре рекомбинантных форм ВИЧ-1 на отдельных территориях ДФО по сравнению с другими регионами Российской Федерации. Например, рекомбинантные формы между субтипами А и В, распространенные в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), особенно в Калининградской области [22], на территориях ДФО встречались лишь в единичных случаях. Выявленные случаи инфицирования вариантами CRF01_AE, CRF_06_srx, CRF_07_BC, характерными для Юго-Восточной Азии свидетельствует о возможных случаях завоза данных вариантов вируса в регион.

Значительные миграционные потоки, как внутренние, так и внешние, включая перемещение населения из стран постсоветского пространства, а также географическая удаленность ряда террито-

щих вариантов ВИЧ-1. Исследования выявили уникальные факторы, способствующие возникновению и распространению специфических рекомбинантных штаммов в регионе. Эти данные подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на анализ полных геномов выявленных вариантов вируса. Такой подход позволит глубже понять механизмы их эволюции и разработать эффективные стратегии профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

В результате проведенного анализа в 6 из 172 (3,5%; 95% ДИ 1,3–6,8) нуклеотидных последовательностях, полученных от пациентов, не имеющих опыта АРТ, были выявлены надзорные мутации, ассоциированные с возникновением ЛУ к АРВП, согласно списку SDRM (Surveillance Drug Resistance Mutation) (табл. 2). Мутаций ЛУ к ИП среди данной группы пациентов выявлено не было.

Таблица 2
Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1, выявленные у обследованных пациентов, не имеющих опыта антиретровирусной терапии
Table 2
HIV-1 drug resistance mutations detected in examined patients without history of ART

№	Регион	Пол	Возраст	Дата перв. ИБ	Код инф.	Генотип	Мутации (НИОТ)	Мутации (ННИОТ)	Мутации (ИП)
96101	Хабаровский край	М	44	2021	104	CRF02_AG	—	K103N	—
108201	Хабаровский край	М	28	2023	104	A6	M41L	—	—
113304	Магаданская область	М	41	2023	108	A6	—	K103N	—
118208	Приморский край	Ж	39	2004	104	B	—	V179D Y188L	—
128808	Приморский край	М	48	2024	104	A6	—	V106I V179D Y188L	—
128908	Приморский край	Ж	46	2023	104	A6	A62V L74V M184V	K101E G190S	—

рий ДФО способствовали формированию внутренних эпидемиологических очагов и изменению ранее относительно однородной структуры циркулиру-

Кроме основных (надзорных) мутаций ЛУ были обнаружены различные полиморфные мутации. Так, у 67 пациентов без опыта АРТ (39,0%; 95%

ДИ 31,9–46,4), инфицированных вирусом суб-суб-типа А6, встречалась высокополиморфная мутация А62V, характерная для данного геноварианта.

Второй по распространению полиморфной мутацией, связанной с препаратами группы ННИОТ, обнаруженной в данной группе обследованных, была мутация E138A, которая часто встречается у пациентов, не имеющих опыта АРТ, и вызывает устойчивость низкого уровня к этравирину (ETV) и рилпивирину (RPV) [23]. В проведенном исследовании данная мутация встречалась у 15 человек (8,7%; 95% ДИ 6,0–13,4). В 9 случаях (5,2%; 95% ДИ 2,4–9,0) обнаружена распространенная полиморфная мутация — V179D, придающая потенциальную устойчивость низкого уровня к ННИОТ — ETV, RPV, эфавиренцу (EFV) и невирапину (NVP) [24].

Таким образом, показатель первичной лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ-1 на исследуемых территориях Дальневосточного федерального округа (ДФО) продолжает демонстрировать относительно низкие значения, что, вероятно, обусловлено более поздним началом антиретровирусной терапии (АРТ) по сравнению с другими федеральными округами Российской Федерации. Неравномерное географическое распределение участников исследования по регионам и отсутствие данных по другим субъектам округа не позволяют сделать обобщающие выводы о ситуации с первичной лекарственной устойчивостью в целом по ДФО, в состав которого входит 11 субъектов. В отдельном исследовании, проведенном специалистами центра «Вектор» Роспотребнадзора в Забайкальском крае (входящем в ДФО), уровень первичной ЛУ ВИЧ-1 превысил 5% и составил 11,3% [18]. Этот результат указывает на необходимость проведения регулярного мониторинга устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам среди наивных пациентов в данном регионе, что является важным для оптимизации терапевтических стратегий и предотвращения распространения резистентных штаммов вируса.

Из 420 обследованных пациентов опыт АРТ имели 248 человек. Частота применения АРВ-препаратов, входящих в схемы терапии обследованных пациентов на момент проведения исследования, представлена на рис. 2. В качестве основного препарата из группы НИОТ в 93,1% (95% ДИ 89,5–95,8) случаев назначался ламивудин (ЗТС) в сочетании с тенофовиром (ТДФ) (79,8%; 95% ДИ 74,8–84,7), абакавиром (АВС) (9,7%; 95%

ДИ 6,6–14,0) или зидовудином (АЗТ) (3,2%; 95% ДИ 1,2–5,5). В 47,6% (95% ДИ 33,8–54,5) случаев третьим препаратом в схемах терапии были препараты из группы ННИОТ — ЭФВ, элсульфавирин (ESV), ETV и NVP, в 23,0% (95% ДИ 18,0–28,4) — ингибиторы протеазы, бустированные ритонавиром, — атазанавир (АТВ/г), лопинавир (LPV/г) или дарунавир (DRV/г). У 71 пациента (28,6%; 95% ДИ 23,5–34,8) в схемы терапии входили препараты группы ингибиторов интегразы — чаще всего долутегравир (DTG) или ралтегравир (RAL). Отечественный препарат элсульфавирин (ESV) на момент проведения исследования получали 22 человека (8,9%; 95% ДИ 5,8–12,9).

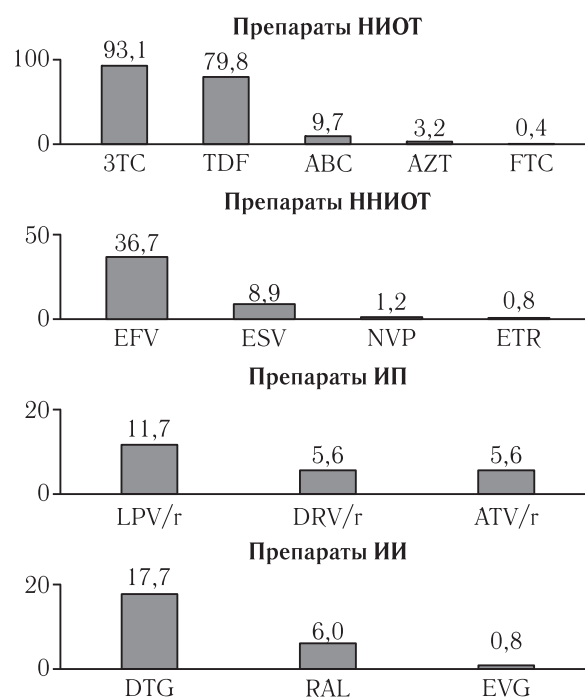


Рис. 2. Частота применения препаратов в схемах антиретровирусной терапии обследованных пациентов на момент проведения исследования

Fig. 2. Prescription frequency of drugs in ART regimens of the examined patients at the time of the study

При анализе мутаций, вызывающих низкий, средний и высокий уровень резистентности к препаратам групп НИОТ, ННИОТ и ИП, обнаружено, что общий уровень резистентности среди ЛЖВ, получающих терапию, составляет 48,0% (95% ДИ 41,8–54,2) (n=119). Надзорные мутации, согласно списку SDRM 2009 г., были зафиксированы у 108 пациентов (43,5%; 95% ДИ 37,9–50,2). Мутации к НИОТ обнаружены у 17 пациентов (14,3%; 95% ДИ 8,4–20,8), к ННИОТ — у 39 (32,8%; 95% ДИ 24,9–41,7). У 59 из 119 (49,6%; 95% ДИ 41,1–58,9) пациентов имелись мутации,

придающие устойчивость одновременно к двум классам препаратов — НИОТ и ННИОТ, и у 1 (0,8%) пациента — к ИП и ННИОТ. У 3 (2,5%; 95% ДИ 0,7–6,8) человек выявлены штаммы ВИЧ-1, резистентные сразу к трем классам препаратов — ИП, НИОТ и ННИОТ. Высокая доля резистентности к ННИОТ объясняется низким генетическим барьером и длительным периодом полувыведения из плазмы, а также широким использованием этого класса препаратов в качестве основы в схемах терапии первой линии [25].

Спектр выявленных мутаций, вызывающих устойчивость ВИЧ к препаратам НИОТ, ННИОТ и ИП, среди пациентов, получающих АРТ, представлен на рис. 3.

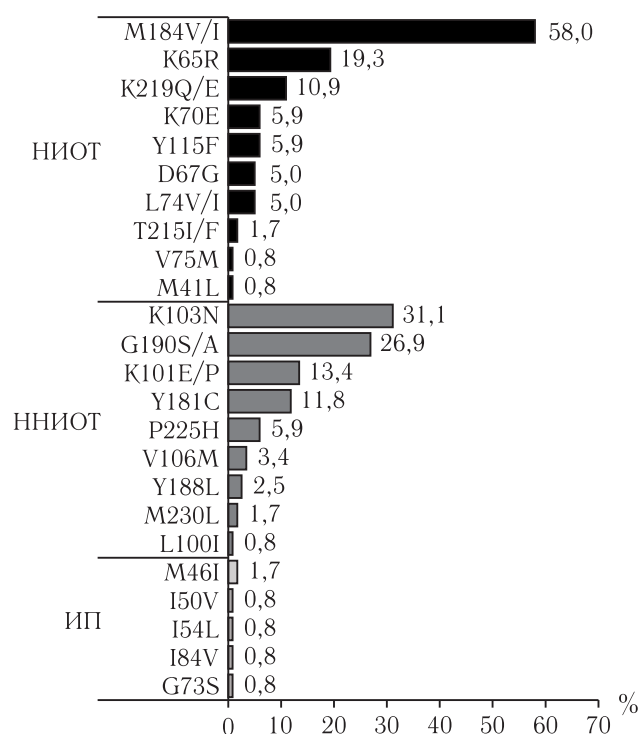


Рис. 3. Спектр и частота обнаружения мутаций, вызывающих устойчивость ВИЧ к препаратам НИОТ, ННИОТ и ИП среди пациентов, получающих антиретровирусную терапию
Fig. 3. Range and frequency of detected HIV drug resistance mutations to NRTIs, NNRTIs and IPs among patients undergoing ART

Наиболее распространенной мутацией ЛУ к препаратам класса НИОТ стала замена в 184 позиции — M184V/I, обнаруженная у 69 пациентов (58,0%; 95% ДИ 49,1–66,7). Данная мутация является часто встречающейся мутацией в области обратной транскриптазы (ОТ) гена *pol*, которая обеспечивает высокий уровень устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину (FTC) и потенциально приводит к вирусологической неудаче у ЛЖВ,

получающих схемы лечения, содержащие эти антиретровирусные препараты, что ограничивает количество доступных вариантов лечения [26]. Но при этом существенно повышает чувствительность вируса к другим препаратам группы НИОТ — AZT, ставудину (d4T), TDF. Мутация M184V встречалась во всех геновариантах. В 23 случаях (19,3%; 95% ДИ 12,5–26,5) обнаружена клинически значимая мутация K65R, снижающая восприимчивость к TDF, ABC, ЗТС, FTC и повышающая чувствительность к AZT. У 17 из 23 человек она обнаружена в сочетании с мутацией M184V, что служит основанием для отмены сразу нескольких часто используемых препаратов — ABC, TDF, ставудина (d4T) и ЗТС [10]. Третьей по распространенности в группе НИОТ была замена в позиции 219 — K219Q/E (10,9%; 95% ДИ 6,0–17,2). Среди других мутаций ЛУ к НИОТ встречались классические тимидин-аналоговые замены в позициях 67, 70, 215 и мутации в позициях 74, 115, снижающие чувствительность к нетимидиновым аналогам нуклеозидов.

У 76 ЛЖВ, инфицированных вирусом суб-субтипа А6, и у 1 — рекомбинантной формой CRF03_AB, была обнаружена полиморфная мутация A62V (31,0%; 95% ДИ 25,4–36,9). В 30 случаях она встречалась в комбинации с основными мутациями.

Среди ННИОТ с наибольшей частотой встречались замена K103N (31,1%; 95% ДИ 23,0–39,6), которая нейтрализует устойчивость к эфавиренцу (EFV) и невирапину (NVP), замена G190S/A (26,9,0%; 95% ДИ 19,4–35,3), придающая высокий уровень устойчивости к NVP и EFV и снижающая восприимчивость к DOR, ETR и RPV, и замена Y181C, снижающая чувствительность ко всем ННИОТ, в том числе к ESV.

Мутации лекарственной устойчивости к ИП были обнаружены у 4 пациентов. В двух случаях присутствовала мутация M46I, вызывающая ЛУ низкого уровня к ATV и LPV. Данная замена в сочетании с другими мутациями, вызывающими резистентность к ИП, снижает восприимчивость к каждому из препаратов этой группы, за исключением DRV. В образце № 113004 (Магаданская область) замена M46I сочеталась с основными (I50V, I54L) и дополнительными мутациями (L24I, L33F, K43T, T74P), что привело к формированию ЛУ высокого уровня к LPV и среднего уровня к ATV и DRV. Во втором случае (образец № 120408, Приморский край) сочетание M46I с дополнительными мутациями (K20T и L89T) привело к ЛУ низкого уровня к ATV и LPV. У пациента из Якутии (образец № 111205,

Республика Саха (Якутия) обнаружено сочетание мутаций I84V и L10F, вызывающее высокий уровень резистентности к ATV, средний — к LPV и низкий — к DRV. И в одном случае у пациента из Приморского края обнаружена единичная мутация — G73S, вызывающая ЛУ низкого уровня к ATV. Поскольку препараты группы ИП, в отличие от НИОТ и ННИОТ, имеют высокий, а бустрированные ритонавиром ИП, — очень высокий генетический барьер, число мутаций, необходимых для развития резистентности, составляет 5 и более.

Показатели чувствительности вируса к распространенным препаратам из классов НИОТ, ННИОТ и ИП представлены на рис. 4. Расчет чувствительности проводился от общего количества пациентов с выявленными мутациями лекарственной устойчивости ($n=119$). В группе препаратов НИОТ частота мутаций, вызывающих высокий уровень резистентности к препаратам с низким генетическим барьером — ЗТС и FTC, составила 58,8% (95% ДИ 50,1–67,6). Среди ННИОТ частота резистентности высокого/среднего уровня к препаратам первого поколения — эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP) — составила 66,4% и 69,0% соответственно (95% ДИ 57,3–74,2; 95% ДИ 60,4–77,0).

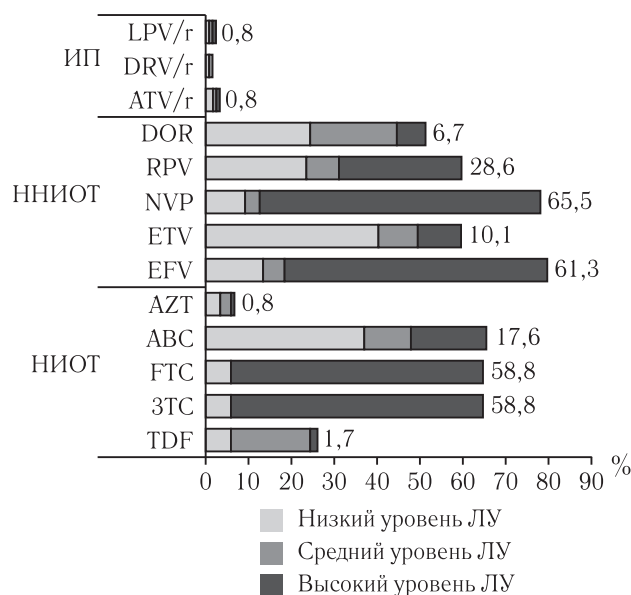


Рис. 4. Частота возникновения и уровень лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам классов НИОТ, ННИОТ и ИП среди ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих терапию

Fig. 4. Prevalence and levels of drug resistance to NRTIs, NNRTIs, and PIs in patients receiving ART

Оценку мутаций к ESV, относящемуся к препаратам ННИОТ второго поколения, осуществляли на основании результатов проведенных клинических

исследований, поскольку информация о спектре мутаций в базе данных Стэнфордского университета отсутствует. Как среди наивных пациентов, так и в группе пациентов с опытом АРТ были выявлены только одиночные мутации резистентности, что, согласно доклиническим исследованиям, не приводит к развитию устойчивости вируса к препарату [27].

Ограничения исследования и перспективы дальнейших исследований. В рамках данного исследования нам не удалось провести комплексный анализ корреляции между продолжительностью АРТ и возникновением лекарственной устойчивости по ряду объективных причин. Во-первых, нарушения преаналитического этапа молекулярной диагностики в надзоре за циркуляцией резистентных штаммов ВИЧ в виде некорректного заполнения направлений на определение лекарственной устойчивости в значительной степени ограничило качество и полноту данных. В частности, отсутствовали указания на все применяемые схемы АРТ, их продолжительность, а также причины отмены предшествующих схем лечения. Во-вторых, недостаток клинических данных, включая уровень $CD4^+$, у большинства обследованных пациентов существенно затруднил проведение анализа взаимосвязи стадии заболевания с формированием лекарственной устойчивости. Кроме того, отсутствие информации о приверженности пациентов к терапии не позволило установить связь между уровнем приверженности и риском развития лекарственной устойчивости. Этот аспект будет обязательно учтен в дальнейших исследованиях, поскольку приверженность к лечению является одним из ключевых факторов, влияющих на эффективность АРТ.

Неравномерное пространственное распределение участников исследования по различным административным субъектам ДФО существенно ограничило потенциал проведения детального сравнительного анализа распространенности лекарственной устойчивости в регионах. Данный факт подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований с учетом комплексного влияния географических и демографических параметров. Представляется целесообразным акцентировать внимание на разработке и реализации мультидисциплинарных подходов, направленных на интеграцию пространственных и популяционных характеристик в анализ эпидемиологических данных.

Заключение. Результаты предварительного молекулярно-генетического исследования показали, что среди 420 обследованных ЛЖВ, проживающих на территориях ДФО, доминирующим по-

прежнему остается суб-субтип А6, выявленный в 67,1% случаев. Доля рекомбинантных форм составила 17,1%. Увеличение доли рекомбинантных форм в структуре циркулирующих геновариантов ВИЧ-1 в ДФО свидетельствует о высокой степени генетической вариабельности данного вируса в регионе.

Уровень первичной резистентности среди 172 пациентов без опыта АРТ продолжает оставаться на относительно низком уровне, составляя 3,5%. Мутации, снижающие чувствительность, были выявлены к препаратам групп НИОТ и ННИОТ.

У ЛЖВ, имеющих опыт АРТ, мутации резистентности к какому-либо классу препаратов установлены в 48,0% случаев. В 49,6% случаев

встречались мутации, снижающие чувствительность сразу к двум классам препаратов — НИОТ и ННИОТ. В 2,5% случаев обнаружены мутации ЛУ сразу к трем классам препаратов.

Данные исследования подчеркивают значимость дальнейшего изучения и мониторинга ЛУ ВИЧ-1 в ДФО, а также разработки и внедрения более эффективных терапевтических подходов, адаптированных к региональным особенностям и специфике эпидемиологической ситуации.

Полученные и проанализированные нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank: №OQ241482-OQ241526, OQ676439-OQ676440, PP111749-PP111860, OM827169-OM827212, PQ873887-PQ874004.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teeraananchai S., Kerr S.J., Amin J., Ruxrungtham K., Law M.G. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: A meta-analysis // *HIV Med.* 2017. Vol. 18. P. 256–266. <https://doi.org/10.1111/hiv.12421>.
2. Lundgren J., Phillips A. Prevention of HIV transmission by antiretroviral therapy // *Lancet HIV.* 2018. Vol. 5. e108–e109. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30204-7).
3. Eisinger R.W., Dieffenbach C.W., Fauci A.S. HIV viral load and transmissibility of HIV infection undetectable equals untransmittable // *JAMA.* 2019. Vol. 321. P. 451–452. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.21167>.
4. Hitchcock A.M., Kufel W.D., Dwyer K.A.M., Sidman E.F. Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2024. Jan. Vol. 63, No. 1. P. 107009. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107009>. Epub 2023 Oct 14.
5. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. 143 с. [HIV-infection in adults. Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2024, 143 p. (In Russ.)].
6. Chung M.H., McGrath C.J., Beck I.A., Levine M., Milne R.S., So I., Andersen N., Dross S., Coombs R.W., Chohan B. et al. Evaluation of the management of pretreatment HIV drug resistance by oligonucleotide ligation assay: A randomised controlled trial // *Lancet HIV.* 2020. Vol. 7. e104–e112. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30337-6).
7. Milne R.S., Beck I.A., Levine M., So I., Andersen N., Deng W., Panpradist N., Kingoo J., Kiptinness C., Yatich N. et al. Low-frequency pre-treatment HIV drug resistance: Effects on 2-year outcome of first-line efavirenz-based antiretroviral therapy // *AIDS.* 2022. Vol. 36. P. 1949–1958. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003361>.
8. Mansky L.M., Temin H.M. Lower in vivo mutation rate of human immunodeficiency virus type 1 than predicted from the fidelity of purified reverse transcriptase // *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 5087–5094. <https://doi.org/10.1128/jvi.69.8.5087-5094.1995>.
9. Бобкова М.Р., Грезина Л.А., Деметьева Л.Е. и др. Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ // *Лабораторная служба.* 2017. Т. 6, № 3. С. 217–237. [Bobkova M.R., Grezina L.A., Dementieva N.E., Zaitseva N.N. et al. Analysis of HIV drug resistance. Clinical guidelines. *Laboratory service*, 2017, No. 3, pp. 217–237 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/labs201763217-237>.
10. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // *Вопросы вирусологии.* 2022. Т. 67, № 3. P. 193–205. [Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Virology issues*, 2022, Jul. 13; Vol. 67, No. 3, pp. 193–205 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>. PMID 35831962.
11. Phillips A.N., Stover J., Cambiano V. et al. Impact of HIV drug resistance on HIV/AIDS-associated mortality, new infections, and antiretroviral therapy program costs in Sub-Saharan Africa // *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 215, No. 9. P. 1362–1365. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix089>.
12. Inzaule S.C., Hamers R.L., Noguera-Julian M. et al. Clinically relevant thresholds for ultrasensitive HIV drug resistance testing: a multi-country nested case-control study // *Lancet HIV.* 2018. Vol. 5, No. 11. P. e638–e646. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30177-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30177-2).
13. Saag M.S., Gandhi R.T., Hoy J.F., Landovitz R.J., Thompson M.A., Sax P.E., Smith D.M., Benson C.A., Buchbinder S.P., Del Rio C., Eron J.J.Jr., Fätkenheuer G., Günthard H.F., Molina J.M., Jacobsen D.M., Volberding P.A. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel // *JAMA.* 2020. Oct 27. Vol. 324, No. 16. P. 1651–1669. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17025>. PMID: 33052386; PMCID: PMC11017368.

14. Pang X., Tang K., He Q., Huang J., Fang N., Zhou X., Zhu Q., Wu X., Shen Z., Liang S. HIV drug resistance and HIV transmission risk factors among newly diagnosed individuals in Southwest China // *BMC Infect Dis.* 2021. Feb 8; Vol. 21, No. 1. P. 160. [https://doi: 10.1186/s12879-021-05854-w](https://doi.org/10.1186/s12879-021-05854-w). PMID: 33557775; PMCID: PMC7871613.
15. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I., Shlykova A., Lopatukhin A., Pokrovskaya A., Bobkova M., Antonova A., Kuznetsova A., Ozhmegova E., Shtrek S., Sannikov A., Zaytseva N., Peksheva O., Pterskiy M., Semenov A., Turbina G., Filoniuk N., Shemshura A., Kulagin V., Kolpakov D., Suladze A., Kotova V., Balakhontseva L., Pokrovsky V., Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 // *Viruses.* 2023. Apr 18, Vol. 15, No. 4. P. 991. [https://doi: 10.3390/v15040991](https://doi.org/10.3390/v15040991). PMID: 37112971; PMCID: PMC10141655.
16. Носик М.Н., Рыжов К.А., Кравченко А.В., Севостьянихин С.Е., Куимова У.А., Потапова А.Б., Собкин А.Л. Анализ уровня распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам на территории Москвы и Московской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019. № 3. С. 27–31. [Nosik M.N., Ryzhov K.A., Kravchenko A.V., Sevostyanihin S.E., Kuimova U.A., Potapova A.B., Sobkin A.L. Analysis of prevalence of HIV-1 primary resistance to antiretroviral drugs in the territory of Moscow and Moscow region. *J. Microbiol. epidemiology Immunol. Infect.* 2019. Vol. 96, No. 3, pp. 27–31 (In Russ.).] [https://doi 10.36233/0372-9311-2019-3-27-31](https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-3-27-31).
17. Капустин Д.В., Краснова Е.И., Халиков М.Р. и др. Анализ распространенности первичной резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в Новосибирской области // *Терапия.* 2022. Т. 8, № 3 (55). С. 35–41. [Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khalikov M.R., Pozdnyakova L.L., Khokhlova N.I., Maksimenko L.V., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M. Analysis of the prevalence of HIV-1 primary resistance to antiretroviral medicinal agents in Novosibirsk region. *Therapy*, 2022, Vol. 8, No. 3 (55), pp. 35–41 (In Russ.).] [https://doi 10.18565/therapy.2022.3.35-41](https://doi.org/10.18565/therapy.2022.3.35-41).
18. Максименко Л.В., Готфрид Л.Г., Тотменин А.В., Белозерцева Н.Ф., Зверочкина М.М., Жалсанова Т.Б., Логинова Т.Ю., Гашникова Н.М. Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Забайкальского края // *Клиническая инфектология и паразитология.* 2024. Т. 13, № 3. С. 315–325. [Maksimenko L., Gotfrd L., Totmenin A., Belozerceva N., Zverochkina M., Zhalsanova T., Loginova T., Gashnikova N. Molecular Genetic Characteristics of HIV-1 Variants Circulating in the Territory of the Zabaikalsky Krai. *Clinical infectology and parasitology*, 2024, Vol. 13, No. 3, pp. 315–325 (In Russ.).] [https://doi: 10.34883/PI.2024.13.3.034](https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.034).
19. Halikov M.R., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Skliar L.P., Solovyova N.P., Gorelova I.S., Beniova S.N. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form CRF157_A6C in Primorsky Territory, Russia // *J. Infect.* 2024 Feb; Vol. 88, No. 2. P. 180–182. [https://doi: 10.1016/j.jinf.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2023.11.005).
20. Котова В.О., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Еврейской автономной области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2018. № 4. С. 90–99. [Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A. et al. Molecular-epidemiological characteristics of HIV-1 variants circulating in the Jewish Autonomous Region territory. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2018, No. 4, pp. 90–99 (In Russ.).] [https://doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-90-99](https://doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-90-99).
21. Ekushov V.E., Halikov M.R., Totmenin A.V., Antonets M.E. et al. Characterization of a New HIV-1 Second-Generation Circulating Recombinant Form CRF173_63A6 in the Jewish Autonomous Region of Russia // *Pathogens.* 2025. Aug 22; Vol. 14, No. 9, pp. 836. doi: 10.3390/pathogens14090836.
22. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В. и др. Генетическое разнообразие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в Калининградской области // *Вопросы вирусологии.* 2022. Т. 67, № 4. С. 310–321. [Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V. et al. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus (HIV-1) in the Kaliningrad region. *Problems of Virology*, 2022, Vol. 67, No. 4, pp. 310–321 (In Russ.).] [https://doi 10.36233/0507-4088-119](https://doi.org/10.36233/0507-4088-119).
23. Obeng B.M., Bonney E.Y., Asamoah-Akuoko L. et al. Transmitted drug resistance mutations and subtype diversity amongst HIV-1 sero-positive voluntary blood donors in Accra, Ghana // *Virol. J.* 2020. Vol. 17, No. 114. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01386-y>.
24. Liu Y., Zhang Y., Li H. et al. Natural presence of the V179D and K103R/V179D mutations associated with resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 CRF65_cpx strains // *BMC Infect Dis.* 2020. Vol. 20, No. 313. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05007-5>.
25. Wang Y., De Clercq E., Li G. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment // *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2019. Vol. 15, No. 10. P. 813–829. [https://doi: 10.1080/17425255.2019.1673367](https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1673367).
26. Mimitsoudis I., Tsachouridou O., Akinosoglou K., Metallidis S. Treatment Management Challenges in Naïve and Experienced HIV-1-Infected Individuals Carrying the M184V Mutation // *Viruses.* 2024. Aug 30; Vol. 16, No. 9. P. 1392. [https://doi: 10.3390/v16091392](https://doi.org/10.3390/v16091392). PMID: 39339868; PMCID: PMC11437411.
27. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Сизова Н.В., Майорова С.О., Гусев Д.А., Покровский В.В. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты // *Журнал инфектологии.* 2020. Т. 12, № 5. С. 29–39. [Kirichenko A.A., Kireev D.E., Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Sizova N.B., Mayorova S.O., Gusev D.A., Pokrovskiy V.B. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты // *Журнал инфектологии.* 2020. Т. 12, № 5. С. 29–39.]

Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Sizova N.V., Mayorova S.O., Gusev D.A., Pokrovsky V.V. Evaluation of the HIV-1 drug resistance to elvitegravir and the effectiveness of it among Russian treatment-naïve patients. *Journal Infectology*, 2020, Vol. 12, No. 5, pp. 29–39 [In Russ.]. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-29-39>.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 03.06.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — В. О. Котова, О. Е. Троценко. Вклад в сбор данных — Л. А. Балахонцева. Вклад в анализ данных и выводы — В. О. Котова, Е. А. Базыкина. Вклад в подготовку рукописи — В. О. Котова, О. Е. Троценко.

Сведения об авторах:

Котова Валерия Олеговна — заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: dvoids@mail.ru; ORCID 0000–0001–9824–7025; SPIN 5424–8491;

Троценко Ольга Евгеньевна — доктор медицинских наук, директор федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: adm@hniiem.ru; ORCID 0000–0003–3050–4472; SPIN 1088–8195;

Балахонцева Людмила Анатольевна — руководитель Дальневосточного окружного Центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: dvoids@mail.ru; ORCID 0000–0002–3209–7623;

Базыкина Елена Анатольевна — младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д. 2; e-mail: dvoids@mail.ru; ORCID 0000–0002–5695–6752; SPIN 7281–5407.