

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ANALYTICAL REVIEWS

УДК 616.981.21/.958.7: 578.32

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37>

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ВИЧ-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А. И. Кузнецова

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Одним из определяющих свойств ВИЧ-1 является высокая генетическая изменчивость, способствующая возникновению лекарственной устойчивости и разнообразных форм вируса. В мире различные варианты ВИЧ-1 распределяются неравномерно. В России циркулируют характерные для нашей страны и некоторых стран бывшего СССР варианты вируса, которые отличаются от вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в других странах мира. На протяжении многих лет проводятся исследования особенностей влияния различных вариантов ВИЧ-1 на патогенез, в рамках которых выявляют и изучают мутации полиморфизма у различных субтипов и рекомбинантных форм. Основными объектами антиретровирусной терапии в настоящее время являются структурные белки ВИЧ-1, преимущественно белки-ферменты, полиморфные мутации в которых могут оказывать влияние на степень чувствительности вируса к антиретровирусной терапии. Неструктурные белки ВИЧ-1 участвуют в репликации вируса и его защите от иммунной системы хозяина, поступают в кровоток и ткани, вызывая развитие воспаления. Полиморфные мутации в неструктурных белках могут влиять на степень прогрессирования ВИЧ-инфекции и на степень развития сопутствующих соматических заболеваний. В настоящее время неструктурные белки рассматриваются как объекты для создания терапевтических средств, а выявление полиморфных мутаций в неструктурных белках у различных вариантов ВИЧ-1 представляет основу для такого рода разработок. Таким образом, изучение полиморфизма как структурных, так и неструктурных белков ВИЧ-1 является перспективным направлением исследований в будущем.

Ключевые слова: ВИЧ-1, полиморфизм, патогенез

Контакт: Кузнецова Анна Игоревна, a-myznikova@list.ru

THE ROLE OF HIV-1 POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF THE DISEASE

A. I. Kuznetsova

N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

High genetic variability is one of the defining HIV-1 properties. It contributes to the appearance of drug resistance and to the formation of various HIV variants. In the world, the different variants of HIV-1 are distributed unevenly. In Russia there are circulating unique virus variants which are characteristic for our country and some countries of the former USSR and which are difference from HIV-1 variants circulating in other countries of the world. For many years, the studies aimed on the analysis of the influence of various HIV-1 variants on pathogenesis have been conducted. Within the framework of these studies, the polymorphism mutations in different subtypes and recombinant forms have been detected. Currently the main objects of antiretroviral therapy are HIV-1 structural proteins, mainly enzyme proteins, thus polymorphic mutations in which could affect the degree of virus sensitivity to antiretroviral therapy. Non-structural HIV-1 proteins are involved in virus replication and virus protection from the host immune system, enter the bloodstream and tissues, causing the development of inflammation. The polymorphic mutations in non-structural proteins could affect the degree of HIV infection progression and the development of concomitant somatic diseases. Today, nonstructural proteins are considered as objects for the creation of therapeutic agents, thus the identification of polymorphic mutations in nonstructural proteins in different HIV-1 variants is a basis for such developments. Thus, the study of polymorphism of both structural and non-structural HIV-1 proteins is a promising area of research in the future.

Keywords: HIV-1, polymorphism, pathogenesis

Contact: Kuznetsova Anna Igorevna, a-myznikova@list.ru

Конфликт интересов: автор заявил об отсутствии конфликта интересов.**Для цитирования:** Кузнецова А.И. Роль полиморфизма ВИЧ-1 в патогенезе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 26–37, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37>.**Conflict of interest:** the author stated that there is no potential conflict of interest.**For citation:** Kuznetsova AI. The role of HIV-1 polymorphism in pathogenesis // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 26–37, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37>.

© Кузнецова А.И., 2023 г.

Введение. ВИЧ-инфекция остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения, и в настоящее время около 40 млн человек в мире живут с ВИЧ [1]. Современная антиретровирусная терапия (АРВТ) позволяет существенно продлить жизнь ВИЧ-инфицированным пациентам и улучшить ее качество, однако методов полного излечения от ВИЧ-инфекции пока не существует. Одним из основных свойств ВИЧ является латентность — способность вируса встраиваться в геном клетки-хозяина без последующей продукции вирусных частиц, тем самым обеспечивая формирование вирусных резервуаров [2]. Еще одна особенность ВИЧ — высокая генетическая изменчивость, которая возникает в результате работы специфического вирусного фермента, обратной транскриптазы, осуществляющей синтез ДНК на матрице вирусной РНК, и приводит к формированию разнообразных форм ВИЧ [3, 4].

На основе генетических характеристик ВИЧ-1 подразделяется на следующие группы: М, N, О и Р. Большинство случаев заражения ВИЧ в мире связано с вирусами группы М. Вирусы ВИЧ-1 группы М подразделяются на подтипы: А (суб-субтипы А1–А8), В, С, D, F (суб-субтипы F1–F2), G, H, J, K [5, 6] и недавно выделенный подтип L [7]. Кроме этого, между подтипами образуются рекомбинанты, обозначаемые как циркулирующие рекомбинантные формы (CRF) или уникальные рекомбинантные формы (URF). CRF — варианты вируса, размножающиеся в популяции, которые обозначаются в соответствии с согласованными на международном уровне руководящими принципами. На настоящий момент идентифицировано около 100 различных CRF. URF — уникальные рекомбинантные формы без признаков дальнейшей передачи [8]. Мутации полиморфизма, т.е. мутации, возникшие в отсутствие внешних факторов и выявляемые в отсутствие лекарственных препаратов с частотой встречаемости >1%, определяют генетические раз-

личия между различными вариантами вируса [9]. В настоящее время в мире различные подтипы ВИЧ-1, CRF и URF распространены крайне неравномерно [10].

На протяжении многих лет обсуждаются особенности патогенеза при инфицировании различными вариантами вируса, включая вопросы эффективности антиретровирусной терапии по отношению к разным вариантам ВИЧ [4]. Результаты недавно проведенного исследования подтвердили гипотезу о том, что подтипы и рекомбинантные формы ВИЧ-1 могут обладать различными клиническими характеристиками. Это, в свою очередь, может привести к возникновению необходимости адаптации клинических рекомендаций по лечению ВИЧ-инфекции в соответствии с доминирующим подтипом в стране или регионе [11].

Молекулярно-эпидемиологический профиль ВИЧ-инфекции в России уникален. В России эпидемия ВИЧ началась в середине 1990-х годов со вспышки инфекции, вызванной вариантом ВИЧ-1 суб-субтипа А6, в популяции потребителей инъекционных наркотиков [12, 13]. В дальнейшем на протяжении многих лет суб-субтип А6 на территории страны практически абсолютно доминировал, при этом наиболее часто встречаемым не-А вирусом был субтип В, а также стабильно поддерживалась циркуляция с небольшим процентом выявления субтипа G и рекомбинантной формы CRF_02AG [14]. Однако в последние 10–12 лет наметилась тенденция к повышению генетического разнообразия вариантов ВИЧ-1 в России. Непосредственно на территории страны возникли и в настоящее время активно распространяются рекомбинантные формы CRF_03AB [15–17] и CRF63_02A6 [18–20], а также отмечается появление новых циркулирующих и уникальных рекомбинантных форм [17, 21].

Строение вируса. Геном ВИЧ-1 состоит из двух одноцепочечных РНК, включает 9 генов, типичных для всех ретровирусов, с 5' и 3'-концов фланкирован

длинными терминальными повторами (LTR-long terminal repeats). К числу генов, кодирующих структурные белки, относятся: *gag* — кодирующий внутренние белки вируса (белок матрикса — p17, капсидный белок — p24, нуклеопротеин — p7 и еще один меньший по размеру белок, стабилизирующий нуклеиновую кислоту), *pol* — кодирующий три фермента ВИЧ (протеазу, обратную транскриптазу и интегразу) и *env* — кодирующий белки оболочки вируса (gp120 и gp41). Кроме них, в геноме ВИЧ есть еще гены, кодирующие регуляторные белки: *tat*, *rev* — и вспомогательные белки: *vif*, *nef*, *vpr* и *vpr* [22, 23]. Регуляторные и вспомогательные белки объединяют в общую группу неструктурных белков.

Структурные белки ВИЧ-1 входят в состав вирусной частицы, формируя ее, и так исторически сложилось, что они изначально стали мишенями АРВТ, при этом первым ее объектом являлась обратная транскриптаза [24]. Проведенные ранее многочисленные исследования областей генома, кодирующих структурные белки, выявили характерные для наиболее широко распространенного в России суб-субтипа А6 особенности [25–28].

В настоящее время основными мишенями АРВТ среди структурных белков являются белки-ферменты, именно поэтому их генетическое разнообразие изучается наиболее тщательно. Так, было показано, что у суб-субтипа А6 возможно возникновение субтип специфичных мутаций лекарственной устойчивости: например, возникновение в обратной транскриптазе мутации лекарственной устойчивости G190S к невирапину и эфавиренцу [29]. Анализ последовательностей вирусов суб-субтипа А6, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения, определил список мутаций полиморфизма для суб-субтипа А6, среди которых замена E138A и A62V в обратной транскриптазе и L74I в интегразе являются мутациями, ассоциированными с лекарственной устойчивостью [25, 28, 30, 31].

Замена E138A в обратной транскриптазе встречается у вирусов суб-субтипа А6 в 4–8% случаев [25, 31, 32]. Результаты, полученные *in vitro*, показывали, что наличие мутации E138A снижает чувствительность к рилпивируну (RPV) в 2,2 раза, а этравирину (ETR) — в 3,2 раза [33], а также дает вирусу преимущество в репликативных свойствах в присутствии препарата эмтрицитабина (FTC) и снижает чувствительность к FTC в 4,7 раза [34].

При этом RPV — ненуклеозидный ингибитор (ННИОТ) второго поколения с доказанной эффек-

тивностью, безопасностью и хорошей переносимостью [35], дженерическая форма которого (лако-нивир) была зарегистрирована в России в 2018 г. (№ ЛП-004807 от 19.04.2018). В Европейских клинических рекомендациях RPV одобрен для использования в составе АРВТ первой линии, включен в перспективную редуцированную, двойную, схему DTG/RPV (долутеграви́р, рилпиви́рин) и входит в состав перспективной инъекционной схемы терапии пролонгированного действия кабо-теграви́р/рилпиви́рин [36]. В России RPV входит в состав альтернативных схем АРВТ второго ряда [37]. В настоящее время усилия Минздрава направлены на расширение охвата АРВТ ВИЧ-инфицированных пациентов, что позволяет предположить возможное расширение использования RPV в России в ближайшем будущем.

Этравирин (ETR) — ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы второго поколения, эффективность и безопасность применения которого при лечении ВИЧ-инфицированных детей от года до шести лет продемонстрировали недавние зарубежные исследования [38]. Учитывая, что список препаратов, разрешенных для лечения ВИЧ-инфицированных детей младшего возраста, крайне ограничен, применение этравирина для лечения ВИЧ-инфекции у детей в будущем представляется перспективным [39].

Эмтрицитабин (FTC) — это нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, который широко используется для лечения взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в РФ, входя в состав предпочтительных схем лечения первого ряда [37].

Вместе с тем клиническое значение замены E138A до сих пор до конца неизвестно. Единичные наблюдения пациентов с предсуществующей мутацией E138A в обратной транскриптазе, как правило, свидетельствуют об отсутствии влияния этой мутации на эффективность схем АРВТ, включающих RPV [40, 41]. Влияние предсуществования E138A на эффективность этравирина еще менее изучено [42], а для эмтрицитабина (FTC) подобных исследований пока не проводилось. Таким образом, в будущем необходимо дополнительное изучение влияния E138A на эффективность АРВТ.

Замена A62V в обратной транскриптазе у суб-субтипа А6 по более ранним данным выявлялась в 63% случаев [25], а по результатам более поздних исследований процент ее распространения снизился до 27,5% [32], однако она по-прежнему остается широко распространенной мутацией поли-

морфизма для суб-субтипа А6. Проведенные исследования показали, что А62V является частично компенсаторной (вторичной мутацией) мутацией к мутации лекарственной устойчивости К65R, которая, в свою очередь, возникает под селективным действием абакавира (ABC), диданозина (ddI), тенофовира (TDF), ставудина (d4T) и редко ламивудина (3TC), и приводит к снижению репликационной способности вируса [43]. А62V входит в состав комплексов мутаций лекарственной устойчивости: в Q151M комплекс (А62V, V75I, F77L, F116Y и Q151M) и в комплекс Т69SSS, который содержит серин-сериновую вставку между аминокислотными положениями 69 и 70 (т.е. М41L, А62V, Т69SSS, К70R и Т215Y). Комплексы мутаций лекарственной устойчивости Q151M и Т69SSS вызывают резистентность вируса к большинству препаратов класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Входя в состав комплексов мутаций лекарственной устойчивости, А62V влияет на точность репликации и жизнеспособность мультирезистентных вариантов вируса [44]. При этом клиническое значение предсуществования мутации А62V до конца не ясно, требуется проведение дополнительных фенотипических и клинических исследований [45].

Замена L74I в интегразе у суб-субтипа А6 идентифицируется более, чем в 90% случаев [28, 30]. Мутация L74I находится в каталитическом коровом домене рядом с активным центром интегразы [30]. Проведенные исследования показали, что замены в 74-м положении в сочетании с другими мутациями ассоциированы с возникновением лекарственной устойчивости к препаратам класса ингибиторов интегразы [46–49], а замена L74I в сочетании с основными мутациями лекарственной устойчивости (G140S/Q148R) может значительно снижать чувствительность к ингибиторам интегразы [46]. Кроме этого, исследователи выявляли наличие мутации L74I у пациента с вирусологическим неуспехом терапии на основе ралтегравира [50]. В связи с широким применением в настоящее время ингибиторов интегразы в клинической практике в России (препараты данного класса входят в состав предпочтительной схемы первой линии терапии [37]) и значительной распространенностью замены L74I у суб-субтипа А6 вопрос о клинической значимости этой мутации является чрезвычайно актуальным.

С 2021 г. в Европейские клинические рекомендации включена перспективная инъекционная схема пролонгированного действия каботегравир/рилпи-

вирин (Cabenuva), в которой каботегравир является препаратом класса ингибиторов интегразы. Использование этой схемы позволяет уйти от необходимости ежедневного перорального приема антиретровирусных препаратов, заменив его инъекциями один раз в два месяца [36]. Изучение предикторов вирусологической неэффективности лечения ВИЧ-1 схемой каботегравир/рилпивирин определило субтип А6/А1 как один из факторов увеличения риска возникновения вирусологической неудачи [51]. В инструкции к применению препарата Cabenuva в исходных генотипических факторах, связанных с вирусологической неудачей, указан вариант вируса суб-субтипа А1 и предсуществование мутации L74I, а кроме того отмечено, что мутация E138A в обратной транскриптазе выявлялась при вирусологических неудачах [52].

Недавно в России был зарегистрирован каботегравир (Вокабрия) (ЛП-№ (001504) — (РГ-RU) от 05.12.2022). Таким образом, в ближайшем будущем в России также возможны регистрация и применение схемы каботегравир/рилпивирин для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. В связи с этим исследование влияния предсуществования замены L74I в интегразе становится еще более актуальным, включая изучение влияния сочетания мутаций L74I в интегразе и E138A в обратной транскриптазе у суб-субтипа А6 на эффективность терапии каботегравир/рилпивирин.

Неструктурные белки ВИЧ-1 практически не содержатся в вирусной частице, однако в значительных количествах производятся инфицированной клеткой, поступают в кровоток, поглощаются другими инфицированными и неинфицированными клетками различных тканей организма, изменяют процессы функционирования как производящих, так и поглотивших их клеток, активно участвуя в репликации вируса и формируя защиту вируса от иммунной системы хозяина [53–58]. В связи с этим в настоящее время неструктурные белки ВИЧ-1 являются мишенями для разработки антиретровирусных препаратов и терапевтических вакцин [59–65]. Ускоренное развитие соматических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов связывают с активностью неструктурных белков ВИЧ [66–69]. Таким образом, изучение особенностей генов неструктурных белков у вариантов ВИЧ, распространенных на территории РФ, представляется важной задачей.

Белок Tat — транс-активатор транскрипции вирусного генома, при его отсутствии репликация

вируса невозможна [53]. Кроме этого, Tat также обладает дополнительными внутриклеточными и внеклеточными активностями, воздействует на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы и имеет онкогенный потенциал [70]. Проведенные исследования обозначили природные мутации полиморфизма внутри белка Tat, которые могут влиять на эффективность его функционирования, и, как следствие, на степень развития коморбидных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов (C31S, R57S, R57G), при этом показано, что эти замены являются субтип-специфичными [66, 70].

Предполагают, что замена цистеина на серин (C31S) в 31 положении влияет на нейропатогенный потенциал белка Tat и вероятность развития нейрокогнитивных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов [70]. При этом, например, у субтипа В замена C31S выявляется лишь в 10% случаев, тогда как у субтипа С — в 82% [71].

In vitro было показано, что замены R57S и R57G существенно снижают эффективность захвата белка Tat клетками, и, как следствие, снижают его нейровоспалительный потенциал. Однако в будущем необходимо проведение дальнейшей работы по изучению *in vivo* влияния полиморфизмов в 57 положении на развитие нейровоспаления на модельной системе гуманизированных мышей или нечеловеческих приматов, а также исследование последовательностей белка Tat в ЦНС ВИЧ-инфицированных людей с нейродегенеративными заболеваниями и без них [66]. В процессе исследования продемонстрирована разница в частоте встречаемости полиморфизмов в 57 положении белка Tat у различных вариантов ВИЧ-1. Аргинин в 57 положении у субтипов В, D и F был представлен в 93,3%, 76,2% и 91,7% случаев соответственно, тогда как у субтипа С в 57 положении в 81,6% случаев была представлена замена R57S, а у субтипа А и G в 57 положении — замена R57G в 71,2% и 75% случаев соответственно [66].

Изучение особенностей белка Tat у суб-субтипа А6 показало, что в 57 положении замена R57G выявлялась в 92,2% случаев, что может способствовать снижению нейровоспалительного потенциала белка Tat. Однако одновременно в регионе, ответственном за захват белка Tat клетками, выявлены замены R53K (9,9%), Q54H (63,1%) и Q54P (22,7%), которые также могут иметь функционально значимое влияние, что требует проведения дополнительных исследований [70].

Белок Rev обеспечивает ядерный экспорт частично сплайсированных и несплайсированных вирусных РНК в цитоплазму. Для формирования новых вирионов ВИЧ-1 требуются три типа вирусных РНК: полноразмерные, или несплайсированные, РНК частично сплайсированные и полностью сплайсированные РНК [55]. Полноразмерные, несплайсированные РНК — это геномные РНК ВИЧ-1, с частично сплайсированных РНК в процессе трансляции образуются белки Env, Vif, Vpr и Vpr, с полностью сплайсированных РНК — белки Tat, Rev и Nef [72]. Полностью сплайсированные РНК покидают ядро, используя канонический путь для экспорта клеточной мРНК. Несплайсированные и частично сплайсированные РНК сохраняются в ядре аналогично несплайсированным клеточным мРНК. Для преодоления ядерного удержания частично сплайсированные и несплайсированные формы РНК вируса содержат специальную структуру РНК — RRE (Rev response element), с которой связывается вирусный белок Rev для экспорта несплайсированных вирусных РНК в цитоплазму, осуществляемого через привлечение соответствующих клеточных факторов. Белок Rev имеет также ряд дополнительных функций, связанных с трансляцией, стабилизацией, сплайсингом и упаковкой РНК ВИЧ-1, но они на настоящий момент остаются малоизученными [55].

Проведенные исследования показали, что изменения в последовательностях Rev и RRE коррелируют с динамикой функциональной активности Rev — RRE и с изменением характера течения заболевания [73, 74]. Исследование вариабельности белка Rev позволило предположить, что регионы в белке Rev, подверженные высокой частоте мутации, регулируют его функции и стабильность, а также определена природная вставка аминокислот, которая снижает экспортную активность белка [75]. Кроме этого, отмечено, что одни и те же изменения в последовательности Rev могут по-разному влиять на вирусную репликацию в зависимости субтипа вируса [76]. Вместе с тем полиморфизм белка Rev у различных вариантов ВИЧ-1 остается практически неизученным.

Белок Nef обеспечивает высокий уровень репликации ВИЧ-1 в результате синергизма между его многочисленными видами деятельности:

— контролирует уровень экспрессии молекул клеточной мембраны: снижает экспрессию CD4, MHC I, MHC II, CCR5 и CXCR4 и многих других, задействованных в Т-клеточном ответе [54];

— ингибирует переключения классов иммуноглобулинов [77];

— ремоделирует цитоскелет инфицированных клеток, что, как предполагают, блокирует апоптоз инфицированной клетки, повышая продукцию вируса [78, 79];

— повышает инфекционность вирионов, предотвращая включение клеточных ингибиторов инфекционности в вирионы ВИЧ-1 [80];

— ингибирует РНК-интерференцию — врожденный ответ, который ограничивает вирусную репликацию [81].

Nef является важнейшим фактором нейротоксичности, а генетическая вариабельность белка Nef может влиять на уровень Nef-опосредованного воспаления [82]. Исследование клинической значимости генетического разнообразия белка Nef ВИЧ выявило 10 полиморфизмов, которые были ассоциированы с развитием легочной гипертензией у ВИЧ-инфицированных пациентов [83]. Изучение ассоциации полиморфизма Nef с различными стадиями ВИЧ-инфекции определило пять вариантов аминокислот в Nef (T15, N51, H102, L170 и E182), которые чаще наблюдались у пациентов без прогрессирования заболевания (непрогрессоров), и девять (дополнительный N-концевой мотив RxxP, A15, R39, T51, T157, C163, N169, Q170 и M182), которые чаще встречались у пациентов с прогрессированием заболевания (прогрессоров), что позволило предположить связь между вариациями Nef и стадиями развития ВИЧ-инфекции [84]. В гене *nef*, 3' PPT регионе (3' полипуриновом тракте) обнаружены мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью к ингибитору интегразы — долутегравиру, широко используемому в настоящее время в мире препарату для лечения ВИЧ-инфекции [85].

Масштабных исследований профиля полиморфизма белка Nef у различных вариантов ВИЧ-1 пока не проводилось. В 2019 г. изучался полиморфизм белка Nef у суб-субтипа A6: обнаружены характерные для A6 мутации, частота которых превышает 80% и которые с уверенностью позволяют отличить этот вариант ВИЧ-1 от других вариантов. Некоторые из этих мутаций находятся функционально значимых мотивах белка Nef и потенциально могут ограничивать его способность к репликации [79].

Белок *Vif* — фактор вирусной инфекционности, основной функцией которого является противодействие специфичному клеточному белку — APOBEC3G. Это клеточный белок на стадии обратной

транскрипции вируса производит дезаминирование цитидина во вновь образовавшейся одноцепочечной некодирующей (-) цепи вирусной ДНК, что приводит к нарушению целостности вирусной ДНК [56, 86]. Белки *Vif* разных подтипов ВИЧ-1 показали разную степень эффективности деградации белка APOBEC3G, что отражается на вирусной инфекционности. При этом из проанализированных вариантов (A, B, C, CRF01_AE, и CRF02_AG) белок *Vif* субтипа C показал наибольшую активность [87]. Исследование эффективности деградации APOBEC3G белком *Vif* у различных вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Северной Индии, подтвердило наблюдение, что *Vif* C эффективнее воздействует на APOBEC3G, чем варианты *Vif* B. При этом рекомбинантная форма *Vif* B/C по эффективности оказалась аналогичной *Vif* C [88]. При изучении генетического разнообразия гена *vif* ВИЧ-1 у «наивных» ВИЧ-инфицированных пациентов в Бразилии показана корреляция между полиморфизмами *Vif* и клиническими показателями пациентов, а также обнаружена ассоциация с мутацией K22N с низким количеством клеток CD4+ и с более высокой вирусной нагрузкой.

Белок *Vpr* стал первоначально известен как вирусный виropорин, который формирует катион-селективные ионные каналы в клеточной мембране, вследствие чего происходит деполяризация клеточной мембраны, что, как предполагают, способствует высвобождению вирусных частиц. Вместе с тем белок *Vpr* имеет множество других функций, которые связаны с регулированием экспрессии и транспорта белков клетки-хозяина. Среди них подавление экспрессии рестрикционного клеточного фактора, тетерина, который препятствует высвобождению вирионов с поверхности инфицированных клеток [58].

Генетические исследования показывают, что ген *vpr* — один из наиболее изменчивых участков генома ВИЧ-1. Исследования характеристик белка *Vpr* у различных субтипов показали, что определяющей характеристикой белка *Vpr* подтипа C является наличие от одной до пяти аминокислотных вставок на N-конце: белки *Vpr* подтипа C имели размер от 82 до 86 аминокислот, в отличие от 81 аминокислоты, характерной для подтипа B. В Северной Индии была проведена серия исследований, направленных на выявление генетических особенностей белка *Vpr* в клинических изолятах, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов, и определение функциональной значимости этих особенностей.

Варианты вируса субтипа В показали более высокую степень вариаций по сравнению с вариантами группы С, что свидетельствует о различиях в скорости эволюции и характере изменчивости вариантов V_{ри} субтипа В и субтипа С. При этом варианты субтипа В демонстрировали значительно более высокую активность высвобождения вируса и умеренный уровень гибели клеток, тогда как варианты субтипа С демонстрировали более низкую активность высвобождения вируса, но больший потенциал гибели клеток. Еще одним интересным наблюдением было обнаружение замены S61A у вариантов субтипа В, которая была ассоциирована с повышенной внутриклеточной экспрессией и внутриклеточной стабильностью. В группе последовательностей субтипа С варианты, содержащие замены S52I и S56I, продемонстрировали сниженную активность по высвобождению вируса, но умеренную цитотоксическую активность. В более позднем исследовании было также показано, что варианты ВИЧ-1, имеющие замены S52I и S56I в белке V_{ри} снижает способность белка подавлять экспрессию CD4.

Белок V_{пр}, или вирусный белок R, является многофункциональным вирусным белком [57]:

- участвует в обратной транскрипции;
- входит в состав прединтеграционного комплекса, участвует в доставке вирусной ДНК в ядро и последующей ее интеграции в геном клетки-хозяина;
- подавляет иммунную активацию;
- опосредует остановку клеточного цикла в фазе G2, что, как предполагают, способствует усилению репликации вируса;
- индуцирует апоптоз;
- изменяет экспрессию как вирусных, так и клеточных генов;
- взаимодействует с белками клетки хозяина, но значения большинства взаимодействий до сих пор до конца неизвестны.

Недавно было показано, что V_{пр} обладает способностью снижать переключение классов иммуноглобулинов в В-клетках, а также то, что V_{пр} высвобождается продуцирующими его клетками и проникает в соседние В-клетки-свидетели.

Исследование закономерностей распределения полиморфизмов V_{пр} у пациентов с быстрым течением

заболевания и у пациентов-непрогрессоров показало, что замены R36W и L68M, детектируемые у пациентов с быстрым течением заболевания, были ассоциированы с высокими уровнями репликации вируса, тогда как замена R77Q, выявляемая у пациентов-непрогрессоров, была ассоциирована со сниженной кинетикой репликации вируса. Кроме этого, V_{пр} может влиять на развитие нейрокогнитивных заболеваний при ВИЧ-инфекции. По данным исследования аминокислоты N41 и A55 в последовательности V_{пр} были связаны с более выраженным нейрокогнитивным дефицитом, тогда как аминокислоты I37 и S41, напротив, были ассоциированы с заметно более низкими проявлениями нейрокогнитивного дефицита [69].

Заключение. Таким образом, имеющиеся сведения о полиморфных мутациях в белках-мишенях АРВТ у наиболее широко распространенного в России суб-субтипа А6 не позволяют сделать окончательных выводов о степени их влияния на эффективность антиретровирусной терапии, что обозначает необходимость проведения дополнительных исследований в культуре клеток и анализа клинко-лабораторных данных ВИЧ-инфицированных пациентов. Рост генетического разнообразия вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в России, делает также актуальной проблему изучения мутаций полиморфизма у вновь возникающих форм вируса.

Полиморфизм неструктурных белков ВИЧ-1 в настоящее время в мире в целом остается плохо изученным. Вместе с тем исследование полиморфизма неструктурных белков различных вариантов вируса может стать платформой для создания терапевтических разработок. Кроме того, изучение особенностей неструктурных белков поможет выявить группы повышенного риска развития коморбидных заболеваний среди ВИЧ-инфицированных пациентов, откорректировать применяемые для их лечения схемы терапии и снизить риск возникновения коморбидных заболеваний или отсрочить их манифестацию.

* * *

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23–15–00027, <https://rscf.ru/project/23-15-00027/>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McLaren P.J., Fellay J. HIV-1 and human genetic variation // *Nat. Rev. Genet.* 2021. Vol. 22. P. 645–657. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00378-0>.

2. Agosto L.M., Henderson A.J. CD4+ T Cell Subsets and Pathways to HIV Latency // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2018. Vol. 34, No. 9. P. 780–789. doi: 10.1089/AID.2018.0105.
3. Cilento M.E., Kirby K.A., Sarafianos S.G. Avoiding drug resistance in HIV reverse transcriptase // *Chem. Rev.* 2021. Vol. 121, No. 6. P. 3271–3296. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00967>.
4. Бобкова М.Р. Генетическое разнообразие вирусов иммунодефицита человека и антиретровирусная терапия // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 11. P. 103–111. [Bobkova M.R. Genetic diversity of human immunodeficiency viruses and antiretroviral therapy. *Therapeutic archive*, 2016, Vol. 88, No. 11, pp. 103–111 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168811103-111>.
5. Désiré N., Cerutti L., Le Hingrat Q., Perrier M., Emler S., Calvez V., Descamps D., Marcelin A.-G., Hué S., Visseaux B. Characterization update of HIV-1 M subtypes diversity and proposal for subtypes A and D sub-subtypes reclassification // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15. P. 80. <https://doi.org/10.1186/s12977-018-0461-y>.
6. Mendes Da Silva R.K., Monteiro de Pina Araujo I.I., Venegas Maciera K., Gonçalves Morgado M., Lindenmeyer Guimarães M. Genetic Characterization of a New HIV-1 Sub-Subtype A in Cabo Verde, Denominated A8 // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 1093. <https://doi.org/10.3390/v13061093>.
7. Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthreshley L., Cloherty G.A., Berg M.G., Rodgers M.A. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2020. Vol. 83, No. 3. P. 319–322. doi: 10.1097/QAI.0000000000002246.
8. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Fleminger I., Kirtley S., Williams B., Gouws-Williams E., Ghys P.D. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation Characterisation. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, No. 2. P. 143–155. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30647-9.
9. Shafer R.W., Rhee S.Y., Pillay D., Miller V., Sandstrom P., Schapiro J.M., Kuritzkes D.R., Bennett D. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutations for drug resistance surveillance // *AIDS*. 2007. Vol. 21, No. 2. P. 215–223. doi: 10.1097/QAD.0b013e328011e691.
10. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide // *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
11. Salvaña E.M.T., Dungca N.T., Arevalo G., Li K., Francisco C., Penalosa C., Dela Tonga A., Leyritana K., Solante R., Tactacan-Abrenica R.J., Lim J., Alejandria M., Palaypayon N., Schwem B. HIV-1 Subtype Shift in the Philippines is Associated With High Transmitted Drug Resistance, High Viral Loads, and Fast Immunologic Decline // *Int. J. Infect. Dis.* 2022. Vol. 122. P. 936–943. doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.048.
12. Bobkov A., Kazennova E., Selimova L., Bobkova M., Khanina T., Ladnaya N., Kravchenko A., Pokrovsky V., Cheingsong-Popov R., Weber J. A sudden epidemic of HIV type 1 among injecting drug users in the former Soviet Union: identification of subtype A, subtype B, and novel gagA/envB recombinants // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998. Vol. 14. P. 669–676. doi: 10.1089/aid.1998.14.669.
13. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D. and Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: review // *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 150–158. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.
14. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р., Коломеец А.Н., Турбина Г.И., Шипулин Г.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89, № 11. P. 44–49. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49 [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Therapeutic archive*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
15. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Ryabov G.S., Bobkova M.R., Sukhanova A.L., Kravchenko A.V., Ladnaya N.N., Weber J.N., Pokrovsky V.V. Temporal trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A // *J. Med. Virol.* 2004. Vol. 74, No. 2. P. 191–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.20177>.
16. Ожмегова Е.Н., Антонова А.А., Лебедев А.В., Мельникова Т.Н., Крылова Т.В., Казачек А.В., Ширияева Н. А., Кириллова И. Л., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Генетический профиль ВИЧ-1 в Вологодской области: доминирование CRF03_AB и быстрое распространение URFs // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т.12, № 2. С. 79–88. [Ozhmegova E.N., Antonova A.A., Lebedev A.V., Melnikova T.N., Krylova T.V., Kazachek A.V., Shiryayeva N.A., Kirillova I.L., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Genetic Profile of HIV-1 in the Vologda Region: Domination of CRF03_AB and Rapid Distribution of URFs. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol.12, No. 2, pp. 79–88 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-79-88>.
17. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Найденова Е.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Чурина М.А., Виролайнен П.А., Тотоян А.А. 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., Naidenova E.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Churina M.A., Virolainen P.A., Totolian A.A. Genetic diversity of the human immunodeficiency virus (HIV-1) in the Kaliningrad region. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*, 2022, Vol. 67, No. 4, pp. 310–321. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-119>.

18. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 6. P. 592–597. doi: 10.1089/aid.2013.0196.
19. Gashnikova N.M., Bogachev V.V., Baryshev P.B., Totmenin A.V., Gashnikova M.P., Kazachinskaya A.G., Ismailova T.N., Stepanova S.A., Chernov A.S., Mikheev V.N. A rapid expansion of HIV-1 CRF63_02A1 among newly diagnosed HIV-infected individuals in the Tomsk Region, Russia // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015. Vol. 31, No. 4. P. 456–460. doi: 10.1089/AID.2014.0375.
20. Gashnikova N.M., Zyryanova D.P., Astakhova E.M., Ivlev V.V., Gashnikova M.P., Moskaleva N.V., Aikin S.S., Bulatova T.N., Pustynnikov S.V., Bocharov E.F., Totmenin A.V. Predominance of CRF63_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia // *Arch. Virol.* 2017. Vol. 162, No. 2. P. 379–390. doi: 10.1007/s00705-016-3120-4.
21. Maksimenko L.V., Sivay M.V., Totmenin A.V., Shvalov A.N., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yaschenko S.V., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Novel HIV-1 A6/B recombinant forms (CRF133_A6B and URF_A6/B) circulating in Krasnoyarsk region, Russia // *J. Infect.* 2022. Vol. 85, No. 6. P. 702–769. doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.001.
22. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut), Subgroup 'Assessment of Pathogens Transmissible by Blood'. Human Immunodeficiency Virus (HIV) // *Transfus. Med. Hemother.* 2016. Vol. 43. P. 203–222. doi: 10.1159/000445852.
23. Faust T.B., Binning J.M., Gross J.D., Frankel A.D. Making Sense of Multifunctional Proteins: Human Immunodeficiency Virus Type 1 Accessory and Regulatory Proteins and Connections to Transcription // *Annu Rev Virol.* 2017. Vol. 4, No. 1. P. 241–260. doi: 10.1146/annurev-virology-101416-041654.
24. Maeda K., Das D., Kobayakawa T., Tamamura H., Takeuchi H. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication // *Curr. Top. Med. Chem.* 2019. Vol. 19, No. 18. P. 1621–1649. doi: 10.2174/1568026619666190712204603.
25. 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. [Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Vasil'ev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012. Vol. 44. P. 44–51. (In Russ.)].
26. Васильев А.В., Ахмеров К.Р., Саламов Г.Г., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Анализ полиморфизма области генома ВИЧ-1, кодирующей белок слияния // *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57, № 4. P. 9–13. [Vasil'ev A.V., Akhmerov K.R., Salamon G.G., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Analysis of the polymorphism of the genome region of HIV-1 encoding the fusion protein. *Voprosy virusologii*, 2012, Vol. 57, No. 4, pp. 9–13 (In Russ.)].
27. Казеннова Е. В., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Прогноз эффективности применения препарата Бевиримат для лечения ВИЧ-инфекции в России // *Вопросы вирусологии*. 2010. Т. 55, № 3. С. 37–41. [Kazennova E.V., Vasil'ev A.V., Bobkova M.R. The prognosis of the effectiveness of Bevirimat for the treatment of HIV infection in Russia. *Voprosy virusologii*, 2010, Vol. 55, No. 3, pp. 37–41 (In Russ.)].
28. Lapovok I., Laga V., Kazennova E and Bobkova M. HIV Type 1 Integrase Natural Polymorphisms in Viral Variants Circulating in FSU Countries // *Current HIV Research*. 2017. Vol. 15. P. 1–9. doi: 10.2174/1570162X15666170815162052.
29. Kolomeets A.N., Vargheseb V., Lemey P., Bobkova M.R. and Shafer R.W. A uniquely prevalent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses // *AIDS*. 2014. Vol. 28, No. 17. P. F1-F8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000485.
30. Kirichenko A., Lapovok I., Baryshev P., van de Vijver D A. M. C., van Kampen J. J. A., Boucher C. A. B., Paraskevis D. and Kireev D. Genetic Features of HIV-1 Integrase Sub-Subtype A6 Predominant in Russia and Predicted Susceptibility to INSTIs // *Viruses*. 2020. Vol. 12. P. 838. doi: 10.3390/v12080838.
31. 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., Piterskiy M., Semenov A., Turbina G., Filoniuk N., Shemshura A., Kulagin V., Kolpakov D., Suladze A., Kotova V., Balakhontseva L., Pokrovsky V. and Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 991. <https://doi.org/10.3390/v15040991>.
32. Schlösser M., Kartashev V.V., Mikkola V.H., Shemshura A., Saukhat S., Kolpakov D., Suladze A., Tverdokhlebova T., Hutt K., Heger E., Knops E., Böhm M., Di Cristanziano V., Kaiser R., Sönnnerborg A., Zazzi M., Bobkova M., Sierra S. HIV-1 Sub-Subtype A6: Settings for Normalised Identification and Molecular Epidemiology in the Southern Federal District, Russia // *Viruses*. 2020. Vol. 12, No. 4. P. 475. doi: 10.3390/v12040475.
33. Xu H.T., Colby-Germinario S.P., Asahchop E.L., Oliveira M., McCallum M., Schader S.M., Han Y., Quan Y., Sarafianos S.G., Wainberg M.A. Effect of Mutations at Position E138 in HIV-1 Reverse Transcriptase and Their Interactions with the M184I Mutation on Defining Patterns of Resistance to Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Rilpivirine and Etravirine // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013. Vol. 57, No. 7. P. 3100–3109. doi: 10.1128/AAC.00348-13.
34. Sluis-Cremer N., Huber K.D., Brumme C.J., Harriganb P.R. Competitive Fitness Assays Indicate that the E138A Substitution in HIV-1 Reverse Transcriptase Decreases In Vitro Susceptibility to Emtricitabine // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014. Vol. 58, No. 4. P. 2430–2433. doi: <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02114-13>.
35. Bagella P., De Socio G.V., Ricci E., Menzaghi B., Martinelli C., Squillace N., Maggi P., Orofino G., Calza L., Carenzi L., Celesia B.M., Penco G., Di Biagio A., Valsecchi L., Vichi F., Colombo V., Parruti G., Dentone C., Falasca K., Bonfanti P., Madeddu G., Vol. C.I.S.A.I. Study Group, Italy.

- Durability, safety, and efficacy of rilpivirine in clinical practice: results from the SCOLTA Project // *Infect Drug Resist.* 2018. Vol. 11. P. 615–623. doi: 10.2147/IDR.S152090.
36. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines Version 11.0 October 2021 guidelines-11.0_ru_fin_interactive.pdf (eacsociety.org). Accessed June 27, 2023.
37. Клинические рекомендации. *ВИЧ-инфекция у взрослых*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Дата обращения от 27 июня 2023. [Clinical guidelines. *HIV infection in adults*. Ministry of Health of Russian Federation. 2020. Accessed June 27, 2023].
38. MacBrayne C.E., Rutstein R.M., Wiznia A.A., Graham B., Alvero C.G., Fairlie L., Lypen K., George K.H., Townley E., Moye J. Jr, Costello D.G., Reding C.A., Barroso Hofer C., Crauwels H.M., Woot de Trixhe X., Tambuyzer L., Vanveggel S., Opsomer M., Kiser J.J., the IMPAАCT P1090 Protocol Team. Etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected children 1 year to less than 6 years of age // *AIDS*. 2021. Vol. 35, No. 9. P. 1413–1421. doi: 10.1097/QAD.0000000000002902.
39. Клинические рекомендации. *ВИЧ-инфекция у детей*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru). Дата обращения от 27 июня 2023. [Clinical guidelines. *HIV infection in children*. Ministry of Health of Russian Federation. 2020. Accessed June 27, 2023 (In Russ.)].
40. Porter D.P., Toma J., Tan Y., Solberg O., Cai S., Kulkarni R., Andreatta K., Lie Y., Chuck S.K., Palella F., Miller M.D., White K.L. Clinical Outcomes of Virologically-Suppressed Patients with Pre-existing HIV-1 Drug Resistance Mutations Switching to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in the SPIRIT Study // *HIV Clin Trials*. 2016. Vol. 17, No. 1. P. 29–37. doi: 10.1080/15284336.2015.1115585.
41. Kuznetsova A., Lebedev A., Gromov K., Kazennova E., Zazzi M., Incardona F., Sönnnerborg A., Bobkova M. Pre-existing singleton E138A mutations in the reverse transcriptase gene do not affect the efficacy of first-line antiretroviral therapy regimens using rilpivirine in human immunodeficiency virus-infected patients // *Clin. Case Rep.* 2022. Vol. 10. e05373. doi: 10.1002/ccr3.5373.
42. Kagan R.M., Sista P., Pattery T., Bacheler L., Schwab D.A. Additional HIV-1 mutation patterns associated with reduced phenotypic susceptibility to etravirine in clinical samples // *AIDS*. 2009. Vol. 23, No. 12. P. 1602–1605. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832d8771.
43. Svarovskaia E.S., Feng J.Y., Margot N.A., Myrick F., Goodman D., Ly J.K., White K.L., Kutty N., Wang R., Borroto-Esoda K., Miller M.D. The A62V and S68G Mutations in HIV-1 Reverse Transcriptase Partially Restore the Replication Defect Associated With the K65R Mutation // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2008. Vol. 48, No. 4. P. 428–436. doi: 10.1097/QAI.0b013e31817bbe93.
44. Maldonado J.O., Mansky L.M. The HIV-1 Reverse Transcriptase A62V Mutation Influences Replication Fidelity and Viral Fitness in the Context of Multi-Drug-Resistant Mutations // *Viruses*. 2018. Vol. 10. P. 376. doi: 10.3390/v10070376.
45. Rhee S.Y., Varghese V., Holmes S.P., Van Zyl G.U., Steegen K., Boyd M.A., Cooper D.A., Nsanzimana S., Saravanan S., Charpentier C., de Oliveira T., Etiebet M.A., Garcia F., Goedhals D., Gomes P., Günthard H.F., Hamers R.L., Hoffmann C.J., Hunt G., Jiamsakul A., Kaleebu P., Kanki P., Kantor R., Kerschberger B., Marconi V.C., D'amour Ndahimana J., Ndambi N., Ngo-Giang-Huong N., Rokx C., Santoro M.M., Schapiro J.M., Schmidt D., Seu L., Sigaloff K.C.E., Sirivichayakul S., Skhosana L., Sunpath H., Tang M., Yang C., Carmona S., Gupta R.K., Shafer R.W. Mutational Correlates of Virological Failure in Individuals Receiving a WHO-Recommended Tenofovir-Containing First-Line Regimen: An International Collaboration // *EBioMedicine*. 2017. Vol. 18. P. 225–235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.024>.
46. Anstett K., Brenner B., Mesplede T., Wainberg M.A. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors // *Retrovirology*. 2017. Vol. 14. P. 36. <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0360-7>.
47. Hachiya A., Kirby K.A., Ido Y., Shigemi U., Matsuda M., Okazaki R., Imamura J., Sarafianos S.G., Yokomaku Y., Iwatani Y. Impact of HIV-1 integrase L74F and V75I mutations in a clinical isolate on resistance to second-generation integrase strand transfer inhibitors // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017. Vol. 61: e00315–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00315-17>.
48. Oliveira M., Ibanescu R.I., Anstett K., Mésplède T., Routy J.P., Robbins M.A., Brenner B.G., Montreal Primary HIV (PHI) Cohort Study Group. Selective resistance profiles emerging in patient-derived clinical isolates with cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, and elvitegravir // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15, No. 1. P. 56. doi: 10.1186/s12977-018-0440-3.
49. Kobayashi M., Yoshinaga T., Seki T., Wakasa-Morimoto C., Brown K.W., Ferris R., Foster S.A., Hazen R.J., Miki S., Suyama-Kagitani A., Kawauchi-Miki S., Taishi T., Kawasuji T., Johns B.A., Underwood M.R., Garvey E.P., Sato A., Fujiwara T. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55, No. 2. P. 813–821. doi: 10.1128/AAC.01209-10.
50. Garrido C., Villacian J., Zahonero N., Pattery T., Garcia F., Gutierrez F., Caballero E., Van Houtte M., Soriano V., de Mendoza C. Vol. SINRES Group. Broad Phenotypic Cross-Resistance to Elvitegravir in HIV-Infected Patients Failing on Raltegravir-Containing Regimens // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56, No. 6. P. 2873–2878. doi: 10.1128/AAC.06170-11.
51. Cutrell A.G., Schapiro J.M., Perno C.F., Kuritzkes D.R., Quercia R., Patel P., Polli J.W., Dorey D., Wang Y., Wu S., Van Eygen V., Crauwels H., Ford S.L., Baker M., Talarico C.L., Clair M.S., Jeffrey J., White C.T., Vanveggel S., Vandermeulen K., Margolis D.A., Aboud M., Spreen W.R.,

- van Lunzen J. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis // *AIDS*. 2021. Vol. 35, No. 9. P. 1333–1342. doi: 10.1097/QAD.0000000000002883.
52. Cabenuva. Highlights of prescribing information. CABENUVA-PI-PIL-IFU2-IFU3.PDF (gskpro.com). Accessed 22.06.2023.
53. Clark E., Nava B., Caputi M. Tat is a multifunctional viral protein that modulates cellular gene expression and functions // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, No. 16. P. 27569–27581. doi: 10.18632/oncotarget.15174.
54. Pereira E.A., da Silva L.L. HIV-1 Nef: Taking Control of Protein Trafficking // *Traffic*. 2016. Vol. 17(9). P. 976–996. doi:10.1111/tra.12412.
55. Truman C.S., Järvelin A., Davis I., Castello A. HIV Rev-visited // *Open Biol*. 2020. Vol. 10. P. 200320. <https://doi.org/10.1098/rsob.200320>.
56. Takaori-Kondo A., Shindo K. HIV-1 Vif: a guardian of the virus that opens up a new era in the research field of restriction factors // *Front Microbiol*. 2013. Vol. 4. P. 34. doi: 10.3389/fmicb.2013.00034.
57. Romani B. and Engelbrecht S. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr: functions and molecular interactions // *Journal of General Virology*. 2009. Vol. 90. P. 1795–1805. doi: 10.1099/vir.0.011726-0.
58. Soper A., Juarez-Fernandez G., Aso H., Moriwaki M., Yamada E., Nakano Y., Koyanagi Y., Sato K. Various plus unique: Viral protein U as a plurifunctional protein for HIV-1 replication // *Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 242. P. 850–858. doi: 10.1177/1535370217697384.
59. Jin H., Sun Y., Li D., Lin M.H., Lor M., Rustanti L., Harrich D. Strong in vivo inhibition of HIV-1 replication by Nullbasic, a Tat mutant // *mBio*. 2019. Vol. 10. e01769–01719. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01769-19>.
60. Leoz M., Kukanja P., Luo Z., Huang F., Cary D.C., Peterlin B.M., Fujinaga K. HEXIM1-Tat chimera inhibits HIV-1 replication // *PLoS Pathogens*. 2018. Vol. 14. e1007402. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007402>.
61. Sgadari C., Monini P., Tripiciano A., Picconi O., Casabianca A., Orlandi C., Moretti S., Francavilla V., Arancio A., Paniccia G., Campagna M., Bellino S., Meschiari M., Nozza S., Sighinolfi L., Latini A., Muscatello A., Saracino A., Di Pietro M., Galli M., Cafaro A., Magnani M., Ensoli F., Ensoli B. Continued decay of HIV proviral DNA upon vaccination with HIV-1 Tat of subjects on long-term ART: An 8-year follow-up study // *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 233. doi: 10.3389/fimmu.2019.00233.
62. Loret E.P., Darque A., Jouve E., Loret E.A., Nicolino-Brunet C., Morange S., Castanier E., Casanova J., Caloustian C., Bornet C., Coussirou J., Boussetta J., Couallier V., Blin O., Dussol B., Ravaux I. Intradermal injection of a Tat Oyi-based therapeutic HIV vaccine reduces of 1.5 log copies/mL the HIV RNA rebound median and no HIV DNA rebound following cart interruption in a phase I/II randomized controlled clinical trial // *Retrovirology*. 2016. Vol. 13. P. 21. doi: 10.1186/s12977-016-0251-3.
63. Emerit-Sedlak L.A., Loughran H.M., Shi H., Kulp J.L. 3rd, Shu S.T., Zhao J., Day B.W., Wrobel J.E., Reitz A.B., Smithgall T.E. Synthesis and evaluation of orally active small molecule HIV-1 Nef antagonists. Bioorg // *Med. Chem. Lett*. 2016. Vol. 26, No. 5. P. 1480–1484. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.01.04>.
64. Dekaban G.A. and Dikeakos J. D. HIV-1 Nef inhibitors: a novel class of HIV-specific immune adjuvants in support of a cure // *AIDS Research and Therapy*. 2017. Vol. 14, No. 53. doi: 10.1186/s12981-017-0175-6.
65. Milani A., Baesi K., Agi E., Marouf G., Ahmadi M., Bolhassani A. HIV-1 Accessory Proteins: Which one is Potentially Effective in Diagnosis and Vaccine Development? // *Protein Pept. Lett*. 2021. Vol. 28, No. 6. P. 687–698. doi: 10.2174/0929866528999201231213610.
66. Ruiz A. P., Ajasin D.O., Ramasamy S., DesMarais V., Eugenin E.A. and Prasad V.R. A Naturally Occurring Polymorphism in the HIV-1 Tat Basic Domain Inhibits Uptake by Bystander Cells and Leads to Reduced Neuroinflammation // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. P. 3308. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39531-5>.
67. Simenauer A., Nozik-Grayck E. and Cota-Gomez A. The DNA Damage Response and HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. Vol. 21, No. 9. P. 3305. doi: 10.3390/ijms21093305.
68. Anand A.R., Rachel G. and Parthasarathy D. HIV Proteins and Endothelial Dysfunction: Implications in Cardiovascular Disease // *Front. Cardiovasc. Med*. 2018. Vol. 5. P. 185. doi: 10.3389/fcvm.2018.00185.
69. Dampier W., Antell G.C., Aiamkitsumrit B., Nonnemacher M.R., Jacobson J.M., Pirrone V., Zhong W., Kercher K., Passic S., Williams J.W., James T., Devlin K.N., Giovannetti T., Libon D.J., Szep Z., Ehrlich G.D., Wigdahl B., Krebs F.C. Specific amino acids in HIV-1 Vpr are significantly associated with differences in patient neurocognitive status // *J. Neurovirol*. 2017. Vol. 23, No. 1. P. 113–124. doi: 10.1007/s13365-016-0462-3.
70. Кузнецова А.И., Громов К.Б., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В., Лопатухин А.Э., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Туманов А.С., Ким К.В., Бобкова М.Р. Анализ особенностей белка Тат вируса иммунодефицита человека 1 типа суб-субтипа А6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1) // *Вопросы вирусологии*. 2021. Т. 66, № 6. С. 452–463. [Kuznetsova A.I., Gromov K.B., Kireev D.E., Shlykova A.V., Lopatukhin A.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Tumanov A.S., Kim K.V., Bobkova M.R. Analysis of Tat protein characteristics in human immunodeficiency virus type 1 sub-subtype A6 (Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus-1). *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*, 2021, Vol. 66, No. 6, pp. 452–463 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-83>.
71. de Almeida S.M., Rotta I., Vidal L.R.R., Dos Santos J.S., Nath A., Johnson K., Letendre S., Ellis R.J., H. I. V. Neurobehavioral Research Center (HNRC) Group. HIV-1C and HIV-1B Tat protein polymorphism in Southern Brazil // *J. Neurovirol*. 2021. Vol. 27, No. 1. P. 126–136. doi: 10.1007/s13365-020-00935-z.

72. Emery A., Swanstrom R. HIV-1: To Splice or Not to Splice, That Is the Question // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 2. P. 181. doi: 10.3390/v13020181.
73. Jackson P.E., Tebit D.M., Rekosh D., Hammariskjold M.L. Rev-RRE Functional Activity Differs Substantially Among Primary HIV-1 Isolates // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016. Vol. 32, No. 9. P. 923–934. doi: 10.1089/AID.2016.0047.
74. Jackson P.E.H., Dzihvhuho G., Rekosh D., Hammariskjold M.L. Sequence and Functional Variation in the HIV-1 Rev Regulatory Axis // *Curr. HIV Res*. 2020. Vol. 18, No. 2. P. 85–98. doi: 10.2174/1570162X18666200106112842.
75. Jayaraman B., Fernandes J.D., Yang S., Smith C., Frankel A.D. Highly Mutable Linker Regions Regulate HIV-1 Rev Function and Stability // *Sci. Rep*. 2019. Vol. 9, No. 1. P. 5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41582-7>.
76. Wang Z., Ji X., Hao Y., Hong K., Ma L., Li D., Shao Y. Premature Stop Codon at Residue 101 within HIV-1 Rev Does Not Influence Viral Replication of Clade BC but Severely Reduces Viral Fitness of Clade B // *Virologica Sinica*. 2020. Vol. 35. P. 181–190. doi: <https://doi.org/10.1007/s12250-019-00179-0>.
77. Qiao X., He B., Chiu A., Knowles D.M., Chadburn A., Cerutti A. Human Immunodeficiency Virus 1 Nef Suppresses CD40-dependent Immunoglobulin Class Switching in Bystander B Cells // *Nat. Immunol*. 2006. Vol. 7, No. 3. P. 302–310. doi: 10.1038/ni1302.
78. Stolp B., Fackler O.T. How HIV takes advantage of the cytoskeleton in entry and replication // *Viruses*. 2011. Vol. 3, No. 4. P. 293–311. doi: 10.3390/v3040293.
79. Громов К.Б., Киреев Д.Е., Мурзакова А.В., Лопатухин А.Э., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Анализ полиморфизма белка Nef вариантов ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus-1, Lentivirus, Orthoretrovirinae, Retroviridae), циркулирующих в странах бывшего СССР // *Вопросы вирусологии*. 2019. Т. 64, № 6. С. 281–290. [Gromov K.B., Kireev D.E., Murzakova A.V., Lopatukhin A.E., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Analysis of HIV-1 (Human immunodeficiency virus-1, Lentivirus, Orthoretrovirinae, Retroviridae) Nef protein polymorphism of variants circulating in the former USSR countries. *Voprosy virusologii*, 2019, Vol. 64, No. 6, pp. 281–290 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-281-290>.
80. Usami Y., Wu Y., Gottlinger H.G. SERINC3 and SERINC5 restrict HIV-1 infectivity and are counteracted by Nef // *Nature*. 2015. Vol. 526. P. 218–223. doi: 10.1038/nature15400.
81. Aqil M., Naqvi A.R., Bano A.S. et Jameel S., The HIV-1 Nef Protein Binds argonaute-2 and Functions as a Viral Suppressor of RNA Interference // *PLoS One*. 2013. No. 9. P. e74472. doi:10.1371/journal.pone.0074472.
82. Jadhav S., Makar P., Nema V. The Neuroinflammatory potential of HIV-1 Nef variants in modulating the gene expression profile of astrocytes // *Cells*. 2022. Vol. 11. P. 3256. <https://doi.org/10.3390/cells11203256>.
83. Almodovar S., Knight R., Allshouse A.A., Roemer S., Lozupone C., McDonald D., Widmann J., Voelkel N.F., Shelton R.J., Suarez E.B., Hammer K.W., Goujard C., Petrosillo N., Simonneau G., Hsue P.Y., Humbert M., Flores S.C. Human Immunodeficiency Virus nef signature sequences are associated with pulmonary hypertension // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2012. Vol. 28, No. 6. P. 607–618. doi: 10.1089/AID.2011.0021.
84. Kirchhoff F., Easterbrook P.J., Douglas N., Troop M., Greenough T.C., Weber J., Carl S., Sullivan J.L., Daniels R.S. Sequence variations in human immunodeficiency virus type 1 Nef are associated with different stages of disease // *J. Virol*. 1999. Vol. 73, No. 7. P. 5497–5508. doi: 10.1128/JVI.73.7.5497-5508.1999.
85. Das A.T., Berkhout B. How Polypurine Tract Changes in the HIV-1 RNA Genome Can Cause Resistance against the Integrase Inhibitor Dolutegravir // *mBio*. 2018. Vol. 9, No. 2. P. e00006–18. doi: 10.1128/mBio.00006-18.
86. Stupfler B., Verriez C., Gallois-Montbrun, S., Marquet R., Paillart J.-C. Degradation Independent Inhibition of APOBEC3G by the HIV-1 Vif Protein // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 617. <https://doi.org/10.3390/v13040617>.
87. Iwabu Y., Kinomoto M., Tatsumi M., Fujita H., Shimura M., Tanaka Y., Ishizaka Y., Nolan D., Mallal S., Sata T., Tokunaga K. Differential anti-APOBEC3G activity of HIV-1 Vif proteins derived from different subtypes // *J. Biol. Chem*. 2010. Vol. 285, No. 46. P. 35350–35358. doi: 10.1074/jbc.M110.173286.
88. Ronsard L., Raja R., Panwar V., Saini S., Mohankumar K., Sridharan S., Padmapriya R., Chaudhuri S., Ramachandran V.G., Banerjee A.C. Genetic and functional characterization of HIV-1 Vif on APOBEC3G degradation: First report of emergence of B/C recombinants from North India // *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 15438. doi: 10.1038/srep15438.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 14.07.2023 г.

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования, в анализ данных, в выводы и в подготовку рукописи — А. И. Кузнецова.

Сведения об авторе:

Кузнецова Анна Игоревна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: a-myznikova@list.ru; ORCID 0000–0001–5299–3081; SPIN 2821–0540.