

УДК 615.015.8(571.6)

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 В РЕГИОНАХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

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

Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия

ANALYSIS OF HIV-1 DRUG RESISTANCE IN REGIONS OF THE FAR EASTEN FEDERAL DISTRICT

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

Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance (Rosпотребнадзор), Khabarovsk, Russian Federation

© Коллектив авторов, 2016 г.

Проведен анализ 140 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol* вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на 7 территориях Дальневосточного федерального округа. В регионе по-прежнему доминирует субтип А1 (70,1%), кроме того, выявлены следующие варианты ВИЧ: субтип В (7,1%), субтип С (3,6%), CRF01_AE (1,4%), и в единичных случаях — CRF03_AB, CRF11_cpx. В 15,7% была выявлена рекомбинантная форма вируса подтипа А/Г — CRF02_AG. Представлены результаты анализа резистентности к трем группам препаратов антиретровирусной терапии среди ВИЧ-позитивных пациентов, находящихся на терапии, и пациентов, которым антиретровирусная терапия никогда не назначалась. Уровень первичной лекарственной устойчивости в округе составил 1,1%.

Ключевые слова: ВИЧ-1, антиретровирусная терапия, мутации лекарственной устойчивости, субтип.

The analysis of 140 nucleotide sequences of *pol* gene fragments from HIV-1 variants circulating in seven territories of the Far-Eastern Federal District shows that dominating in the District is still HIV-1 subtype A1 (70,1%). Other HIV variants found are subtype B (7,1%), subtype C (3,6%), CRF01-AE (1,4%) and, sporadically, CRF03_AB and CRF11_cpx. In 17,7% of cases, the recombinant subtype A/G form CRF02_AG has been found. HIV-1 resistance to three groups of ART drugs was studied in ART-treated and ART-naïve patients. The overall rate of drug resistance in the District 1,1%.

Key words: HIV-1, antiretroviral therapy, drug resistance mutations, HIV subtypes.

Введение. Эпидемиологические особенности возникновения и распространения ВИЧ-инфекции в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) обусловлены во многом специфической демографической ситуацией и географическим положением. Постоянные изменения в численности населения округа находятся под воздействием двух основных факторов: естественной убыли и миграции как внутренней, так и международной. Количество иностранных граждан, въезжающих на административные территории округа по рабочим визам из стран ближнего и дальнего зарубежья, постоянно увеличивается.

В ДФО, как и в целом по Российской Федерации, продолжает увеличиваться число ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, в 2015 году, по данным региональных Центров по профилактике и борьбе со СПИД, выявлен 2241 новый случай

ВИЧ-инфекции, что на 487 случаев больше, чем в 2014 году. Показатель заболеваемости в целом по округу в 2015 году составил 36,08 на 100 тысяч населения. На 01.01.2016 г. кумулятивное количество инфицированных, выявленных в ДФО, возросло до 20 977 человек, показатель пораженности населения ВИЧ-инфекцией составил 337,72 случая на 100 тысяч населения. Наиболее пораженными ВИЧ-инфекцией территориями являются Приморский и Хабаровский края, Магаданская область, Чукотский автономный округ (ЧАО). Наименее пораженной остается Еврейская автономная область (ЕАО).

На 01.01.2016 г. на диспансерном учете состояло 11 422 ВИЧ-инфицированных пациента ДФО, 45% из которых находились в субклинической (3) стадии ВИЧ-инфекции. В последние годы существенно увеличился охват лечением ВИЧ-

инфицированных пациентов ДВФО. Так, в целом по округу в 2015 году 4222 человека получали антиретровирусную терапию (АРВТ).

Несмотря на достигнутые успехи в области лечения ВИЧ-инфекции, на сегодняшний день не существует схем АРВТ со 100%-ной эффективностью. Среди разнообразных причин неэффективности терапии главное место занимает формирование лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ в результате выработки мутаций резистентности.

Быстрое развитие лекарственной устойчивости обусловлено высокой скоростью репликации ВИЧ (ежедневно образуется почти 10 млн. новых вирусных частиц) [1], а также чрезмерно большой частотой ошибок репликации, совершаемых обратной транскриптазой ВИЧ. Это приводит к высокой частоте мутаций и постоянному образованию новых штаммов вируса, даже в отсутствие лечения. Под воздействием антиретровирусных препаратов (АРВП) происходит селекция устойчивых штаммов, которые начинают преобладать [2].

Возникновение устойчивости к препаратам сразу нескольких групп значительно сокращает возможности выбора лечения, к тому же схемы терапии II–III ряда в этих случаях нередко дают лишь кратковременный эффект.

Использование современных молекулярно-генетических методов исследования, включающих в себя анализ мутаций, приводящих к формированию резистентности ВИЧ к АРВП, а также изучение генетического разнообразия ВИЧ, в настоящее время являются важной составной частью системы эпидемиологического надзора ВИЧ-инфекции. Изучение биологических характеристик изолятов ВИЧ-1 крайне важно для более глубокого понимания биологии вируса и мониторинга развития инфекции ВИЧ-1 на территориях Российской Федерации. Исследование характеристик циркулирующих и появляющихся новых вариантов ВИЧ-1 представляется крайне актуальным в связи с тем, что генетические варианты вируса могут различаться по своим биологическим свойствам, по скорости эволюции вируса и прогрессирования заболевания, могут иметь преимущества при определенных путях трансмиссии [3].

Цель данного исследования — провести анализ распространенности генетических вариантов ВИЧ-1 и мутаций резистентности к ингибиторам протеазы (ИП), нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ, ННИОТ) среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проживаю-

щих на территориях Дальневосточного федерального округа, получающих АРВТ, и среди ВИЧ-инфицированных лиц, выявленных в 2015 году и не имеющих опыта получения АРВП.

Материалы и методы исследования. Было проведено исследование 140 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территории ДВФО: г. Хабаровск — 39 (27,9%) образцов, ЕАО — 35 (25%) образцов, Республика Саха (Якутия) — 27 (19,3%) образцов, Магаданская область — 14 (10%) образцов, Амурская область — 11 (7,9%) образцов, Сахалинская область — 10 (7,1%) образцов и ЧАО — 4 (2,9%) образца. Все пациенты были зарегистрированы в региональных Центрах по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в период с 2013 по 2015 год и дали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст участников исследования составил $36 \pm 3,2$ лет. Среди обследованных преобладали лица мужского пола 65% (91 человек). Женщины составили 35% (49 человек). На момент забора крови 49 пациентов находились на лечении антиретровирусными препаратами, 1 пациент терапию прервал, 90 пациентам АРВТ не назначалась.

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» (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) согласно инструкции производителя. Секвенирование очищенных фрагментов проводилось с помощью генетического анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Для сборки нуклеотидных последовательностей было применено специальное программное обеспечение «ДЕОНА» («МедАйТи Групп», Россия). Для анализа полученных мутаций и определения степени резистентности была использована программа HIVdb Program: Sequence Analysis.

Субтипы ВИЧ-1 определяли при помощи программ HIVdb Program: Sequence Analysis, REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 2), представленных на сайте Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), а также программы COMET HIV-1/2 [4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета при-

кладных программ Microsoft Excel 2010. Ошибку репрезентативности определяли по формуле:

$$m_p = \sqrt{\frac{Pq}{n}}$$

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований все полученные консенсусные нуклеотидные последовательности были

в эпидемии ВИЧ-инфекции в России [5–7]. Субтипы ВИЧ-1, выделенные в образцах, полученных с территорий ДВФО в 2013–2015 годы, представлены в таблице 1.

Территории, входящие в состав ДВФО, существенно различаются между собой по разнообразию встречаемости генетических вариантов

Таблица 1

Распространенность субтипов ВИЧ на территории Дальневосточного федерального округа

Территория	Кол-во образцов	Субтип А	Субтип В	Субтип С	CRF02_AG	CRF01_AE	CRF03_AB	CRF11_cpx
Хабаровский край	39	30	2	1	4	2		
ЕАО	35	17	4	2	12			
Амурская область	11	8		1	2			
Магаданская область	14	13			1			
Республика Саха (Якутия)	27	19	3	1	3		1	
Сахалинская область	10	8	1					1
ЧАО	4	4						
ДВФО	140	99 (70,7%)	10 (7,1%)	5 (3,6%)	22 (15,7%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	1 (0,7%)

подвергнуты анализу с целью определения субтипа ВИЧ-1. Установлено, что среди ВИЧ-инфицированных лиц, постоянно проживающих на территории ДВФО, продолжает доминировать субтип А1, который был выявлен в 99 (70,7±3,8%) случаях. У 10 человек был определен субтип В (7,1±2,2%), у 5 (3,6±1,6%) — субтип С, у 2 (1,4±1%) человек — рекомбинантная форма CRF01_AE, в единичных случаях была выявлена рекомбинантная форма CRF03_AB (Республика Саха, Якутия) и CRF11_cpx (Сахалинская область).

Необходимо отметить, что в 22 (15,7±3,1%) случаях была выявлена рекомбинантная форма вируса подтипа А/Г — CRF02_AG, которая более широко распространена в странах Западной и Центральной Африки, в Казахстане, Узбекистане, Таджикистане, а на территории Российской Федерации — на Алтае и в Новосибирской области. На территории ЕАО данный вид вируса был определен у 12 пациентов, что составило 34,3%. Поскольку в настоящее время Дальний Восток является стабильным потребителем иностранной рабочей силы, как из стран Ближнего, так и Дальнего зарубежья, а также в связи с ростом внутренней миграции, можно предположить, что рекомбинантная форма вируса CRF02_AG была привнесена на территорию округа из других стран и городов России. Исследования, проводимые в последние годы, свидетельствуют о возрастающей роли данного генетического варианта ВИЧ-1

ВИЧ-1. Об этом говорят и результаты проведенных ранее исследований. Так, было установлено, что Приморский край является первым регионом в России, где доминирует вариант вируса подтипа В [8, 9]. Имеются различия и в генетическом разнообразии штаммов ВИЧ-1, циркулирующих на территориях Хабаровского края и Амурской области, несмотря на географическую близость этих регионов [9, 10].

Спектр субтипов ВИЧ-1 в округе может значительно измениться, и проведение молекулярно-генетического мониторинга циркуляции вируса является сегодня актуальным направлением в системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией, как в целом по России, так и на отдельных ее территориях.

В результате проведенного анализа 90 нуклеотидных последовательностей гена обратной транскриптазы и гена протеазы ВИЧ, изолированных от ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРВП, только в 1 (1,1±1,1%) случае была выявлена мутация K103N в гене обратной транскриптазы, которая обеспечивает резистентность высокого уровня к эфавирензу (EFV), невирапину (NVP). Все остальные выявленные мутации были отнесены либо к мутациям полиморфизма, либо к вторичным мутациям, то есть мутациям, которые могут вносить свой вклад в формирование устойчивости, но в присутствии первичных мутаций и сами по себе резистентность не вызывают. Мутация

A62V, характерная для субтипа A1, встречалась у 37 (41,1±5,2%) пациентов этой группы. Данная мутация связана с развитием устойчивости только при наличии мутации Q151M и описана ранее как естественный полиморфизм генома ВИЧ-1 [11].

Для лечения пациентов, находящихся на АРВТ, использовали следующие схемы лечения: абакавир/ламивудин (АВС/ЗТС), зидовудин/ламивудин (АЗТ/ЗТС). Третьим препаратом схемы были либо эфавиренз (ЕFV), либо лопинавир/ритонавир (LPV/r), либо невирапин (NVP), либо ралтегравир (RAL).

Среди 50 обследованных пациентов, получающих АРВТ, в 24 (48±7,1%) случаях была выявлена хотя бы одна мутация резистентности к какому-либо классу препаратов. Высокий уровень резистентности выявлен к препаратам группы НИОТ: эмтрицитабину и ламивудину (по 42±7%), и к препаратам группы ННИОТ: невирапину и эфавирензу (по 24±6%). Мутации, определяющие резистентность ВИЧ к препаратам НИОТ, обнаружены у 8 человек (16±5,2%), к препаратам группы ННИОТ — у 1 пациента (2±2%), к препаратам группы ИП — у 1 человека (2±2%). У 14 пациентов (28±6,3%) выявлен штамм ВИЧ, резистентный сразу к двум классам препаратов — нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. В 22 (44±7%) случаях идентифицирована мутация M184V, которая является причиной высокого уровня резистентности к ламивудину, эмтрицитабину. Спектр основных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП, выявленных среди пациентов, получающих АРВТ, представлен в таблице 2.

активный центр фермента, часто обнаруживаются в разных участках генома ВИЧ и призваны в большей или меньшей степени восстановить утраченную жизнеспособность вирусов, имеющих первичные мутации [12, 13]. Поскольку препараты группы ИП в отличие от НИОТ и ННИОТ имеют высокий, а бустрированные ритонавиром ИП очень высокий генетический барьер, то число мутаций, необходимых для развития резистентности, составляет 5 и более [13]. Только в одном случае нами была выявлена мутация I54V, которая вызывает низкий и средний уровень устойчивости ко всем препаратам группы ИП. В образцах, которые в результате проведенного генотипирования с использованием специализированных on-line программ были отнесены к рекомбинантной форме CRF02_AG, как в группе пациентов, получающих АРВТ, так и в группе naïve пациентов, отмечено широкое распространение минорной мутации K20I, которая вызывает, возможно, низкий уровень устойчивости к нелфинавиру (NFV/r) [14]. Это еще раз подтверждает данные проводимых ранее исследований о связи генотипических особенностей штаммов ВИЧ с терапевтическим эффектом применяемых АРВП [15].

Отсутствие первичных мутаций лекарственной устойчивости у 26 (52%) пациентов, получающих АРВТ, может свидетельствовать о низкой приверженности к лечению [16].

В GenBank было депонировано 15 полученных нуклеотидных последовательностей под номерами: образцы из Хабаровска — KX147551-KX147557, KX147559-KX147560, образцы из Амурской области — KX147558, KX147561-KX147563, образцы из ЕАО — KX147564-KX147565.

Таблица 2

Частота встречаемости основных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ к АРВП среди пациентов, получающих АРВТ

Мутации к НИОТ	абс.	%	Мутации к ННИОТ	абс.	%	Мутации к ИП	абс.	%
M184V	22	44,0±7,0	P225H	2	4,0±2,8	154V	1	2,0±2,0
K219E	2	4,0±2,8	Y181C	2	4,0±2,8			
L74V	3	6,0±3,4	K103N	6	12,0±4,6			
D67N	2	4,0±2,8	K101E	7	14,0±4,9			
K70R	1	2,0±2,0	G190S	6	12,0±4,6			
T215Y	2	4,0±2,8						
K219Q	1	2,0±2,0						
Y115F	3	6,0±3,4						

Мутации в гене протеазы в основном были представлены минорными (вторичными) мутациями, которые характеризуются тем, что не затрагивают

Заключение. На анализируемых территориях ДВФО по-прежнему доминирует субтип А ВИЧ-1. Отмечается распространение рекомбинантной

формы A/G — CRF02_AG (15,7%). Для подтверждения результатов субтипирования, а также для выявления родства и возможного происхождения вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в настоящее время на территориях ДВФО, необходимо проведение филогенетического анализа.

Первичная лекарственная устойчивость среди ВИЧ-инфицированных пациентов округа составила 1,1%.

Мутации резистентности выявлены у 24 (48%) ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию. У 14 пациентов (28%) выявлен резистентный штамм ВИЧ сразу к двум классам препаратов — НИОТ и ННИОТ.

Наиболее высокий уровень резистентности выявлен к препаратам группы НИОТ: эмтрицитабину и ламивудину, и к препаратам группы ННИОТ: невирапину и эфавирензу. Мутаций, вызывающих высокий уровень устойчивости к препаратам группы ИП, не выявлено.

Авторы выражают благодарность сотрудникам региональных Центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Дальневосточного федерального округа: в Магаданской, Еврейской автономной, Сахалинской, Амурской областях, Республике Саха (Якутия), Чукотском автономном округе за предоставленные сведения и биологический материал.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M., Leonard J.M.* HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time // *Science*.— 1996.— Vol. 271, № 5255.— P. 1582–1586.
2. *Drake J.W.* Rates of spontaneous mutation among RNA viruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1993.— Vol. 90, № 9.— P. 4171–4175.
3. *Easterbrook P.J., Smith M., Mullen J., Shea S.O., Chrystie I., De Ruiter A., D Tatt I., Geretti A.M., Zuckerman M.* Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy // *J. Int. AIDS Soc.*— 2010.— Vol. 13.— Published on-line February 03, 2010.— doi: 10.1186/1758-2652-13-4.
4. *Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Васильев А.В., Лага В.Ю., Грезина Л.А., Волова Л.Ю., Бобкова М.Р.* Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена *pol* и способы их разрешения // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*.— 2010.— Т. 2, № 3.— С. 42–48.
5. *Гашникова Н.М., Сафронов П.В., Никонорова Ю.В., Унагаева Н.В., Лаптева Т.А., Богачев В.В., Барышев П.Б., Топменин А.В., Букин Е.К., Бочаров Е.Ф., Черноусова Н.Я., Ставский Е.А.* Свойства изолятов CRF02_AG ВИЧ-1, циркулирующих на территории Новосибирской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*.— 2011.— № 3.— С. 38–43.
6. *Богачев В.В., Топменин А.В., Барышев П.Б., Мещерякова Ю.В., Черноусова Н.Я., Гашникова Н.М.* Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1 субтипов А и В, выделенных на территории Новосибирской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*.— 2012.— № 6.— С. 45–52.
7. *Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M.* Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia // *Russia Arch. Virol.*— 2012.— Vol. 157, № 12.— P. 2335–2341.
8. *Елисеева В.С., Кругляк С.П., Скляр Л.Ф., Махно Е.С.* Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*.— 2015.— Т. 7, № 2.— С. 49–54.
9. *Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Лага В.Ю., Лаповок И.А., Глущенко Н.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р.* Молекулярно-эпидемиологическая характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Сибири и Дальнего Востока России // *Сборник трудов VIII Всероссийской науч.-практ. конф. «Молекулярная диагностика-2014»*.— М., 2014.— Т. 1.— С. 45–46.
10. *Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Рукавицин Д.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Ракчеева О.В., Васильев А.В., Туманов А.С., Воронцова Г.А., Кузнецова А.В., Лойфман Е.А., Старухина И.Н., Кустова О.И., Половица Н.В., Липская Н.А., Бобкова М.Р.* Молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России) // *Вопросы вирусологии*.— 2014.— № 4.— С. 31–36.
11. *Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р.* Естественные полиморфизмы гена *pol* варианта ВИЧ-1 IDU-A // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*.— 2012.— Т. 4, № 4.— С. 44–51.
12. *Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Тыргина Т.В., Ладная Н.Н.* Прогностическое значение результатов генотипирования вирусов иммунодефицита человека, выделенных от больных первичной ВИЧ-инфекцией в 2009 и 2011 годах в Санкт-Петербурге // *Вестник Санкт-Петербургского университета*.— 2013.— Сер. 11: Медицина.— № 1.— С. 171–178.
13. *Бобкова М.Р.* Лекарственная устойчивость ВИЧ.— М.: Человек, 2014.— 288 с.
14. *Santos A.F., Tebit D.M., Lalonde M.S.* Effect of natural polymorphisms in the HIV-1 CRF02_AG protease on protease inhibitor hypersusceptibility // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2012.— Vol. 56, № 5.— P. 2719–2725.
15. *Бобкова М.Р.* История и некоторые результаты генотипирования ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*.— 2015.— Т. 7, № 4.— С. 7–16.

16. *Беляева В.В., Кравченко А.В.* Приверженность высокоактивной противоретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции // Шаги профессионала. — 2010. — № 6. — С. 12–21.

References

1. Perelson A.S., Neumann A.U., Markowitz M., Leonard J.M. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time, *Science*, 1996, vol. 271, No. 5255, pp. 1582–1586.
2. Drake J.W. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, vol. 90, No. 9, pp. 4171–4175.
3. Easterbrook P.J., Smith M., Mullen J., S.O.Shea, Chrystie I., De Ruiter A., D Tatt I., Geretti A.M., Zuckerman M. Impact of HIV-1 viral subtype on disease progression and response to antiretroviral therapy, *J. Int. AIDS Soc.*, 2010, vol. 13, Published on-line February 03, 2010, doi: 10.1186/1758-2652-13-4.
4. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Vasilyev A.V., Laga V.Yu., Grezina L.A., Volova L.Yu., Bobkova M.R., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, No. 3, pp. 42–48.
5. Gashnikova N.M., Safronov P.F., Nikonorova Yu.V., Unagaeva N.V., Lapteva T.A., Bogachev V.V., Baryshev P.B., Totmenin A.V., Bukin E.K., Bocharov E.F., Chemousova N.Ya., Stawsky E.A., *Zhurnal mikrobiologii, ephidemiologii i immunobiologii*, 2011, No. 3, pp. 38–43.
6. Bogachev V.V., Totmenin A.V., Baryshev P.B., Meshherjakova Ju.V., Chernousova N.Ja., Gashnikova N.M., *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*, 2012, No. 6, pp. 45–52.
7. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, *Russia Arch. Virol.*, 2012, vol. 157, No. 12, pp. 2335–2341.
8. Eliseeva V.S., Krugljak S.P., Skljär L.F., Mahno E.S. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in Primorsky region, *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No. 2, pp. 49–54.
9. Kazennova E.V., Neshumaev D.A., Laga V.Ju., Lapovok I.A., Glushhenko N.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R. *Sbornik trudov VIII Vserossijskoj nauch.-prakt. konf. «Molekuljarnaja diagnostika-2014»* (Proceedings of the VIII all-Russian scientific.-pract. conf. «Molecular diagnostics-2014»), Moscow, 2014, vol. 1, pp. 45–46.
10. Kazennova E.V., Neshumaev D.A., Rukavicin D.V., Lapovok I.A., Laga V.Ju., Rakcheeva O.V., Vasil'ev A.V., Tumanov A.S., Voroncova G.A., Kuznecova A.V., Lojĭman E.A., Staruhina I.N., Kustova O.I., Polovica N.V., Lipskaja N.A., Bobkova M.R., *Voprosy virusologii*, 2014, No. 4, pp. 31–36.
11. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Ju., Vasil'ev A.V., Bobkova M.R., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2012, vol. 4, No. 4, pp. 44–51.
12. Musatov V.B., Jakovlev A.A., Tyrgina T.V., Ladnaja N.N., *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*, ser. 11, Medicina, 2013, No. 1, pp. 171–178.
13. Bobkova M.R. *HIV drug resistance* (Drug-resistant HIV), Moscow: Chelovek, 2014, 288 p.
14. Santos A.F., Tebit D.M., Lalonde M.S. Effect of natural polymorphisms in the HIV-1 CRF02_AG protease on protease inhibitor hypersusceptibility, *Antimicrob Agents. Chemother.*, 2012, vol. 56, No. 5, pp. 2719–2725.
15. Bobkova M.R., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No. 4, pp. 7–16.
16. Beljaeva V.V., Kravchenko A.V., *Shagi professional*, 2010, No. 6, pp. 12–21.

Статья поступила 16.05.2016 г.

Контактная информация: *Котова Валерия Олеговна*, e-mail: dvaids@mail.ru, kotova.valeriya@mail.ru

Коллектив авторов:

Котова Валерия Олеговна — зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИДа Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, (4212) 46-18-54, e-mail: dvaids@mail.ru, kotova.valeriya@mail.ru;
Балахонцева Людмила Анатольевна — руководитель Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, (4212) 46-18-54, e-mail: dvaids@mail.ru;
Троценко Ольга Евгеньевна — д.м.н., директор Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2, (4212) 32-52-28, e-mail: adm@hniiem.ru.