

УДК 615.015.8:616.98:578.828HIV:001.891(571.56+571.64)

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ И РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

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

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия

Проведен молекулярно-генетический анализ 48 образцов от пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекция, проживающих на территории Сахалинской области ($n=14$) и Республики Саха (Якутия) ($n=34$). Установлено, что среди обследованных пациентов продолжает доминировать генетический вариант IDU-A, на долю которого пришлось $72,9\pm6,4\%$. В 12 случаях обнаружены рекомбинантные формы ВИЧ-1: CRF02_AG – 1 ($2,1\pm2,1\%$), CRF63_02A1 – 11 ($22,9\pm6,1\%$). Первичные мутации лекарственной устойчивости (ЛУ), а значит, и необходимость замены терапии были выявлены у 25 пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРВТ) ($25/45$, $55,6\pm7,4\%$). В структуре мутаций, определяющих резистентность ВИЧ к АРВП, доминируют замены, обуславливающие иммунологическую и вирусологическую неэффективность препаратов групп НИОТ и ННИОТ. Вирусные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к двум классам антиретровирусных препаратов выявлены в $55,6\pm7,4\%$ случаев в образцах инфицированных пациентов округа.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, генотипы ВИЧ-1, мутации лекарственной устойчивости, филогенетический анализ, резистентность

ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF DRUG RESISTANCE MUTATIONS AMONG HIV-INFECTED PERSONS IN THE SARHALIN REGION AND THE REPUBLIC OF SAKYA (YAKUTIA)

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

FBUN Khabarovsk research scientific institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор).

Molecular-genetic analysis of 48 serum samples collected from people diagnosed with HIV-infection residing in the Sakhalin oblast ($n=14$) and Republic Sakha (Yakutia) ($n=34$) was performed. Among observed patients HIV-variant IDU-A continues to be dominant and was found in $72.9\pm6.4\%$ of samples. HIV-recombinant forms were found in 12 cases: CRF02_AG – 1 ($2.1\pm2.1\%$), CRF63_02A1 – 11 ($22.9\pm6.1\%$). Primary drug resistance mutations were detected in 25 patients that underwent antiretroviral therapy (ART) ($25/45$, $55.6\pm7.4\%$) which means that these patients need alternative regimen of ART. In the structure of drug resistant mutations most dominant were those that determine immunological and virological inefficiency of NRTI and NNRTI. Viral strains with multiple drug resistance against two classes of antiretroviral drugs were identified in $55.6\pm7.4\%$ of samples.

Key words: HIV-infection, HIV-1 genotypes, drug resistance mutations, phylogenetic analysis, resistance

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из значимых проблем здравоохранения во всем мире. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2020 года в мире насчитывалось около 37,7 миллионов людей, пораженных ВИЧ. Число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2020 г. составило 1,5 млн., а 660 тыс. людей умерли от ВИЧ-ассоциированных заболеваний [1].

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг распространения различных генетических вариантов ВИЧ-1 на территории Российской Федерации (РФ) проводится с самого начала эпидемии ВИЧ-инфекции в стране, и с каждым годом охватывает все больше новых регионов. Установлено, что в России в настоящее время циркулирует более 10 генетических вариантов ВИЧ-1 [2,3]. Результаты проводимых исследований позволяют значительно расширить современные представления о территориальных особенностях циркуляции подтипов ВИЧ-1. Полученные данные необходимы для прогнозирования эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, как в масштабах отдельных регионов, так и в целом по РФ, а также для совершенствования диагностических методов изучения вируса и разработки вакцинных препаратов.

Одним из серьезных препятствий, ограничивающих успех терапии ВИЧ-инфекции, является формирование лекарственной устойчивости, при которой вирус приобретает мутации в составе генома, влияющие на его чувствительность к препаратам. Как можно более раннее выявление вариантов ВИЧ, устойчивых к АРВ-препаратам, позволяет скорректировать назначенную терапию и тем самым предотвратить формирование множественных мутаций. Известно, что появление новых мутаций увеличивает степень резистентности и формирует перекрестную резистентность к другим препаратам этого же класса [4]. Слежение за лекарственно-устойчивыми вирусами и связанный с ним молекулярный мониторинг ВИЧ-инфекции становятся первоочередной задачей ученых всего мира. В 2017 году на Всемирной конференции по СПИДу в Париже борьба с распространением и формированием лекарственно-устойчивых штаммов вируса была названа одним из приоритетов в противодействии пандемии.

На территории Российской Федерации комбинированные схемы АРВТ начали применять с 1997 года, однако общедоступной на всей территории страны она стала с 2006 г., когда начал реализовываться приоритетный национальный проект «Здоровье» [5]. На сегодняшний день в России решено к применению 25 антиретровирусных препаратов, в том числе 8 ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ из группы НИОТ, 4 – из группы ННИОТ, 9 – из группы ИП ВИЧ, 1 ингибитор слияния, 1 ингибитор CCR5-рецепторов и 2 ИИ ВИЧ [6].

Таким образом, в настоящее время проведение молекулярно-эпидемиологического мониторинга, включающего как слежение за формированием и циркуляцией резистентных форм ВИЧ-1, так и анализ территориальной специфики распространения различных генетических вариантов вируса (в том числе новых рекомбинантных форм) в конкретных очагах, группах риска и т.д., является важной составной частью системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования

Для проведения молекулярно-генетических исследований была использована коллекция образцов плазмы крови от 48 ВИЧ-инфицированных пациентов: 34 образца – от пациентов, проживающих в Республике Саха (Якутия) и 14 образцов – от проживающих в Сахалинской области. Все пациенты были зарегистрированы в региональных Центрах по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в период с 2000 по 2021 годы. Получены информированные согласия всех пациентов на участие в исследовании, которое одобрено Комитетом по этике ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора.

Сбор образцов крови был осуществлен на базе территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД субъектов ДФО. Средний возраст пациентов составил 40 лет. Среди обследованных было 28 мужчин (58,3%) и 20 женщин (41,7%). На момент забора крови 45 пациентов находились на лечении антиретровирусными препаратами (АРВП), 3 пациентам АРВП не назначались (Сахалинская область). Вирусная нагрузка (ВН) в образцах на момент забора материала составляла от 349 до 789000 копий РНК/мл.

Выделение РНК ВИЧ-1 проводили с использованием коммерческого набора «РИБО-золь-Е» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва). Нуклеотидные последовательности генома ВИЧ-1 выявляли методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (производства ФБУН "Центральный НИИ эпидемиологии" Роспотребнадзора), согласно инструкции производителя.

Секвенирование очищенных амплифицированных фрагментов ДНК проводилось с использованием набора реагентов «BigDye Terminator™ v 3.1» на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Для сборки нуклеотидных последовательностей было применено специальное программное обеспечение «ДЕОНА» (ООО «МедАйТи Групп», Россия). Для выравнивания полученных нуклеотидных последовательностей использовалась программа BioEdit v.7.1.9.

Для идентификации близкородственных штаммов ВИЧ-1 полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). Оценку подтиповой принадлежности первоначально проводили с применением специализированных онлайн-программ REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3), представленных на сайте Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), а также программы COMET HIV-1/2 (<http://comet.retrovirology.lu/>) [7]. Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 6.0, путем построения филогенетических деревьев методом ближайших соседей. Генетические дистанции между нуклеотидными последовательностями рассчитывали по двухпараметрическому методу Kimura [8]. Для оценки достоверности филогенетических связей использовали бутстрэп (bootstrap) анализ для 500 независимых построений каждого филогенетического древа.

Для получения информации о мутациях лекарственной устойчивости (ЛУ) использовали базу данных Стэнфордского Университета HIVdb Program (<https://hivdb.stanford.edu/>).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенной работы проанализировано 48 образцов от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территориях Сахалинской области и Республики Саха (Якутия). Возрастной диапазон пациентов на момент забора образцов — от 8 до 70 лет, средний возраст 40,0 лет. Необходимо отметить преобладающее количество пациентов в возрасте старше 30 лет (44 из 48; 91,7±4,0%), что может косвенно служить признаком длительной циркуляции ВИЧ-1 на исследованных территориях.

Основной путь передачи в исследованной выборке — гетеросексуальный (31 из 48; 64,6±6,9%), второй по значимости — употребление инъекционных наркотиков (16 из 48, 33,3±6,8%). На долю вертикального пути передачи пришлось 2,1±2,1% случаев (1 из 48). Семь из 48 охваченных наблюдением человек (12,5±4,4%) предположительно заразились за пределами регионов Сахалинской области и Республики Саха (Якутия).

В результате проведенных исследований, 48 полученных нуклеотидных последовательностей были подвергнуты предварительному анализу с целью определения генетического варианта ВИЧ-1 с помощью онлайн-программ: REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3) и COMET HIV-1. Подтиповая принадлежность была определена для всех анализированных образцов ВИЧ-1. Результаты этого анализа представлены в табл. 1, рис.1.

Как следует из представленных данных, на исследуемых территориях, как и на большинстве субъектов РФ, доминирующим является суб-субтип А6, который был обнаружен в 35 пробах (72,9±6,4%). В 11 случаях (22,9±6,1%) определена рекомбинантная форма CRF63_02A1. На территории Республики Саха (Якутия) зафиксировано по 1 случаю инфицирования (2,1±2,1%) рекомбинантом CRF02_AG и субтипом G.

Таблица 1

Распространенность геновариантов ВИЧ-1 на территориях Сахалинской области и Республики Саха (Якутия) Дальневосточного федерального округа (ДФО)

(по результатам генотипирования с использованием программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3))

Территория ДФО	Кол-во образцов	Субтип А (суб-субтип А6)	Субтип G	CRF02_AG	CRF63_02A1
Республика Саха (Якутия)	34	23	1	1	9
Сахалинская область	14	12	0	0	2
ИТОГО	48	35 (72,9±6,4%)	1 (2,1±2,1%)	1 (2,1±2,1%)	11 (22,9±6,1%)

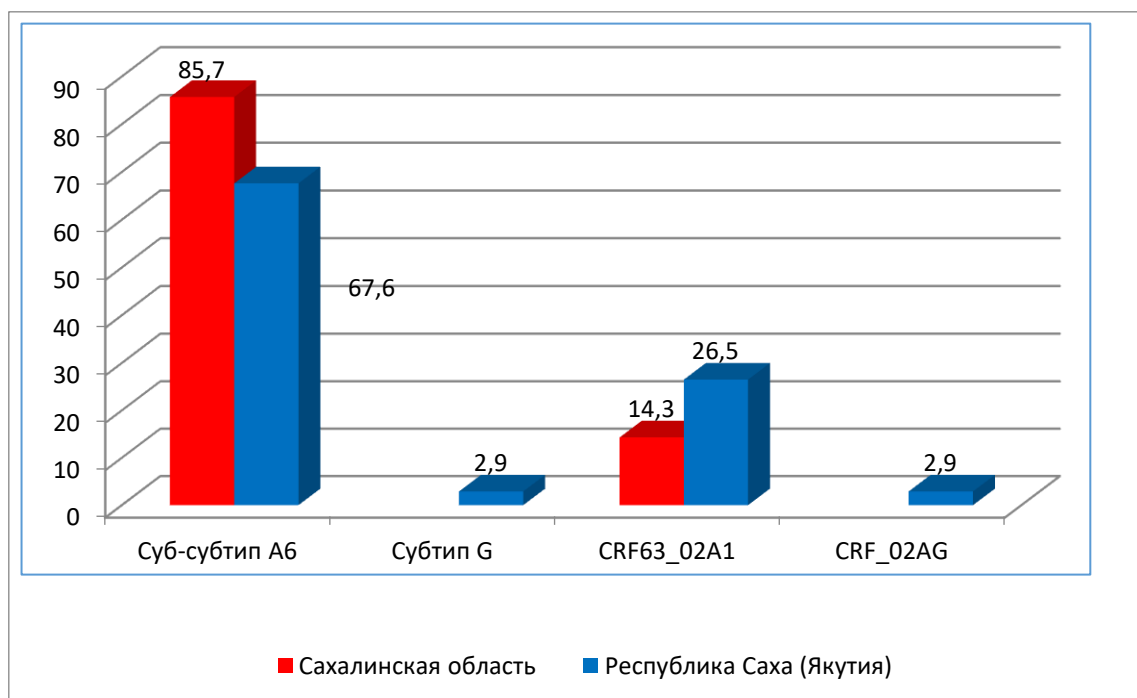


Рис. 1. Распространение генетических вариантов ВИЧ-1 в Сахалинской области и Республике Саха (Якутия) - суммарно 48 образцов

Установлено, что инфицирование как суб-субтипом А6 ВИЧ-1, так и рекомбинантными формами CRF63_02A1 и CRF02-AG в исследуемой группе чаще происходило при гетеросексуальных контактах (табл. 2).

Таблица 2

Распределение вариантов ВИЧ-1 по предполагаемым путям (способам) заражения

Путь (способ) заражения ВИЧ-1	Суб-субтип А6	Субтип G	CRF63_02A1	CRF02-AG
Употребление инъекционных наркотиков	13	0	3	0
Гетеросексуальные контакты	21	1	8	1
Вертикальная передача	1	0	0	0
Всего	35	1	11	1

Для выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на исследуемых территориях ДФО, был проведен филогенетический анализ 48 нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу. Для подбора образцов последовательностей ВИЧ-1 в качестве групп сравнения использовали базу данных Лос-Аламосской национальной лаборатории (ЛАНЛ), США (<http://hiv.lanl.gov>) (рис. 2).

Филогенетический анализ образцов, отнесенных по результатам генотипирования к суб-субтипу А6, показал, что все нуклеотидные последовательности из анализируемых регионов кластеризуются на одной ветви филогенетического дерева с ранее полученными последовательностями той же области генома вариантов IDU-A, выделенных в разные годы в разных регионах Российской Федерации и странах СНГ. И только из Сахалинской области два образца вируса – №84407 от женщины, 1991 г.р., и №84507 от мужчины, 1982 г.р., инфицированных при гетеросексуальных контактах, имели меньшую степень гомологии с представителями образовавшегося кластера и сформировали самостоятельную ветвь с высоким уровнем бутстрэп-значения (99%), что свидетельствует о вероятности наличия эпидемиологической связи между ними.

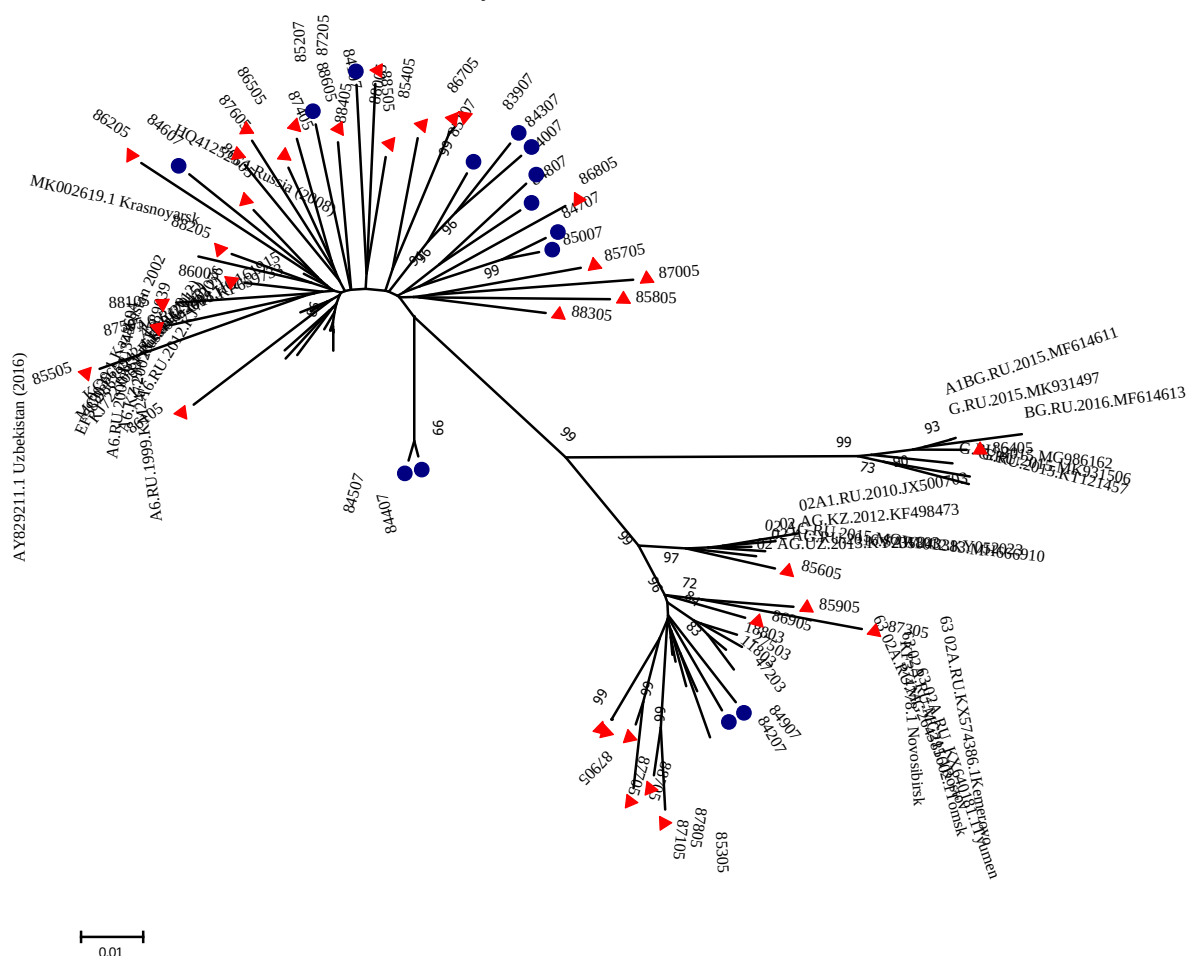


Рис. 2. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* генетических вариантов ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территориях Сахалинской области и Республики Саха (Якутия).

Примечание: обозначения референс-последовательностей ВИЧ-1 соответствует коду GenBank. Уровень бутстрэп-поддержки оценивался при числе повторов 500. Указаны значения бутстрэп-индекса, превышающие 70.

В образце №86405, полученном ВИЧ-инфицированного пациента 1968 г.р., предположительного инфицированного в 2014 году в Санкт-Петербурге половым путем, по результатам предварительного генотипирования был определен субтип G. При филогенетическом анализе полученная нуклеотидная последовательность образовала единый кластер с вариантами, выделенными в других регионах России в 2015, 2016 годах.

На территориях ДФО, помимо субтипов A, B и C, в последние годы регистрируется появление циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1.

В последние годы особый интерес представляют рекомбинантные формы CRF02_AG и CRF63_02A. Рекомбинант CRF02_AG связывают с Африканским континентом. Первый полный геном CRF02_AG был получен в 2001 году. Ареал распространения CRF02_AG очень широк. Рекомбинантная форма CRF02_AG занимает четвертую позицию по числу заражений в мире (8%). С участием CRF02_AG образовано множество уникальных и циркулирующих рекомбинантных форм. В частности, на территории Сибирского федерального округа России в 2006 году была описана новая рекомбинантная форма ВИЧ-1, в дальнейшем получившая международное название CRF63_02A1. Это двойной рекомбинант, который образовался из суб-субтипа A6 и CRF02_AG [9,10]. В настоящее время данный генетический вариант имеет существенное значение в эпидемическом процессе ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе.

В настоящем исследовании для 12 проб, полученных от пациентов из ДФО, которые по результатам предварительного генотипирования были отнесены к рекомбинантам 02_AG или 63_02A1, проведен филогенетический анализ (рис.2). Генетические варианты ВИЧ-1 распределились на филограмме на две группы. В первую группу вошла 1 проба от пациентки, проживающей в Республике Саха (Якутия), которая оказалась наиболее близка к генетическим вариантам CRF02_AG ВИЧ-1, выделенным ранее в Новосибирской области (2010, 2011 гг.), Республике Калмыкии, Узбекистане (2013, 2015 гг.) и Казахстане (2012 г.). Одиннадцать из 12 образцов сформировали общий кластер с последовательностями циркулирующей рекомбинантной формы ВИЧ-1 CRF63_02A1, выделенной в Новосибирской и Кемеровской областях в 2010-2011 гг., Томской, Ростовской и Тюменской областях, а также с нуклеотидными последовательностями вирусных штаммов из рабочей коллекции лаборатории Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, полученными в 2016-2019 гг. (из образцов плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов ЕАО).

Анализ лекарственной устойчивости (ЛУ) ВИЧ-1 в анализируемых регионах ДФО показал, что среди обследованных пациентов 45 имели опыт антиретровирусной терапии. Наиболее распространенной схемой лечения в данной группе были комбинации ZDV/3TC/EFV, ZDV/3TC/NVP и ZDV/3TC/LPV/r. Первичные мутации лекарственной устойчивости из перечня Стэнфордской базы данных, а значит, и необходимость замены терапии, были выявлены у 25 пациентов, получающих АРТ (25/45, 55,6±7,4%) [11]. Мутации, определяющие резистентность ВИЧ к препаратам НИОТ, обнаружены у 3 человек (12,0 ± 6,5%), к препаратам группы ННИОТ — у 6 пациентов (24,0 ± 8,5%). У 16 пациентов (64,0±9,6%) выявлен штамм ВИЧ-1, резистентный сразу к двум классам препаратов – нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы. Список зарегистрированных первичных мутаций ЛУ, выявленных у лиц, получающих АРВП, представлен в таблице 3. Как видно из представленных данных, наиболее часто встречающейся мутацией ЛУ к препаратам класса НИОТ, является замена M184V (44,4±7,4%). Эта мутация появляется в участке гена pol, кодирующего ОТ, и впоследствии закрепляется на фоне недостаточного вирусологического ответа на большинство схем, включающих НИОТ ламивудин (3TC) и эмтрицитабин (FTC). Чувствительность вируса к этим препаратам снижается более чем в 100 раз, при этом мутация M184V существенно повышает чувствительность вируса к азидотимидину (AZT), ставудину (d4T), тенофовиру (TDF), что обуславливает целесообразность сохранения указанных комбинаций препаратов в текущей схеме терапии [12, 13].

Среди ННИОТ с наибольшей частотой встречались замены G190S (17,8±1,1%), K103N (22,2±0,9%), K101E (6,7±0,9%), которые нейтрализуют (G190S, K103N) или снижают устойчивость (K101E) к эфавиренцу (EFV) и невирапину (NVP). Необходимо отметить, что для развития выраженной устойчивости к одному или более ННИОТ достаточно возникновения даже одной мутации. Так, замена K103N, относительно часто встречающаяся в наших исследованиях, по данным литературы, приводит к развитию перекрестной устойчивости ВИЧ ко всей группе ННИОТ, увеличивая ее в 20-30 раз [14].

Таблица 3

Первичные мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1, выявленные у пациентов, получающих АРВТ (n=45)

Мутации	Число случаев выявления	Процент (%)
НИОТ		
M184V	20	44,4
K65R	6	13,2
K219E	2	4,4
Y115F	2	4,4
L74I	2	4,4
ННИОТ		
K103N	10	22,2
G190S	8	17,8
K101E	3	6,7
V106I	5	11,1
Y181C	3	6,7
E138G	2	4,4

Среди мутаций полиморфизма в позициях, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, можно отметить замену K20I в протеазе, характерную для рекомбинантов A/G. Она была обнаружена во всех образцах, которые при генотипировании были отнесены к субтипу G, рекомбинантным формам CRF63_02A1 и CRF02_AG. Из 35 последовательностей, принадлежащих к суб-субтипу A6, 11 последовательностей (31,4±6,9%) содержали мутацию естественного полиморфизма данного варианта - A62V.

Мутации в гене протеазы, в основном, были представлены минорными (вторичными) мутациями, которые характеризуются тем, что не затрагивают активный центр фермента, часто обнаруживаются в разных участках генома ВИЧ-1 и призваны, в большей или меньшей степени, восстановить утраченную жизнеспособность вирусов, имеющих первичные мутации [15, 16]. Поскольку препараты группы ингибиторов протеазы (ИП), в отличие от НИОТ и ННИОТ, имеют высокий, а бустрированные ритонавиром ИП, очень высокий генетический барьер, то число мутаций, необходимых для развития резистентности, составляет 5 и более.

Выводы

1. Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что среди обследованных пациентов, проживающих на территориях Сахалинской области и Республики Саха (Якутия), продолжает доминировать генетический вариант IDU-A, на долю которого пришлось 72,9±6,4%.

2. Среди обследованных ВИЧ-инфицированных пациентов обнаружены 12 рекомбинантных форм ВИЧ-1: CRF02_AG – 1 (2,1±2,1%), CRF63_02A1 – 11 (22,9±6,1%). Причиной увеличения распространения рекомбинантных форм ВИЧ-1 в последние годы может быть высокий уровень как внутренней, так и внешней миграции.

3. В структуре мутаций, определяющих резистентность ВИЧ к АРВП, доминируют замены, обуславливающие иммунологическую и вирусологическую неэффективность препаратов групп НИОТ и ННИОТ. Вирусные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью к двум классам антиретровирусных препаратов выявлены в 55,6±7,4% случаев в образцах инфицированных пациентов. Мутации M184V, G190A/S, K103N являются наиболее распространенными в гене ОТ ВИЧ-1 и M46I – в гене протеазы, определяющие лекарственную устойчивость вируса к ЗТС, FTC, EFV, NVP.

4. Проведённые исследования показывают, что на анализируемых территориях ДФО продолжается формирование и распространение резистентных форм ВИЧ-1, что свидетельствует о вирусологической неэффективности АРВТ. Этому способствует рост числа больных ВИЧ-инфекцией, длительно получающих антиретровирусные препараты и допускающих перерывы в процессе лечения.

Заключение

Полученные данные могут быть использованы для прогнозирования эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, как в масштабах отдельных регионов, так и в целом по РФ, для усовершенствования диагностических методов изучения вируса, а также для решения практических вопросов в работе специалистов, осуществляющих лечение и диспансерное наблюдение за ВИЧ-позитивными пациентами.

Депонирование в международную базу GenBank (мировой уровень внедрения) выделенных в процессе работы нуклеотидных последовательностей участков генома изолятов ВИЧ-1 повысит представленность российских вариантов вируса в базах данных, что может способствовать более эффективной реализации алгоритмов генотипирования и филогенетического анализа при проведении молекулярно-эпидемиологических экспертиз.

Проведение регулярного мониторинга циркуляции геновариантов ВИЧ-1 на территориях ДФО, особенно среди вновь выявляемых случаев ВИЧ-инфекции, позволит получить полную картину гене-

тического ландшафта и провести анализ территориальной специфики распространения различных геновариантов ВИЧ-1, включающих резистентные штаммы на территориях Российской Федерации.

За предоставленные сведения и биологический материал авторы выражают благодарность сотрудникам региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в ДФО: в Сахалинской области и Республике Саха (Якутия).

Литература

1. ЮНЭЙДС. Информационный бюллетень 2021. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset.
2. Вазкез де Парга Е., А. Г. Рахманова А.Г., Перез-Альварес Л., Виноградова А.Н., Дельгадо Е., Томсон М. и др. Анализ мутаций, связанных с лекарственной резистентностью, у нелеченных пациентов, зараженных различными генетическими формами ВИЧ 1 типа, распространенными в странах бывшего Советского Союза // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2009. - №1(2). – С. 50–56.
3. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. - № 3(4). – С. 34–43.
4. Alteri C., Svicher V., Gori C. et al. Characterization of the patterns of drug-resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infected patients naive to the antiretroviral drugs // BMC Infect. Dis. – 2009. - №9. – P. 1471-2334.
5. Юрин О.Г., Кравченко А.В., Канестри В.Г. Глава 19. Лекарственная терапия больных с ВИЧ-инфекцией / В кн. под ред. акад. РАМН В.В.Покровского «ВИЧ-инфекция и СПИД национальное руководство». - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 606 с.
6. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. бол. -2016.— № 6.— С. 20.
7. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Васильев А.В., Лага В.Ю., Грезина Л.А., Волова Л.Ю. и др. Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена *pol* и способы их разрешения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. - № 3 (2). – С. 42–48.
8. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. // Molecular Biology and Evolution. – 2013. V. 30. – P. 2725-29.
9. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia //Arch. Virol. – 2012/ - V.157(12). – P. 2335-41. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1442-4>.
10. Baryshev PB, Bogachev VV, Gashnikova NM. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2014. - Jun;30(6). – P. 592-7. doi: 10.1089/aid.2013.0196. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24279614; PMCID: PMC4046202.
11. HIV Drug Resistance Database. Available at: <http://hivdb.stanford.edu>
12. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лебедев А.В., Лага В.Ю. и др. Анализ резистентности ВИЧ в Приволжском федеральном округе Российской Федерации // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 56-66.
13. Melikyan G.L., Rhee S.Y., Taylor J., Fessel W.J., Kaufman D., Towner W., Troia-Cancio P.V., Zolopa A., Robbins G.K., Kagan R., Israelski D., Shafer R.W. Standardized Comparison of the Relative Impacts of HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Mutations on Nucleoside RT Inhibitor Susceptibility // Antimicrob. Agents Chemother. - 2012.- № 5. - P. 2305–2313.
14. C.J. Petrouroulus, N.T. Parkin, K.L. Limoli et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for HIV type 1 // Antimicrob. Agent. Chemother – 2000. – Vol. 44. – P. 920-928.
15. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. - М.: Человек; 2014. - 288 с.
16. Мусатов В. Б., Яковлев А. А., Тыргина Т. В., Ладная Н. Н. Прогностическое значение результатов генотипирования вирусов иммунодефицита человека, выделенных от больных первичной ВИЧ-инфекцией в 2009 и 2011 гг. в Санкт-Петербурге // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2013. – Серия 11. - № 1. – С.171-178.

Сведения об ответственном авторе:

Котова Валерия Олеговна – старший научный сотрудник-заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора e-mail: aid_27dv@mail.ru