



ВИЧ И ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Н.В. Немчинова, Т.А. Баирова, А.Ю. Самбялова, Е.В. Беляева, О.А. Ершова
Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

HIV and antiretroviral drug resistance

N.V. Nemchinova, T.A. Bairova, A.Yu. Sambyalova, E.V. Belyaeva, O.A. Ershova
Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Резюме

В статье представлены современные взгляды на причины формирования лекарственно устойчивых штаммов вируса иммунодефицита человека. Основными причинами неэффективности антиретровирусной терапии являются низкая приверженность пациентов к лечению, отсутствие комбинированной терапии, высокая скорость рекомбинации вируса, что приводит к появлению мутаций лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека. Проведен анализ данных о мутациях лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека, их распространенности в различных популяциях. Наиболее распространенные мутации лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека M184V и K103N обнаруживаются как при приобретенной, так и при передаваемой лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека, данные мутации вызывают лекарственную устойчивость к нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и встречаются у людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека. Вследствие высокого распространения лекарственно устойчивых штаммов необходимо тестирование людей с ВИЧ-инфекцией на мутации лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека при неэффективности терапии, а также у пациентов в тех регионах, где высок процент передаваемой лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, субтипы вируса иммунодефицита человека, резистентность к антиретровирусной терапии.

Abstract

The article presents modern views on the causes of the formation of drug-resistant HIV strains. The main reasons for the ineffectiveness of antiretroviral therapy are low patient adherence to treatment, lack of combination therapy, and high rate of viral recombination, which leads to the emergence of HIV drug resistance mutations. The data on HIV drug resistance mutations and their prevalence in different populations and in different age groups were analyzed. The most common HIV drug resistance mutations M184V and K103N are found in both acquired and transmitted HIV drug resistance, these mutations cause drug resistance to nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and are found in people living with HIV. Due to the high prevalence of drug-resistant strains, testing of people with HIV infection for HIV drug resistance mutations is necessary in cases of treatment failure and in patients in areas where the percentage of transmitted drug resistance is high.

Key words: human immunodeficiency virus, HIV subtypes, HIV drug resistance.

Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает медленно прогрессирующее заболевание, приводящее к синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД). В 2023 г. во всем мире насчитывалось 39,9 млн человек, живущих с ВИЧ, из них 1,4 млн — дети в возрасте от 0 до 14 лет [1]. Согласно Резолюции Генеральной Ассамблеи ООН (8 июня 2016 г.), главы государств и правительств и представители государств и правительств ООН приняли обязательство по завершению эпидемии СПИДа к 2030 г. [2].

Для подавления вируса и ограничения его передачи применяется антиретровирусная терапия (АРТ). Согласно объединенной программе Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), 77% всех людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека, получают АРТ, в том числе 83% беременных женщин и 57% детей в возрасте 0—14 лет, живущих с ВИЧ. Вирусной супрессии достигли 93% людей с ВИЧ-инфекцией, получающих АРТ, или 72% от всех людей, живущих с ВИЧ [1].

В 2023 г. в России АРТ получали 61,3% людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. При этом неопределяемая вирусная нагрузка достигнута у 77,2% пациентов, получавших АРТ, или у 48,9% от числа людей, живущих с диагнозом «ВИЧ-инфекция» [3]. Среди детей с ВИЧ-инфекцией охват и результативность лечения в России лучше, чем у взрослых. Так, по данным на 2017 г., в Российской Федерации 99% всех детей, имеющих диагноз «ВИЧ-инфекция», находятся на диспансерном наблюдении, среди них более 90% получают АРТ, неопределяемая вирусная нагрузка достигнута у 88% детей [4].

Одной из причин затруднения ликвидации ВИЧ к 2030 г. может явиться формирование лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ. Выделяют три категории лекарственной устойчивости ВИЧ: 1) приобретенная лекарственная устойчивость ВИЧ (мутации ВИЧ возникают в результате репликации вируса среди лиц, получающих антиретровирусные препараты (АРВП)); 2) передаваемая лекарственная устойчивость ВИЧ (инфицирование ВИЧ, имеющим мутации лекарственной устойчивости); 3) лекарственная устойчивость ВИЧ до лечения (лекарственно устойчивый вирус, обнаруженный у лиц, ранее не принимавших АРВП и начавших АРТ, или у лиц, ранее принимавших АРВП, которые начинают или возобновляют АРТ первого ряда), таким образом, третья категория объединяет в себе первые две [6].

Цель исследования — провести поиск и анализ данных литературы о ВИЧ и его мутациях, детерминирующих формирование лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Выполнен структурированный поиск литературы в период с 2004 по 2024 г. в базах данных PubMed, WoS и Scopus с использованием комбинации ключевых слов: «ВИЧ», «субтипы ВИЧ», «антиретровирусная терапия», «фармакорезистентные штаммы ВИЧ», «мутации лекарственной устойчивости ВИЧ».

Вирус иммунодефицита человека: подтипы, рекомбинантные формы ВИЧ и их распространенность в различных регионах

ВИЧ принадлежит к семейству *Retroviridae*, подсемейству *Orthoretrovirinae* и роду *Lentivirus*. В настоящее время выделяют 2 генетически различных типа лентивируса — ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

ВИЧ 1 типа имеет большее значение в возникновении эпидемии во всем мире. Источником данного типа вируса была межвидовая передача вируса иммунодефицита обезьян (SIV) человеку. Выявлены популяции шимпанзе (*Pan troglodytes troglodytes*) на юге Камеруна, носящие SIV, наиболее тесно свя-

занные с пандемической линией ВИЧ-1, группы М [7]. Межвидовые передачи привели к появлению отдельных групп ВИЧ-1: М, О, N, Р. Наибольший вклад в развитие пандемии внесла группа М, а группы О, N и Р не получили широкого распространения и в основном ограничены Камеруном. Центром происхождения пандемической группы М ВИЧ-1 был район Киншасы (на территории современной Демократической Республики Конго). Выделяют 9 субтипов группы М: А — D, F — H, J, K [8].

ВИЧ 2 типа впервые обнаружен в 1986 г. у 2 португальских пациентов. Его источником является вирус иммунодефицита обезьян дымчатых мангобеев (SIVsmm). ВИЧ-2 распространен в Западной Африке, но присутствует в Европе, главным образом его выявляют у пациентов, проживающих в Португалии, Франции, Индии и Соединенных Штатах Америки. Выделяют 9 групп ВИЧ-2, идентифицируемых по буквам от А до I. Передача ВИЧ-2 происходит реже, чем ВИЧ-1, что связано с низкой вирусной нагрузкой при инфекциях ВИЧ-2 [9].

Заражение различными штаммами ВИЧ-1, одновременное (коинфекция) или последовательное (суперинфекция), то есть так называемая двойная инфекция, может привести к образованию рекомбинантных вирусов, тем самым еще больше увеличивая генетическое разнообразие ВИЧ-1 [10]. Рекомбинация позволяет вирусу уклоняться от иммунной системы хозяина и антиретровирусного лечения [11, 12].

Рекомбинант — это вирусная последовательность, содержащая участки 2 или более различных родительских штаммов [11]. Процесс генетической рекомбинации лежит в основе появления «мозаичных» штаммов, называемых циркулирующими рекомбинантными формами (circulating recombinant form, CRF). То есть CRF представляет собой комбинацию вирусных геномов разных субтипов у людей с двойной инфекцией. Когда эти рекомбинанты передаются и распространяются среди населения, их признают штаммами, циркулирующими в эпидемии ВИЧ, и классифицируют как CRF. Вирус должен быть обнаружен как минимум у 3 эпидемиологически не связанных индивидуумов и полностью секвенирован [10, 11]. CRF довольно распространены. На сегодняшний день в базе данных последовательностей ВИЧ Лос-Аламосской национальной лаборатории (США) идентифицировано и обновлено 154 CRF [13]. Они обозначаются последовательной нумерацией по мере их обнаружения и сообщения и по рекомбинантным субтипам, образующим геномную структуру [10, 11]. Наиболее распространенными CRF в глобальной эпидемии ВИЧ-1 являются CRF01_AE и CRF02_AG. CRF, состоящие из 3 и более различных субтипов ВИЧ-1, обозначаются как «срх» (complex, комплекс) [10].

Кроме того, существует другой вариант рекомбинантных форм ВИЧ — уникальные рекомбинантные формы (unique recombinant form, URF), которые состоят из смеси субтипов, имеющих уникальные точечные разрывы, сформировавшиеся при рекомбинации. В отличие от CRF, их образцы были получены только один раз от одного человека с множественной инфекцией [11].

Рекомбинация между субтипами ВИЧ-1 может привести к созданию новых эпидемиологически важных штаммов-основателей. Оценка всех случаев заражения ВИЧ-1 во всем мире в 2010–2015 гг. показывает, что субтип С ответственен за 46,6% инфекций, субтип В — за 12,1%, субтип А — за 10,3%, субтип G — за 4,6%, субтип D — за 2,7%, все вместе F, H, J, K — за 0,9%, CRF02_AG — за 7,7%, CRF01_AE — за 5,3%, другие CRF — за 3,7% и URF — за 6,1% [10]. В глобальном масштабе субтип В наиболее распространен в Америке, Европе, Северной Африке и Океании, субтип С — в Южной Африке и Индии, субтип А — в России и странах бывшего СССР, а также некоторых частях Восточной Африки, CRF01_AE — в Азии и CRF02_AG — в Западной и Центральной Африке [10–12]. В России наиболее распространен субсубтип A6 (IDU-A), который ранее классифицировали как A1 [14]. Филогенетика показала, что «русский A1» отличается от африканского A1, что привело к классификации субсубтипа A6 внутри субтипа А [15].

Генетическая изменчивость ВИЧ-1 способна влиять на способ передачи и взаимодействие между вирусом и клеткой-мишенью, клиническое течение самой инфекции и реакцию на лечение, о чем свидетельствуют специфичные для субтипа различия в скорости передачи и прогрессирования заболевания [10]. Рекомбинация может привести к появлению вариантов, устойчивых к АРВП [12].

По данным Sarafianos S.G. et al. (2004), регистрируется рост количества субтипов ВИЧ-1, устойчивых к АРТ, особенно вызванных быстрой и склонной к ошибкам репликацией вируса. Так, за один цикл репликации вирус накапливает одну нуклеотидную мутацию [16]. Nastro B.M. et al. (2023) высказывают предположение, что у нелеченых людей каждый день вырабатывается экспоненциальное количество вирионов, что приводит к бесчисленным вариантам вируса [17].

Таким образом, высокая скорость рекомбинации, быстрая и подверженная ошибкам репликация вируса определяют появление значительного количества различных штаммов ВИЧ-1, резистентных к АРТ. ВИЧ-1 вносит наибольший вклад в развитие эпидемии ВИЧ/СПИД во всем мире. В связи с этим представленная ниже информация акцентирована на данный тип ВИЧ.

АРВП, ВИЧ и лекарственная устойчивость

В настоящее время применяется комплексная схема терапии ВИЧ-инфекции [18]. АРТ может включать комбинацию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП), ингибиторов интегразы (ИИ) и ингибиторов слияния. Обычно два НИОТ используются в сочетании с препаратом другой группы, например ННИОТ, ИИ или ИП [17, 18].

Данные группы препаратов воздействуют на разные этапы жизненного цикла вируса. НИОТ и ННИОТ препятствуют превращению РНК ВИЧ в провирусную ДНК, ингибируя полимеразную активность обратной транскриптазы ВИЧ [17]. Производству зрелых вирулентных вирионов препятствуют ИП, они не блокируют инфицирование вирусными частицами, но в присутствии ИП образуются только неинфекционные и незрелые вирусные частицы [19]. Интеграза ВИЧ катализирует вставку вирусной ДНК в геном хозяина. Ингибиторы интегразы блокируют этап переноса цепи интеграции вирусной ДНК в геном хозяина. Ингибиторы слияния предотвращают проникновение вируса в клетку, связывая CCR5 и gp41 [17].

Из широкого спектра лекарственных препаратов, направленных на борьбу с ВИЧ-инфекцией, лекарственная устойчивость чаще формируется к ННИОТ и НИОТ [20, 21]. Мутация лекарственной устойчивости к НИОТ M184I/V часто идентифицируется во всех основных субтипах ВИЧ [22]. Данная мутация вызывает устойчивость к ламивудину, эмтрицитабину, а также при наличии дополнительных мутаций резистентности — к абакавиру [23, 24]. Кроме того, высокая частота встречаемости в различных субтипах ВИЧ наблюдается у мутации лекарственной устойчивости K103N к ННИОТ, вызывающей резистентность к эфавирензу и невирапину [23]. Некоторые мутации лекарственной устойчивости ВИЧ характерны для определенных субтипов. Сообщается о резистентности к ННИОТ у субсубтипов A6, A1, CRF02_AG с характерными для данных штаммов мутациями лекарственной устойчивости ВИЧ G190S, K103N, K101E, E138Q. Субсубтипы A6, A1, субтип G имеют характерные для них мутации лекарственной устойчивости к НИОТ A62V, K65R, M41L, D67N, T215F. К ИП возникала резистентность в субтипах В, G с мутациями лекарственной устойчивости L90M, I54AV [15, 22, 25].

Отмечаются более высокие риски обнаружения передаваемых мутаций лекарственной устойчивости при заражении определенным штаммом ВИЧ. Так, жители Израиля младше 50 лет, являющиеся носителями субтипа A1, имели самый вы-

сокий риск развития передаваемых мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ [22]. Кроме того, исследователи из Пекина отмечают, что пациенты в возрасте 40–59 лет с субтипом CRF08_BC были идентифицированы как имеющие более высокий риск получения передаваемых мутаций лекарственной устойчивости [26].

Вместе с тем, авторы свидетельствуют о наличии в определенном субтипе мутаций ВИЧ, детерминирующих приобретенную лекарственную устойчивость. Так, в провинции Сычуань (Китай) вероятность лекарственной резистентности среди пациентов с неэффективностью АРТ была выше при субтипе CRF01_AE [21].

Многие авторы отмечают низкую частоту встречаемости мутаций лекарственной устойчивости к ИП, которая вызвана высоким генетическим барьером данной группы препаратов [24, 27].

К препаратам группы ингибиторов интегразы также могут формироваться мутации лекарственной устойчивости, при этом препараты первого поколения менее устойчивы к формированию мутаций, чем препараты второго поколения. К препаратам первого поколения относят ралтегравир и элвитегравир. Восприимчивость к ралтегравиру снижают мутации N155H, Q148R, Y143R, которые также обуславливают перекрестную устойчивость к элвитегравиру, за исключением мутации Y143C/R. Для препаратов второго поколения (долутегравир, биктегравир, каботегравир) характерна мутация лекарственной устойчивости Q148R/H [17, 28].

Препарат из группы ингибиторов слияния, энфувиртид, обладает низким генетическим барьером, при появлении одной мутации восприимчивость к энфувиртиду снижается примерно в 10 раз, тогда как 2 мутации приводят к снижению восприимчивости примерно в 100 раз. Наиболее распространенными мутациями для данного препарата являются G36DEV, V38EA, Q40H, N42T и N43D [17].

Фактором развития лекарственной устойчивости к АРВП является наличие гистогематических барьеров, то есть лекарства не могут проникать во все ткани и клетки с одинаковой эффективностью и могут существовать «убежища» лекарств. Поэтому устойчивость к АРВП может развиваться относительно быстро, если не применять комбинированную терапию [29]. При этом стоит учитывать лекарственные взаимодействия, которые могут препятствовать эффективной терапии в результате увеличения или уменьшения концентрации лекарственных препаратов. Кроме того, при выборе схемы терапии необходимо принимать во внимание длительность поддержания необходимой концентрации препарата в крови, то есть фармакологический барьер резистентности. Чем он выше, тем мень-

ше риск развития мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ даже при пропуске очередного приема препарата [28].

Высокая частота мутаций ВИЧ и низкая приверженность лечению у пациентов с ВИЧ-инфекцией способствуют распространению мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ [5, 17, 30]. На приверженность пациента наблюдению и лечению влияют его отношение к заболеванию, сложность принимаемых схем терапии и наличие побочных эффектов, состояние психического здоровья, употребление психоактивных веществ, семейное положение, социальный статус, проживание в сельской или городской местности [28, 31]. Кроме того, приверженность лечению варьирует в зависимости от региона проживания, а также от возраста людей, живущих с ВИЧ-инфекцией. Так, в Руанде в 2011 г. антиретровирусную терапию получали 93% взрослых и 52% от всех ВИЧ-инфицированных детей [32]. В Камеруне приверженность лечению среди подростков составляет, по разным данным, от 25,2% до 74,9% [33]. Низкая приверженность и неоптимальная антиретровирусная терапия, детерминирующая развитие фармакорезистентности, могут приводить к селекции устойчивых к препаратам вирусов. При репликации вируса в присутствии субоптимальных концентраций лекарственного препарата отбираются устойчивые к данному препарату вирусы, которые имеют преимущество по сравнению с вирусом дикого типа при размножении в присутствии лекарств, что приводит к дальнейшему накоплению мутаций лекарственной устойчивости [17]. К одной из причин вариативности концентрации препаратов в плазме крови и, как следствие, неэффективности терапии следует отнести генетические особенности людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, а именно наличие полиморфных вариантов в генах — метаболизаторах и генах — транспортерах АРВП [34, 35].

Также распространению и увеличению мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ способствует ВИЧ-инфекция у беременных, у которых физиологически во время беременности подавляется иммунная функция [36], а также особенности применения профилактической комбинированной АРТ у беременных для снижения риска передачи инфекции плоду. Препараты, назначаемые для профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, при их неоптимальном введении могут привести к появлению лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ с дальнейшей их передачей ребенку и появлением неблагоприятных клинических эффектов [37–40].

Таким образом, низкая приверженность к терапии и отсутствие комбинированной терапии, субоптимальные концентрации препаратов в крови пациента, длительный характер ВИЧ-инфекции,

быстрый жизненный цикл вируса и высокая частота мутаций, характерная для РНК-вируса, определяют формирование мутаций лекарственной устойчивости вируса и, как следствие, формирование фармакорезистентных штаммов.

Распространенность лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ в разных странах и популяциях

Как указано выше, ВОЗ рекомендует выделять 3 категории лекарственной устойчивости ВИЧ у лиц, живущих с ВИЧ, однако результаты литературного поиска свидетельствуют о наличии анали-

за распространенности лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ в 2 категориях лиц, живущих с ВИЧ. К первой категории относят лиц, у которых мутации ВИЧ возникают на фоне проводимой АРТ, — это так называемая приобретенная лекарственная устойчивость ВИЧ. Ко второй категории относят лиц, инфицированных ВИЧ и уже имеющих мутации лекарственной устойчивости, — передаваемая лекарственная устойчивость ВИЧ. В таблице представлены данные о штаммах и мутациях ВИЧ, детерминирующих лекарственную резистентность у обеих категорий ВИЧ-положительных пациентов в разных странах мира.

Таблица

Данные по преобладающим штаммам и мутациям лекарственной устойчивости и их распространенности у взрослых с ВИЧ-инфекцией

Страна	Преобладающие штаммы ВИЧ	Категория лекарственной устойчивости ВИЧ				Ссылка
		передаваемая		приобретенная		
		распространенность	распространенные мутации	распространенность	распространенные мутации	
Россия	Субсубтип А6	Нет данных	Нет данных	Нет данных	M184V, K65R, K103N, Y181C, G190A, K101E, M46I/L/V, I50V/L	[15]
Россия (Ленинградская область)	Субсубтип А6	Нет данных	Нет данных	95,79% *	M184V, Q151M, K101E, Y181C, K65R, D67N, K103N, E138A, G190S, V90I	[14]
Россия (Санкт-Петербург)	Субтипы А1, В, CRF06_cpx	11%	A62V, E138A	Нет данных	Нет данных	[41]
Россия (ПФО)	Субтипы А1, В, CRF03_AB	3,1%	M46I, K103N, P225H	47,5% *	M184V, T215F, D67N, G190S, K103N, K101E	[42]
Россия (СФО)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	28,4% в когорте лиц, получающих АРТ	M184V, K103N, G190S, K101E	[20]
Россия (Иркутская область)	Субтипы А1, В, CRF02_AG	Нет данных	Нет данных	63% *	M184V/I, G190S/A/C, K103N/S, K101E, L74V/I	[43]
Россия (Приморский край)	Субтипы В, С, А	Нет данных	Нет данных	58,5% *	M184V, L74V, D67N, K70R, Y115F, K103N, V106M, E138A, Y181C	[44]
Узбекистан	CRF02_AG и субтип А1	2,96%	K103N	77,4% *	M184V/I, K65R, K103N, G190S	[25]
Китай (Пекин)	Нет данных	6,68%	M41L/LM, M184V/MV/MI, K103N/KN, Y181C/YC	Нет данных	Нет данных	[26]
Китай (провинция Сычуань)	CRF07_BC, CRF01_AE, CRF08_BC, субтип В и С	Нет данных	Нет данных	5,47% *	K103, M184, A71, Y181, G190, D67, V90, V106	[21]

Страна	Преобладающие штаммы ВИЧ	Категория лекарственной устойчивости ВИЧ				Ссылка
		передаваемая		приобретенная		
		распространенность	распространенные мутации	распространенность	распространенные мутации	
Германия	Субтип В, URF, субтип А1	17,2%	E138A, K103N, V179D, M41L, T215S, L90M	Нет данных	Нет данных	[27]
Венгрия	Субтипы В, F, А, С, CRF01_AE, CRF02_AG, CRF06_crx	5,8%	M41L, T215E, D30N, I47V, M46L, K103N, P225H, Y181C, T66A	Нет данных	Нет данных	[45]
Израиль	Субтипы В, А (А6 и А1), субтип С	12,1%	L90M, A62V, M184IV, K103N, E138A, E138Q	Нет данных	Нет данных	[22]
Латинская Америка	Субтип В	7,7%	K101E, K103N, G190A, M184V, M41L, L90M	Нет данных	Нет данных	[46]
Индия (Манипур)	Субтип С, рекомбинантные формы и субтип В	Нет данных	Нет данных	Нет данных	M184V, T215Y, M41L, V108I, H221Y, M46I, I47V	[47]

* — в когорте лиц с вирусологической неэффективностью АРТ.

Частота выявления приобретенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ в когорте лиц с вирусологической неэффективностью АРТ варьирует от 5,47% до 95,79%. В работах по изучению приобретенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ в основном не проводится определения мутаций лекарственной устойчивости у людей с ВИЧ до начала терапии (передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ), поэтому не представляется возможным определить точную распространенность приобретенных мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ. Во всех представленных работах наиболее часто встречаемыми приобретенными мутациями лекарственной устойчивости ВИЧ были M184V, K103N и G190S, при этом больше всего различий по сравнению с другими странами наблюдается для мутаций лекарственной устойчивости в индийской популяции.

Общая распространенность передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ варьирует от 2,96% до 17,2%. Спектр наиболее распространенных передаваемых мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ разнороден, чаще всего встречаются мутации K103N, M184V и M41L. В некоторых странах отмечается увеличение числа передаваемой лекарственной устойчивости. Так, общая распространенность передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Китае (Пекин) составила 6,68%, при этом исследователи констатируют увеличение данного показателя по сравнению с предыдущими годами [26]. В Узбекистане наблюдается высокая распространенность как передаваемой, так и приобретенной лекарственной устойчивости:

среди взрослых пациентов, не принимающих АРТ, у каждого была обнаружена по крайней мере одна мутация лекарственной устойчивости ВИЧ. У пациентов, принимающих терапию, 77,4% вирусов содержали хотя бы одну мутацию против одной из групп АРВП [25].

Данные о наиболее распространенных штаммах и мутациях лекарственной устойчивости ВИЧ в России сопоставимы с общемировыми, но необходимо увеличение количества исследований и публикаций о ВИЧ и мутациях лекарственной устойчивости ВИЧ, особенно в регионах с его высокой распространённостью, так как в России недостаточно высокий уровень публикаций, особенно в регионах с неблагоприятной ситуацией по ВИЧ [48].

Таким образом, общая распространенность передаваемой лекарственной устойчивости ВИЧ составляет от 2,96% до 17,4%, а частота приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ варьирует от 5,47% до 95,79%. Представленные данные не позволяют проследить различия в наиболее распространенных мутациях лекарственной устойчивости ВИЧ у пациентов, принимающих АРТ, и у пациентов, планирующих начало АРТ. В обеих категориях лиц, живущих с ВИЧ, встречались мутации M184V и K103N.

Заключение

В настоящее время выявлен широкий спектр мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ, формирующий фармакорезистентность к антиретровирусным препаратам, особенно к нуклеозидным инги-

биторам обратной транскриптазы и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Наиболее часто встречающимися мутациями лекарственной устойчивости для данных групп препаратов являются M184V и K103N, которые обнаруживают как при приобретенной, так и при передаваемой лекарственной устойчивости. При этом к ингибиторам протеазы и ингибиторам интегразы фармакорезистентность формируется реже вследствие высокого генетического барьера данных препаратов.

К основным причинам формирования лекарственно устойчивых штаммов следует отнести высокую частоту мутаций ВИЧ вследствие быстрой и подверженной ошибкам рекомбинации вируса, а также низкую приверженность пациентов к терапии и лекарственные взаимодействия. Вследствие данных причин создаются субоптимальные концентрации лекарственных препаратов в крови, благоприятные для селекции фармакорезистентных штаммов ВИЧ. Поэтому схема комбинированной АРТ должна подбираться на основе наличия у пациента мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ, а также должна предусматривать распространенность фармакорезистентных штаммов ВИЧ в конкретной популяции.

Литература

1. Информационный бюллетень — Глобальная статистика по ВИЧ. ЮНЭЙДС. Доступно по адресу: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. [Дата обращения: 31.10.2024].
2. Генеральная Ассамблея, Политическая декларация по ВИЧ и СПИДу: ускоренными темпами к активизации борьбы с ВИЧ и прекращению эпидемии СПИДа к 2030 году: Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей, A/RES/70/266, 22 июня 2016. Доступно по адресу: www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_ru.pdf. [Дата обращения: 01.02.2024].
3. Справка ВИЧ в России на 31.12.2023. Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом. Доступно по адресу: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf>. [Дата обращения: 31.10.2024].
4. Латышева, И.Б. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией: Материалы конференции. СПб.: Человек и его здоровье. — 2018. — С. 9 — 12.
5. Самбялова, А.Ю. Вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии и связанные с ней социальные и клинические факторы у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией / А.Ю. Самбялова [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2022. — Т. 14, №. 5. — С. 51 — 59. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59.
6. HIV drug resistance report 2021. World Health Organization. Доступно по адресу: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>. [Дата обращения: 15.02.2024].
7. Keele, B.F. Chimpanzee reservoirs of pandemic and non-pandemic HIV-1 / B.F. Keele, F. Van Heuverswyn, Y. Li et al. // *Science*. — 2006. — Vol. 313, No. 5786. — P. 523—6. doi: 10.1126/science.1126531.
8. Faria, N.R. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / N.R. Faria, A. Rambaut, M.A. Suchard et al. // *Science*. — 2014. — Vol. 346, No. 6205. — P. 56-61. doi: 10.1126/science.1256739.
9. Visseaux, B. HIV-2 molecular epidemiology / B. Visseaux, F. Damond, S. Matheron et al. // *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. — 2016. — Vol. 46. — P. 233 — 240. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.010.
10. Giovanetti, M. Molecular Epidemiology of HIV-1 in African Countries: A Comprehensive Overview / M. Giovanetti, M. Ciccozzi, C. Parolin et al. // *Pathogens*. — 2020. — Vol. 9, No. 12. — P. 1072. doi: 10.3390/pathogens9121072.
11. Bbosa, N. HIV subtype diversity worldwide / N. Bbosa, P. Kaleebu, D. Ssemwanga // *Current Opinion in HIV and AIDS*. — 2019. — Vol. 14, No. 3. — P. 153-160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
12. Zhang, M. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic / M. Zhang, B. Foley, A.K. Schultz et al. // *Retrovirology*. — 2010. — Vol. 7. — P. 25. doi: 10.1186/1742-4690-7-25.
13. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). Доступно по адресу: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crdb/crfs.comp>. [Дата обращения: 05.11.24].
14. Щемелев, А.Н. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области / А.Н. Щемелев [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2022. — №. 1. — С. 28-37. doi: 10.36233/0372-9311-216.
15. Schlösser, M. HIV-1 sub-subtype A6: settings for normalised identification and molecular epidemiology in the Southern Federal District, Russia / M. Schlösser, V.V. Kartashev, V.H. Mikkola et al. // *Viruses*. — 2020. — Vol. 12, No. 4. — P. 475. doi: 10.3390/v12040475.
16. Sarafianos, S.G. Designing anti-AIDS drugs targeting the major mechanism of HIV-1 RT resistance to nucleoside analog drugs / S.G. Sarafianos, S.H. Hughes, E. Arnold // *The international journal of biochemistry & cell biology*. — 2004. — Vol. 36, No. 9. — P. 1706-15. doi: 10.1016/j.biocel.2004.02.027.
17. Nastro, B.M. HIV and Drug-Resistant Subtypes / B.M. Nastro, P. Pagliano, C. Zannella et al. // *Microorganisms*. — 2023. — Vol. 11, No. 1. — P. 221. doi: 10.3390/microorganisms11010221.
18. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Доступно по адресу: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/>. [Дата обращения: 07.03.2024].
19. Ghosh, A.K. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS / A.K. Ghosh, H.L. Osswald, G. Prato // *Journal of medicinal chemistry*. — 2016. — Vol. 59, No. 11. — P. 5172-208. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01697.
20. Shtrek, S. Prevalence and Spectrum of HIV-1 Resistance Mutations in the Siberian Federal District / S. Shtrek, L. Levakhina, A. Blokh et al. // *Viruses*. — 2022. — Vol. 14, No. 10. — P. 2117. doi: 10.3390/v14102117.
21. Dong, K. Prevalence of HIV-1 Drug Resistance among Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Sichuan, China, 2010-2016 / K. Dong, L. Ye, Y. Leng et al. // *Tohoku J. Exp. Med.* — 2019. — Vol. 247, No. 1. — P. 1-12. doi: 10.1620/tjem.247.1.
22. Wagner, T. Epidemiology and Transmitted HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Individuals in Israel, 2010-2018 / T. Wagner, N.S. Zuckerman, T. Halperin et al. // *Viruses*. — 2021. — Vol. 14, No. 1. — P. 71. doi: 10.3390/v14010071.
23. Wensing, A.M. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 / A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silber-

stein et al. // *Topics in antiviral medicine*. — 2022. — Vol. 30, No. 4. — P. 559-574.

24. Мирджамалова, Ф.О. Случаи развития множественной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у детей в Новосибирской области / Ф.О. Мирджамалова [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2012. — Т. 32, № 6. — С. 46-54.

25. Mamatkulov, A. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan / A. Mamatkulov, E. Kazakova, N. Ibadullaeva et al. // *AIDS research and human retroviruses*. — 2021. — Vol. 37, No. 1. — P. 38-43. doi: 10.1089/AID.2020.0096.

26. Li, R. Prevalence of transmitted drug resistance among ART-naïve HIV-infected individuals, Beijing, 2015-2018 / R. Li, C. Song, D. Chen et al. // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* — 2022. — Vol. 28. — P. 241-248. doi: 10.1016/j.jgar.2022.01.017.

27. Machnowska, P. German HIV-1 Seroconverter Study Group. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort / P. Machnowska, K. Meixenberger, D. Schmidt et al. // *PLoS One*. — 2019. — Vol. 14, No. 1. — P. e0209605. doi: 10.1371/journal.pone.0209605.

28. Ожмегова, Е. Н. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции / Е. Н. Ожмегова, М. Р. Бобкова // *Вопросы вирусологии*. — 2022. — Т. 67, № 3. — С. 193-205. doi: 10.36233/0507-4088-113.

29. Perelson, A.S. Modeling the within-host dynamics of HIV infection / A.S. Perelson, R.M. Ribeiro // *BMC biology*. — 2013. — Vol. 11. — P. 96. doi: 10.1186/1741-7007-11-96.

30. Лебедева, Н.Н. Индикаторы раннего предупреждения лекарственной устойчивости ВИЧ и их оценка в некоторых регионах России / Н.Н. Лебедева [и др.] // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2018. — Т.10, № 4. — С. 67-75. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75.

31. Самбялова, А.Ю. Лекарственный мониторинг антиретровирусных препаратов у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / Самбялова А.Ю. [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2024. — Т. 9, № 3. — С. 102-110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10.

32. Mutwa, P.R. Long-term effectiveness of combination antiretroviral therapy and prevalence of HIV drug resistance in HIV-1-infected children and adolescents in Rwanda / P.R. Mutwa, K.R. Boer, J. Rusine et al. // *The Pediatric infectious disease journal*. — 2014. — Vol. 33, No. 1. — P. 63-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31829e6b9f.

33. Fokam, J. Archiving of mutations in HIV-1 cellular reservoirs among vertically infected adolescents is contingent with clinical stages and plasma viral load: Evidence from the EDCTP-READY study / J. Fokam, M.L. Mpoel Bala, M.M. Santoro et al. // *HIV medicine*. — 2022. — Vol. 23, No. 6. — P. 629-638. doi: 10.1111/hiv.13220.

34. Самбялова, А.Ю. Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ-инфицированных пациентов / А.Ю. Самбялова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2021. — Т. 6, № 6-2. — С. 113-124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12.

35. Самбялова, А.Ю. Некоторые фармакогенетические аспекты гена ABCB1 в вариативности концентрации лопинавира / ритонавира у детей с ВИЧ-инфекцией: пилотное исследование / А.Ю. Самбялова [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2022. — Т. 7, № 5-1. — С. 53-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7.

36. Рашидова, М.А. ВИЧ и беременность: реалии XXI века / М.А. Рашидова [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2022. — Т. 42, № 2. — С. 10-17. doi: 10.18699/SSMJ20220202.

37. Petrova, A. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates / A. Petrova, A. Vaniarkina, J. Plotnikova et al. // *Archives of Disease in Childhood*. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9.

38. Shugaeva, S. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure / S. Shugaeva, A. Petrova, A. Vaniarkina et al. // *Archives of Disease in Childhood*. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329.

39. Петрова, А. Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция / А. Г. Петрова. — Изд. 2-е, испр. и доп. — Иркутск: ИНЦХТ, 2020. — 256 с.

40. Петрова, А. Г. Варианты прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции и манифестация ВИЧ-ассоциированной патологии у детей / А. Г. Петрова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2009. — Т. 87, № 4. — С. 98–100.

41. Ингабуре, Т. Первичная лекарственная устойчивость среди впервые выявленных пациентов с ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге / Т. Ингабуре [и др.] // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2021. — Т. 13, № 1. — С. 70-79. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-70-79.

42. Казеннова, Е.В. Анализ резистентности ВИЧ в Приморском федеральном округе Российской Федерации / Е.В. Казеннова [и др.] // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 56-66. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-56-66.

43. Пономарева, О. А. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Иркутской области / О. А. Пономарева [и др.] // *Лабораторная служба*. — 2016. — Т. 5, № 1. — С. 33-37.

44. Елисеева, В.С. Распространенность мутаций резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРВТ в Приморском крае / В.С. Елисеева [и др.] // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 49-54. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-2-49-55.

45. Áy, É. Prevalence of resistance mutations associated with integrase inhibitors in therapy-naïve HIV-positive patients in Hungary / É. Áy, Á. Pocsikay, B. Lakatos et al. // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* — 2021. — Vol. 68, No. 2. — P. 87-91. doi: 10.1556/030.2021.01433.

46. Avila-Rios, S. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Avila-Rios, O. Sued, S.Y. Rhee et al. // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11, No. 6. — P. e0158560. doi: 10.1371/journal.pone.0158560.

47. Lakhikumar Sharma, A. Prevalence of Drug Resistance Associated Mutations Among the Anti Retroviral Therapy Exposed HIV-1 Infected Individuals in Manipur, Northeast India / A. Lakhikumar Sharma, T. Ramsing Singh, K. Ranjana Devi et al. // *Current HIV research*. — 2016. — Vol. 14, No. 4. — P. 360-70. doi: 10.2174/1570162x14666160401131426.

48. Gray Neils, M.E. A geospatial bibliometric review of the HIV/AIDS epidemic in the Russian Federation / M.E. Gray Neils, H.OI Pfaffle, A.T. Kulatti et al. // *Frontiers in public health*. — 2020. — Vol. 8. — P. 75. doi: 10.3389/fpubh.2020.00075.

References

1. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. UNAIDS. Available from: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>. [Accessed: 31st October 2024].

2. UN General Assembly, Political Declaration on HIV and AIDS: On the Fast Track to Accelerating the Fight against HIV and to Ending the AIDS Epidemic by 2030: resolution / adopted by the General Assembly, A/RES/70/266, 22 June 2016. Available from: www.unaids.org/sites/default/files/media_

asset/2016-political-declaration-HIV-AIDS_ru.pdf. [Accessed: 1st February 2024].

3. Certificate of HIV in Russia dated December 31, 2023. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. Available from: <http://www.hivrus-sia.info/wp-content/uploads/2024/09/spravka-vich-v-rossii-2023-god.pdf>. [Accessed: 31st October 2024].

4. Latysheva, I.B. HIV infection in children in the Russian Federation / I.B. Latysheva, E.E. Voronin // Aktualnye voprosy VICH-infektsii. Okhrana zdorovya materi i rebenka: Materialy konferentsii. SPb.: Chelovek i ego zdorovye. — 2018. — P. 9–12.

5. Sambyalova, A.Yu. Virological failure of antiretroviral therapy and associated social and clinical factors in children and adolescents living with HIV / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, T.L. Manaenkova // Journal Infectology. — 2022. — Vol. 14, No. 5. — P. 51–59. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-5-51-59.

6. HIV drug resistance report 2021. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>. [Accessed: 15th February 2024].

7. Keele, B.F. Chimpanzee reservoirs of pandemic and non-pandemic HIV-1 / B.F. Keele, F. Van Heuverswyn, Y. Li et al. // Science. — 2006. — Vol. 313, No. 5786. — P. 523–6. doi: 10.1126/science.1126531.

8. Faria, N.R. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations / N.R. Faria, A. Rambaut, M.A. Suchard et al. // Science. — 2014. — Vol. 346, No. 6205. — P. 56–61. doi: 10.1126/science.1256739.

9. Visseaux, B. HIV-2 molecular epidemiology / B. Visseaux, F. Damond, S. Matheron et al. // Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. — 2016. — Vol. 46. — P. 233–240. doi: 10.1016/j.meegid.2016.08.010.

10. Giovanetti, M. Molecular Epidemiology of HIV-1 in African Countries: A Comprehensive Overview / M. Giovanetti, M. Ciccozzi, C. Parolin et al. // Pathogens. — 2020. — Vol. 9, No. 12. — P. 1072. doi: 10.3390/pathogens9121072.

11. Bbosa, N. HIV subtype diversity worldwide / N. Bbosa, P. Kaleebu, D. Ssemwanga // Current Opinion in HIV and AIDS. — 2019. — Vol. 14, No. 3. — P. 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.

12. Zhang, M. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic / M. Zhang, B. Foley, A.K. Schultz et al. // Retrovirology. — 2010. — Vol. 7. — P. 25. doi: 10.1186/1742-4690-7-25.

13. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). Available from: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfdb/crfs.comp>. [Accessed: 5th November 2024].

14. Shchemelev, A.N. Genetic diversity and drug resistance mutations of HIV-1 in Leningrad Region / A.N. Shchemelev, A.V. Semenov, Y.V. Ostankova et al. // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. — 2022. — Vol. 99, No. 1. — P. 28–37. doi: 10.36233/0372-9311-216.

15. Schlusser, M. HIV-1 sub-subtype A6: settings for normalised identification and molecular epidemiology in the Southern Federal District, Russia / M. Schlusser, V.V. Kartashev, V.H. Mikkola et al. // Viruses. — 2020. — Vol. 12, No. 4. — P. 475. doi: 10.3390/v12040475.

16. Sarafianos, S.G. Designing anti-AIDS drugs targeting the major mechanism of HIV-1 RT resistance to nucleoside analog drugs / S.G. Sarafianos, S.H. Hughes, E. Arnold // The international journal of biochemistry & cell biology. — 2004. — Vol. 36, No. 9. — P. 1706–15. doi: 10.1016/j.biocel.2004.02.027.

17. Nastri, B.M. HIV and Drug-Resistant Subtypes / B.M. Nastri, P. Pagliano, C. Zannella et al. // Microorganisms. — 2023. — Vol. 11, No. 1. — P. 221. doi: 10.3390/microorganisms11010221.

18. Clinical recommendations. HIV infection in adults. National Association of HIV Prevention, Diagnosis and Treatment Specialists. Available from: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslyh-2020/>. [Accessed: 7th March 2024].

19. Ghosh, A.K. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS / A.K. Ghosh, H.L. Osswald, G. Prato // Journal of medicinal chemistry. — 2016. — Vol. 59, No. 11. — P. 5172–208. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01697.

20. Shtrek, S. Prevalence and Spectrum of HIV-1 Resistance Mutations in the Siberian Federal District / S. Shtrek, L. Levakhina, A. Blokh et al. // Viruses. — 2022. — Vol. 14, No. 10. — P. 2117. doi: 10.3390/v14102117.

21. Dong, K. Prevalence of HIV-1 Drug Resistance among Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Sichuan, China, 2010–2016 / K. Dong, L. Ye, Y. Leng et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 2019. — Vol. 247, No. 1. — P. 1–12. doi: 10.1620/tjem.247.1.

22. Wagner, T. Epidemiology and Transmitted HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Individuals in Israel, 2010–2018 / T. Wagner, N.S. Zuckerman, T. Halperin et al. // Viruses. — 2021. — Vol. 14, No. 1. — P. 71. doi: 10.3390/v14010071.

23. Wensing, A.M. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 / A.M. Wensing, V. Calvez, F. Ceccherini-Silberstein et al. // Topics in antiviral medicine. — 2022. — Vol. 30, No. 4. — P. 559–574.

24. Mirdzhamalova, F.O. The case of multi-drug resistant HIV-1 in children of Novosibirsk region / F.O. Mirdzhamalova, Yu.V. Meshcheryakova, Ye.V. Kazaeva et al. // The Siberian Scientific Medical Journal. — 2012. — Vol. 32, No. 6. — P. 46–54.

25. Mamatkulov, A. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan / A. Mamatkulov, E. Kazakova, N. Ibadullaeva et al. // AIDS research and human retroviruses. — 2021. — Vol. 37, No. 1. — P. 38–43. doi: 10.1089/AID.2020.0096.

26. Li, R. Prevalence of transmitted drug resistance among ART-naïve HIV-infected individuals, Beijing, 2015–2018 / R. Li, C. Song, D. Chen et al. // J. Glob. Antimicrob. Resist. — 2022. — Vol. 28. — P. 241–248. doi: 10.1016/j.jgar.2022.01.017.

27. Machnowska, P. German HIV-1 Seroconverter Study Group. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort / P. Machnowska, K. Meixenberger, D. Schmidt et al. // PLoS One. — 2019. — Vol. 14, No. 1. — P. e0209605. doi: 10.1371/journal.pone.0209605.

28. Ozhmegova, E.N. HIV drug resistance: past and current trends / E.N. Ozhmegova, M.R. Bobkova // Problems of Virology (Voprosy Virusologii). — 2022. — Vol. 67, No. 3. — P. 193–205. doi: 10.36233/0507-4088-113.

29. Perelson, A.S. Modeling the within-host dynamics of HIV infection / A.S. Perelson, R.M. Ribeiro // BMC biology. — 2013. — Vol. 11. — P. 96. doi: 10.1186/1741-7007-11-96.

30. Lebedeva, N.N. HIV drug resistance early warning indicators and their assessment in some regions of Russia / N.N. Lebedeva, S.Ya. Zverev, V.V. Kulagin et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2018. — Vol. 10, No. 4. — P. 67–75. doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-4-67-75.

31. Sambyalova, A.Yu. Drug monitoring of antiretroviral drugs in children with perinatal HIV infection / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, A.V. Belskikh et al. // Acta Biomedica Scientifica. — 2024. — Vol. 9, No. 3. — P. 102–110. doi: 10.29413/ABS.2024-9.3.10.

32. Mutwa, P.R. Long-term effectiveness of combination antiretroviral therapy and prevalence of HIV drug resistance in HIV-1-infected children and adolescents in Rwanda / P.R. Mut-

wa, K.R. Boer, J. Rusine et al. // The Pediatric infectious disease journal. — 2014. — Vol. 33, No. 1. — P. 63-9. doi: 10.1097/INF.0b013e31829e6b9f.

33. Fokam, J. Archiving of mutations in HIV-1 cellular reservoirs among vertically infected adolescents is contingent with clinical stages and plasma viral load: Evidence from the EDCTP-READY study / J. Fokam, M.L. Mpouel Bala, M.M. Santoro et al. // HIV medicine. — 2022. — Vol. 23, No. 6. — P. 629-638. doi: 10.1111/hiv.13220.

34. Sambyalova, A.Yu. The role of pharmacogenetics in Efficacy and safety of protease inhibitor based therapy in human immunodeficiency virus type (HIV) infection / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, T.L. Manaenkova et al. // Acta Biomedica Scientifica. — 2021. — Vol. 6, No. 6-2. — P. 113-124 doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12.

35. Sambyalova, A.Yu. Some pharmacogenetic aspects of the *ABCB1* gene in lopinavir / ritonavir concentration variability in children with HIV infection: A pilot study / A.Yu. Sambyalova, T.A. Bairova, T.L. Manaenkova et al. // Acta Biomedica Scientifica. — 2022. — Vol. 7, No. 5-1. — P. 53-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7.

36. Rashidova, M.A. HIV and pregnancy: realities of XXI century / M.A. Rashidova, L.F. Sholokhov, A.Yu. Marianian et al. // Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal. — 2022. — Vol. 42, No. 2. — P. 10-17 doi: 10.18699/SSMJ20220202.

37. Petrova, A. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates / A. Petrova, A. Vaniarkina, J. Plotnikova et al. // Archives of Disease in Childhood. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9.

38. Shugaeva, S. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure / S. Shugaeva, A. Petrova, A. Vaniarkina et al. // Archives of Disease in Childhood. — 2019. — Vol. 104, No. S3. — P. A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329.

39. Petrova, A.G. Perinatal HIV infection / A.G. Petrova. — 2 ed., rev. and add. — Irkutsk: INCHT, 2020. — 256 p.

40. Petrova, A.G. Options for the progression of perinatal HIV infection and the manifestation of HIV-associated pathology in children / A.G. Petrova, S.V. Smirnova, V.T. Kiklevich

et al. // Siberian Medical Journal. — 2009. — Vol. 87, No. 4. — P. 98–100.

41. Ingabire, T. Primary HIV drug resistance among newly HIV type-1 diagnosed patients in St. Petersburg / T. Ingabire, A.V. Semenov, E.V. Esaulenko et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2021. — Vol. 13, No. 1. — P. 70–79 doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-70-79.

42. Kazennova, Ye.V. Analysis of HIV drugs resistance in Privolzhskiy federal district of the Russian Federation / Ye.V. Kazennova, I.A. Lapovok, A.V. Lebedev et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2015. — Vol. 7, No. 3. — P. 56–66 doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-3-56-66.

43. Ponomareva, O.A. Genetic diversity of HIV-1 on the territory of Irkutsk region / O.A. Ponomareva, A.O. Revizor, E.A. Kruglova et al. // Laboratory Service. — 2016. — Vol. 5, No. 1. — P. 33–37.

44. Eliseeva, V.S. Prevalence of HIV-1 drug resistance mutations in Primorsky region / V.S. Eliseeva, S.P. Kruglyak, L.F. Sklyar et al. // HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. — 2015. — Vol. 7, No. 2. — P. 49-54. doi: 10.22328/2077-9828-2015-7-2-49-55.

45. Áy, É. Prevalence of resistance mutations associated with integrase inhibitors in therapy-naïve HIV-positive patients in Hungary / É. Áy, Á. PocsKay, B. Lakatos et al. // Acta Microbiol. Immunol. Hung. — 2021. — Vol. 68, No. 2. — P. 87-91. doi: 10.1556/030.2021.01433.

46. Avila-Rios, S. Surveillance of HIV Transmitted Drug Resistance in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Avila-Rios, O. Sued, S.Y. Rhee et al. // PLoS One. — 2016. — Vol. 11, No. 6. — P. e0158560. doi: 10.1371/journal.pone.0158560.

47. Lakhikumar Sharma, A. Prevalence of Drug Resistance Associated Mutations Among the Anti Retroviral Therapy Exposed HIV-1 Infected Individuals in Manipur, Northeast India / A. Lakhikumar Sharma, T. Ramsing Singh, K. Ranjana Devi et al. // Current HIV research. — 2016. — Vol. 14, No. 4. — P. 360-70. doi: 10.2174/1570162x14666160401131426.

48. Gray Neils, M.E. A geospatial bibliometric review of the HIV/AIDS epidemic in the Russian Federation / M.E. Gray Neils, H.OI Pfaeffle, A.T. Kulatti et al. // Frontiers in public health. — 2020. — Vol. 8. — P. 75. doi: 10.3389/fpubh.2020.00075.

Авторский коллектив:

Немчинова Надежда Владимировна — лаборант-исследователь лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: nemchinova.nad@gmail.com

Байрова Татьяна Ананьевна — заведующий лабораторией персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н.; тел.: 8(3952)20-73-67; e-mail: tbairova38@mail.ru

Самбялова Александра Юрьевна — младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: sambialova95@mail.ru

Беляева Елена Владимировна — научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.б.н.; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: belyeva_irk@mail.ru

Ершова Оксана Александровна — научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.б.н.; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: oksana111088@mail.ru