



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.034>



Максименко Л.В.¹, Готфрид Л.Г.¹, Тотменин А.В.¹, Белозерцева Н.Ф.², Зверочкина М.М.², Жалсанова Т.Б.², Логинова Т.Ю.², Гашникова Н.М.¹ ✉

¹ Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия

² Краевая клиническая инфекционная больница, обособленное подразделение «Центр по профилактике и борьбе со СПИД», Чита, Россия

Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Забайкальского края

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: редактирование, обработка, написание текста – Максименко Л.В., сбор данных – Готфрид Л.Г.; анализ данных – Тотменин А.В.; сбор материала, сбор данных – Белозерцева Н.Ф., Зверочкина М.М., Жалсанова Т.Б., Логинова Т.Ю.; концепция и дизайн исследования, редактирование, обработка, написание текста – Гашникова Н.М.

Финансирование: работа выполнена в рамках Государственного задания ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора.

Подана: 05.07.2024

Принята: 23.09.2024

Контакты: nmgashnikova@gmail.com

Резюме

Введение. ВИЧ-инфекция остается одной из глобальных медико-социальных проблем как в России, так и во всем мире. Высокая генетическая гетерогенность в сочетании с развитием лекарственной устойчивости негативно влияют на достижение цели по элиминации ВИЧ, поэтому важно проводить постоянный мониторинг циркулирующих ВИЧ-1.

Цель. Исследовать молекулярно-эпидемиологические особенности территориального распространения ВИЧ-инфекции в Забайкальском крае, оценить уровень распространенности мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам.

Материалы и методы. Выполнен комплексный анализ молекулярно-генетических характеристик ВИЧ-1 и клинико-эпидемиологических данных 200 ВИЧ-инфицированных жителей Забайкальского края. Нуклеотидные последовательности гена *pol* получали секвенированием амплифицированных фрагментов вируса. Генотипирование, филогенетический и мутационный анализы выполняли с помощью специализированного программного обеспечения.

Результаты. В исследуемой выборке в 93,0% случаев были выявлены ВИЧ-1 подтипа А6, 47,5% нуклеотидных последовательностей формировали кластеры, состоящие из 2–9 образцов вируса, что указывает на наличие внутренних эпидемических сетей распространения ВИЧ-инфекции на территории края. Также были обнаружены ВИЧ-1 CRF02_AG, CRF63_02A6, URF_63/A6 и URF_A6B в 2,0; 2,5; 2,0 и 0,5% случаев соответственно. Анализ мутаций лекарственной устойчивости показал, что распространенность первичной резистентности ВИЧ-1 составляет 11,3%, резистентные вирусы в случаях неэффективной терапии найдены в 55,1% образцов. Чаще

всего лекарственная устойчивость как среди naïвных, так и среди леченых ВИЧ-инфицированных пациентов развивалась к ингибиторам обратной транскриптазы.

Заключение. Современная эпидемия в Забайкальском крае характеризуется преобладанием ВИЧ-1 подсубтипа А6. Высокий уровень распространенности мутаций как первичной, так и вторичной резистентности может оказать негативное влияние на стабилизацию эпидемии ВИЧ-инфекции в крае.

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

Maksimenko L.¹, Gotfrd L.¹, Totmenin A.¹, Belozerceva N.², Zverochkina M.², Zhalsanova T.², Loginova T.², Gashnikova N.¹ ✉

¹ State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Russia

² Regional Clinical Infectious Hospital, Centre for Prevention and Control of AIDS, Chita, Russia

Molecular Genetic Characteristics of HIV-1 Variants Circulating in the Territory of the Zabaikalsky Krai

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: editing, processing, writing text – Maksimenko L.; collecting data – Gotfrd L.; analysis data – Totmenin A.; collecting material, collecting data – Belozerceva N., Zverochkina M., Zhalsanova T., Loginova T.; the concept and design of research, editing, processing, writing text – Gashnikova N.

Funding. The work was performed within the framework of the State Assignment of the State Scientific Centre of Virology and Biotechnology Vector of Russian Federal State Agency for Health and Consumer Rights.

Submitted: 05.07.2024

Accepted: 23.09.2024

Contacts: nmgashnikova@gmail.com

Abstract

Introduction. HIV infection remains one of the major medical and social problems not only in Russian Federation, but worldwide. Such negative factors as high genetic diversity and quick accumulation of drug resistance significantly slow down HIV infection elimination. Thus, surveillance for currently circulating and novel HIV variants is critically needed.

Purpose. Study for molecular-epidemiological characteristics of the local HIV epidemic in Zabaikalsky Krai and assess the levels of drug resistance mutations prevalence to antiretroviral drugs.

Materials and methods. Analysis of the subset of the HIV-1 molecular-epidemiological features in association with clinical and epidemiological characteristics of the 200 HIV-positive patients resided Zabaikalsky Krai was performed. Pol gene sequences were obtained by population sequencing approach. Virus genotyping, phylogenetic and genetic analyses were performed using corresponding software.

Results. Out of the study patients, 93% had HIV-1 sub-subtype A6 infection. Also, 47,5% of the study sequences were found in genetic clusters of size two to nine sequences indicating to local transmission events. Among other HIV-1 genetic variants, CRF02_AG, CRF63_02A6, URF_63/A6 и URF_A6B were detected in 2,0; 2,5; 2,0 и 0,5% of cases, respectively. Drug resistance mutations were found in 11% of the newly diagnosed

HIV-positive patients; 55,1% of the patients with low-level ART adherence had drug resistance mutations identified. The most prevalent mutations were those confer resistance to reverse transcriptase inhibitors.

Conclusion. Modern HIV epidemiology in Zabaikalsky Krai characterized by HIV-1 sub-subtype A6 prevalence. High drug resistance both among newly and chronically HIV-infected individuals negatively influence to the local HIV epidemic slowdown.

Keywords: HIV-1, subtypes, drug resistance mutations, antiretroviral therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ, во всем мире с начала пандемии 85,6 млн человек заразились ВИЧ, при этом 40,4 млн умерли от болезней, связанных с ВИЧ. На 31.12.2022 в Российской Федерации (РФ) проживали 1 168 076 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция», исключая 461 879 пациентов, умерших за весь период (28,3%) [1].

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО), как и в целом по стране, с каждым годом продолжает увеличиваться число лиц, живущих с ВИЧ. На 01.01.2024 общее число лиц с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» достигло 54 799 человек, из них 2 688 новых случаев было выявлено в 2023 г., что на 2,5% меньше предыдущего года. Показатель заболеваемости в 2024 г. составил 34,0, а пораженности – 451,2 на 100 тыс. населения ДФО (в 2023 г. – 34,1 и 425,1 соответственно). Наибольшая пораженность, как и в предыдущие годы, отмечалась в Республике Бурятия (704,6), Приморском крае (597,9), Чукотском автономном округе (516,7) и Забайкальском крае (493,4) [2].

ВИЧ характеризуется высокой генетической изменчивостью. На сегодняшний день более 90% новых случаев ВИЧ-инфекции вызваны ВИЧ-1 группы М, которая включает в себя 10 субтипов (A–D, F–H, J–L), а также различные циркулирующие и уникальные рекомбинантные формы (CRFs и URFs) [3, 4]. В настоящее время выявлено уже более 157 различных CRFs ВИЧ-1 [5].

ВИЧ-1 подсубтипа А6 продолжительное время были доминирующими в различных субъектах РФ, включая ДФО. В последние годы ситуация кардинально меняется. Так, в 2023 г. в Приморском крае была описана новая форма ВИЧ-1 CRF157_A6C, а доля URF в общей выборке исследованных образцов составила 15,7% [6]. В Сахалинской области были выделены CRF06_cpx, CRF11_cpx и URF_BG [7], которые спорадически регистрируются на различных территориях ДФО и РФ [8].

Одним из основных факторов снижения темпов распространения ВИЧ-инфекции стала антиретровирусная терапия (АРТ), применение которой существенно повысило продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных людей [10]. Несмотря на очевидный положительный эффект АРТ на стабилизацию эпидемического процесса, ее эффективность может быть снижена возникновением и распространением ВИЧ-1, имеющих мутации резистентности к антиретровирусным препаратам (АРВП). Согласно предыдущим исследованиям, уровень резистентности ВИЧ-1 в РФ варьирует от 4,5 до 19,3% среди наивных к лечению пациентов [11–13] и достигает 96% среди людей с неэффективностью АРТ [14, 15]. Проведение анализа ВИЧ-1 на наличие мутаций лекарственной устойчивости (ЛУ) перед началом применения АРТ

позволяет назначать эффективное лечение и скорректировать проводимую терапию в случае ее неэффективности.

Забайкальский край расположен в юго-восточной части Восточной Сибири и граничит на севере с Иркутской областью и Республикой Саха, на западе – с Республикой Бурятия, на востоке – с Амурской областью, а на юге края проходит государственная граница с Монголией и Китаем. Исследования по изучению генетического разнообразия ВИЧ-1, в том числе по распространению мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ к АРТ, на территории Забайкальского края ранее не проводились.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовать молекулярно-эпидемиологические особенности территориального распространения ВИЧ-инфекции в Забайкальском крае, в том числе оценить уровень распространенности мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы плазмы крови были собраны от ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих на территории Забайкальского края, в течение 2021–2023 гг. с информированного согласия пациентов. Сбор образцов проводили, не применяя специальных критериев отбора. Для всех вовлекаемых в исследование лиц регистрировали эпидемиологические данные, а именно: пол, возраст пациента, путь инфицирования, дату забора клинического материала, дату постановки диагноза, наличие терапии и дату ее начала; если терапия применялась, то фиксировались все применяемые схемы лечения. Выделение суммарной РНК из плазмы крови проводили с использованием набора реагентов «РИБО-золь-С» (AmpliSens, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Для получения вирус-специфических фрагментов, кодирующих область протеазы-ревертазы (PR-RT) и интегразы (IN) ВИЧ-1, использовали in-house ПЦР; секвенирование и анализ полученных нуклеотидных последовательностей проводили, как описано ранее [13]. Исследуемые фрагменты ВИЧ-1 сравнивали с референсными последовательностями ВИЧ-1 различных геновариантов вируса из специализированной базы данных ВИЧ из Лос-Аламосской национальной лаборатории с использованием ПО MEGA11 [16].

Филогенетический анализ для исследуемых последовательностей был выполнен методом максимального правдоподобия с помощью on-line программы IQTree v1.6.12 [17] с бутстрепом 1000 повторов на основе модели замещения GTR+I+G. С помощью анализа бутстрепов оценивали статистическую значимость топологии филогенетического дерева.

Мутации ЛУ к АРВП были определены с использованием Стэнфордской базы данных по лекарственной устойчивости ВИЧ (HIVdb Program: Mutations Analysis) [18].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы проанализировано 200 образцов от ВИЧ-инфицированных пациентов, собранных в Забайкальском крае в течение 2021–2023 гг. Для 200 образцов были получены фрагменты гена *pol*, кодирующие PR-RT вируса, для 193 образцов



(96,5%) – дополнительно фрагменты гена *pol*, кодирующие IN вируса. Вирусная нагрузка в образцах составляла от 50 до $2,7 \times 10^6$ копий/мл. В исследование были включены 115 мужчин (57,5%) и 85 женщин (42,5%), средний возраст которых составил 39,7 года (диапазон от 0,5 до 75 лет). При этом основная доля лиц (83,0%) относилась к возрастной группе от 19 до 50 лет, т. е. активного трудоспособного и репродуктивного возраста.

Основным путем передачи среди как мужчин, так и женщин являлись гетеросексуальные контакты (ГС) – 73,0 (84 из 115) и 89,4% (76 из 85) соответственно. Об употреблении инъекционных наркотиков (ЛУИН) сообщили 21,7% мужчин (25 из 115) и 9,4% (8 из 85) женщин. В группе мужчин было зарегистрировано 5 случаев (4,3%) передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку, а в группе женщин – 1 случай (1,2%).

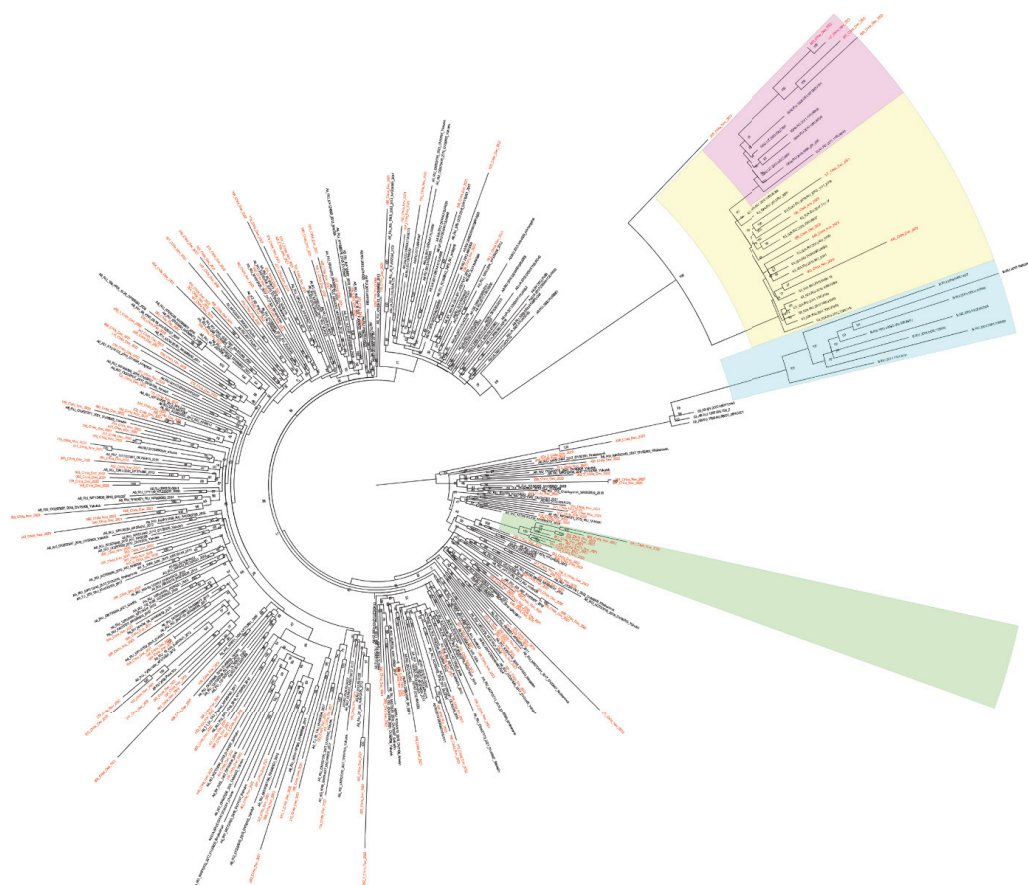


Рис. 1. Филогенетическое дерево фрагмента гена *pol* ВИЧ-1. Цветом выделены генетические варианты ВИЧ-1: голубой – субтип В; фиолетовый – CRF02_AG; желтый – CRF63_02A6; зеленый – филогенетический кластер генетически близких ВИЧ-1, выделенный от жителей г. Шилка
Fig. 1. Phylogenetic tree of the HIV-1 *Pol* gene fragment. The genetic variants of HIV-1 are highlighted in color: blue – subtype B; purple – CRF02_AG; yellow – CRF63_02A6; green – a phylogenetic cluster of genetically similar HIV-1 isolated from residents of Shilka

Генотипирование полученных нуклеотидных последовательностей исследуемых генов (рис. 1) показало, что в 93,0% (186/200) случаев выявляются ВИЧ-1 подсубтипа А6. В 2,0% случаев (4/200) были выделены ВИЧ-1 среднеазиатского происхождения CRF02_AG [19] у 1 женщины и 3 мужчин, инфицированных с 2008 по 2018 г. половым путем, а в 2,5% случаев (5/200) найден ВИЧ-1 CRF63_02A6, характерный для Сибири [20], который был выделен от 2 мужчин и 3 женщин, причем 1 мужчина был инфицирован парентеральным путем, остальные пациенты – гетеросексуальным. ВИЧ-1 CRF63_02A6 впервые был выделен у женщины с диагнозом «ВИЧ-инфекция», поставленным в 2012 г.

В оставшихся 2,5% исследованных образцов (5/200) у 3 мужчин и 2 женщин, инфицированных после 2020 г. половым путем, были выделены URFs ВИЧ-1, возникшие в результате рекомбинации ВИЧ-1 подсубтипа А6 с вирусом субтипа В и CRF63_02A6 (URF_63/A6, URF_A6B). Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в Забайкальском крае в зависимости от путей заражения представлено в табл. 1.

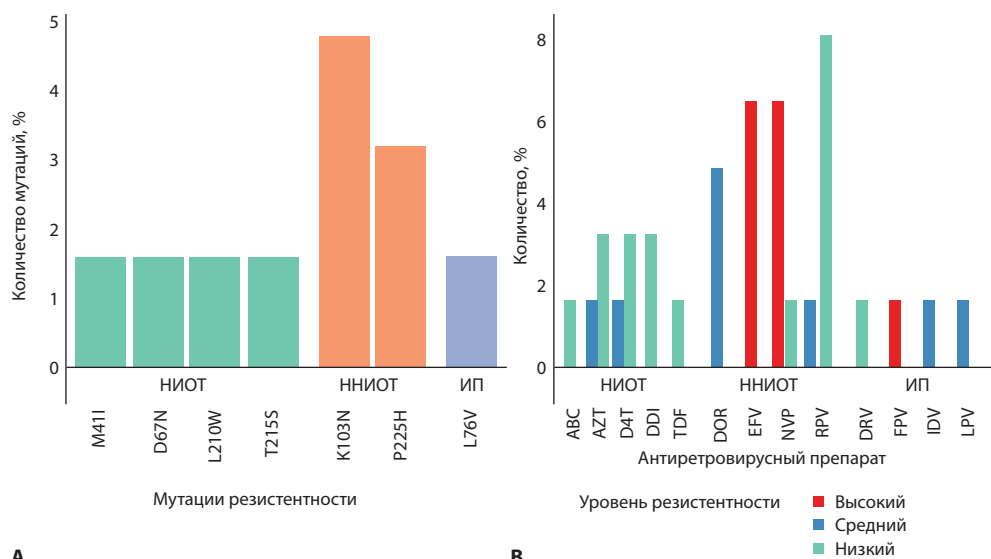
Анализ филогенетических кластеров (коэффициент поддержки более 90) близких ВИЧ-1 показал, что 95 нуклеотидных последовательностей (47,5%) формируют 31 кластер: 17 из них по 2 нуклеотидных последовательности, 4 кластера по 3 нуклеотидных последовательности, 5 кластеров по 4, 3 кластера по 5, и по 1 кластеру пришлось на 6 и 9 нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1. Было обнаружено, что в некоторых кластерах помимо образцов, выделенных от жителей Забайкальского края, также включаются нуклеотидные последовательности ВИЧ-1, выделенные преимущественно в других регионах ДФО.

К моменту проведения исследования 69,0% пациентов (138 из 200) имели опыт приема АРТ, из которых у 44,0% (88 из 200) были замены схемы терапии от 1 до 3 раз (причина изменения терапии не была указана). Для всех полученных нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 был проведен анализ на наличие мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРВП.

У 7 (11,3%) из 62 пациентов, ранее не получавших АРТ, были обнаружены «надзорные» мутации резистентности к 3 группам препаратов, а именно: к ингибиторам протеазы (ИП) – L76V, нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) – M41L, D67N, L210W, T215S и нунуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) – K103N, P225H. Мутаций первичной резистентности к ингибиторам (ИИ)

Таблица 1
Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в Забайкальском крае по путям заражения (ГС – гетеросексуальный, ПИН – потребители инъекционных наркотиков)
Table 1
HIV genetic variants and transmission route distribution in Zabaikalsky Krai (HET – heterosexual, PWID – people who injecting drug)

Генетические варианты ВИЧ-1	Путь передачи ВИЧ-1				Итого
	ГС	ПИН	Вертикальный	Не установлено	
A6	147 (73,5%)	32 (16,0%)	6 (3,0%)	1 (0,5%)	186 (93,0%)
CRF02_AG	4 (2,0%)	–	–	–	4 (2,0%)
CRF63_02A6	4 (2,0%)	1 (0,5%)	–	–	5 (2,5%)
URF_63/A6	4 (2,0%)	–	–	–	4 (2,0%)
URF_A6B	1 (0,5%)	–	–	–	1 (0,5%)



А

В

Рис. 2. А – распределение мутаций первичной резистентности ВИЧ-1 к АРТ; В – прогнозируемый уровень лекарственной чувствительности ВИЧ-1 к АРВ-препаратам среди нелеченых пациентов (n=62)

Fig. 2. A – prevalence of newly identified HIV-1 drug resistance mutations to ART; B – predicted susceptibility HIV-1 to ARVP in untreated patients (n=62)

обнаружено не было. В 3 случаях была выявлена мутация K103N, причем в 2 из них (мужчина и женщина, состоящие в браке) – в сочетании с мутацией P225H, остальные мутации встречались единожды (рис. 2, А). По данным литературы, мутация K103N является наиболее часто передаваемой мутацией [21, 22], так как она не снижает жизнеспособность ВИЧ-1 [23].

Для пациентов, имеющих ВИЧ-1 с мутациями первичной резистентности, был проведен анализ уровня чувствительности к АРВП. Так, высокий уровень резистентности был обнаружен для 6,5% пациентов, не имеющих опыта приема АРТ, к EFV и NVP (ННИОТ), а в 1,6% – к FPV (ИП), средний и низкий уровни резистентности к остальным препаратам варьировали от 1,6 до 8,1% (рис. 2, В).

Среди 138 пациентов, получавших АРТ в среднем 4,3 года, у 76 (55,1%) были обнаружены мутации ЛУ к различным классам АРВП. Наиболее часто встречались мутации одновременно к препаратам групп НИОТ и ННИОТ. Доля пациентов, у которых была снижена чувствительность вируса к НИОТ и ННИОТ в сочетании со снижением чувствительности к ИП или ИИ, не превышала 10%. Частота развития резистентности к различным классам АРВП представлена в табл. 2.

Среди мутаций резистентности к НИОТ чаще встречались мутации K65R (24 из 76; 31,6%), Y115F (15 из 76; 19,7%) и M184V/I (55 из 76; 72,4%), к ННИОТ – K101E (22 из 76; 28,9%), K103N (15 из 76; 19,7%), Y181C (21 из 76; 27,6%), G190S/A (36 из 76; 47,4%), к ИП – M46I (5 из 76; 6,66%), I50V/L и V82A/F (по 4 из 76; 5,3%). В 2 случаях была зарегистрирована мутация ЛУ к ИИ (Y143R) и в 1 случае – 2 мутации резистентности к ИИ (E92Q, R263K) (рис. 3, А).

Таблица 2
Частота развития резистентности изученных вариантов ВИЧ-1 к АРТ
Table 2
Frequency of drug resistance mutations to specific ARV drug or their combination

Классы АРВ-препаратов	Количество зарегистрированных резистентных вариантов ВИЧ-1 (N=77)	
	абс	%
НИОТ+ННИОТ	40	52,6
ННИОТ	12	15,7
НИОТ	11	14,5
НИОТ+ННИОТ+ИП	5	6,6
НИОТ+ИИ	4	5,3
НИОТ+ИП	4	5,3

Также для ВИЧ-инфицированных пациентов был проведен анализ уровня устойчивости к АРВП. Самый высокий уровень снижения чувствительности к НИОТ высокого и среднего уровня был обнаружен для FTC и 3ТС у 39,9% пациентов, а в 18,1 и 28,3% – к ABC и DDI соответственно. Важно отметить, что DDI не принимал ни один из пациентов, а невосприимчивость к нему обусловлена мутациями резистентности, развившимися в ответ на прием других препаратов того же класса. Наиболее высокий уровень ЛУ к классу ННИОТ был обнаружен для 42,0; 38,4 и 26,8% ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих АРТ, к NVP, EFV и RPV соответственно.

Проанализировав выборку пациентов, принимающих эти препараты, было показано, что высокий уровень резистентности к RPV вызван развитием мутаций ЛУ в ответ на прием EFV и NVP, которые относятся к первому поколению ННИОТ и обладают очень низким генетическим барьером [24], т. е. для формирования ЛУ к этим препаратам достаточно развития 1 мутации резистентности. Так, RPV принимал всего 1 человек, NVP – 7, а EFV – 82 (табл. 3).

Высокий и средний уровень устойчивости к препаратам класса ИИ был зарегистрирован для 2,1% пациентов как к EVG, так и к RAL. К препаратам класса ИП – в 4,3% к ATV, FPV и NFV (рис. 3, В).

АРВ-препараты классов ИП и ИИ второго поколения в отличие от НИОТ и ННИОТ обладают высоким генетическим барьером [25–27], в результате чего к этим классам препаратов мутации ЛУ возникают реже.

Для пациентов, имеющих опыт приема АРТ, был проведен анализ принимаемых схем АРТ на момент сбора образцов крови для исследования. Схемы на основе ННИОТ и ИП были самыми распространенными: по 41,1% (57/138) и 40,6% (56/138) соответственно, схемы на основе ИИ были назначены 18,1% пациентов (25 из 138).

Наиболее часто встречающимися комбинациями АРВП были: 3ТС+TDF+EFV/ETR/ESV (21,0%; 29 из 138), 3ТС+TDF+LPV/DRV/ATV/FPV (20,3%; 28 из 138), 3ТС+ABC+EFV/ETR/ESV (15,9%; 22 из 138), 3ТС+ABC+LPV/DRV/ATV/FPV (13,8%, 19 из 138) и 3ТС+ABC/TDF+DTG (13,0%, 18 из 138). Среди пациентов, в анамнезе которых имелось изменение схемы АРТ, чаще всего происходила замена ННИОТ на ИП в 30,7% случаев (27 из 88), изменение схемы с ННИОТ на ИИ было в 9,1% (8 из 88), кроме этого, были изменения терапии с ИП на ННИОТ или ИИ в 9,1% (8 из 88) и 6,8% (6 из 88) случаев соответственно. Изменение схемы терапии для 32,9% (29 из 88) пациентов было

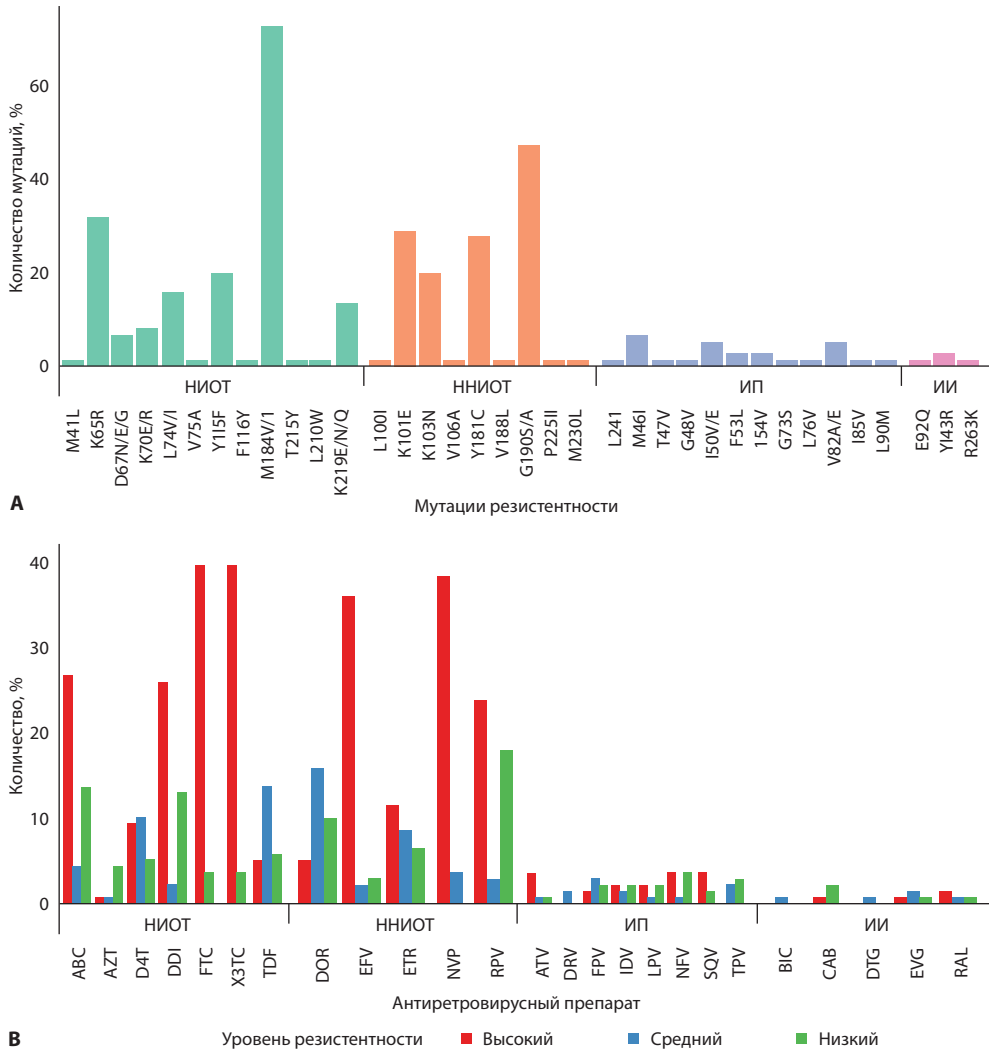


Рис. 3. А – распределение мутаций вторичной резистентности ВИЧ-1 к АРТ; В – прогнозируемый уровень лекарственной чувствительности ВИЧ-1 к АРВ-препаратам среди пациентов (n=77) с выявленными мутациями резистентности вируса

Fig. 3. A – distribution HIV-1 drug resistance mutations to ART among ART-experiences individuals; B – predicted susceptibility to ARVP in patients (n=77) with identified drug resistance mutations

проведено в пределах того же класса АРТ: 15 – ННИОТ, 13 – ИП. Зависимости между количеством применяемых схем терапии и количеством мутаций резистентности найдено не было. Встречались пациенты, которые имели опыт приема 2 и более схем АРТ, но у них не были выявлены мутации ЛУ, также были пациенты, которые принимали 1 схему АРТ и имели резистентность ко всем назначенным препаратам. Вероятно, развитие резистентности в исследуемой выборке связано с неоптимальной приверженностью ВИЧ-инфицированных лиц к терапии.

Таблица 3
Использование препаратов разных классов ингибиторов ВИЧ-1 в схемах АРТ в исследованной выборке пациентов
Table 3
The usage of different HIV-1 drug classes among prescribed ART regimens

НИОТ	абс.	%	ННИОТ	абс.	%	ИП	абс.	%	ИИ	абс.	%
ABC	52	42,0	DOR	0	–	ATV	16	11,6	BIC	0	–
AZT	25	18,1	EFV	82	59,4	DRV	22	15,9	CAB	0	–
PhAZT	13	9,4	ETR	23	16,7	FPV	12	8,7	DTG	20	14,5
D4T	2	1,4	NVP	7	5,1	IDV	0	–	EVG	3	2,2
DDI	0	–	RPV	1	0,7	LPV	40	28,9	RAL	8	5,8
FTC	4	2,9	ESV	8	5,8	NFV	0	–			
3TC	135	97,8				SQV	0	–			
TDF	86	2,3				TPV	0	–			

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Мониторинг циркулирующих ВИЧ-1 на отдельных территориях РФ позволяет оценивать постоянно меняющуюся гетерогенность популяции вируса и вклад в развитие эпидемии новых/возникающих/завозных геновариантов ВИЧ-1. Впервые выполненный молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-1 на территории Забайкальского края выявил доминирование ВИЧ-1 подсубтипа А6 (выделен в 93%). После 2008 г. на территории края впервые выявляются случаи завоза среднеазиатского ВИЧ-1 CRF02_AG, после 2012 г. – сибирского CRF63_02A6, а с 2020 г. регистрируется возникновение различных URFs (URF_63/A6 и URF_A6/B).

Впервые для ВИЧ-1, циркулирующих в Забайкальском крае, был проведен анализ ЛУ как среди наивных пациентов, так и среди пациентов, имеющих опыт приема АРТ. Показано, что в 11,3% случаев выявляются резистентные ВИЧ-1 у лиц, которые до момента проведения исследования не принимали АРТ. Важно отметить, что были выявлены мутации, снижающие чувствительность к 3 группам препаратов (НИОТ, ННИОТ, ИП).

Уровень распространенности мутаций, развивающихся в ответ на прием АРТ, составил 55,1%. Среди лиц, принимающих АРТ, была выявлена ЛУ ко всем группам препаратов, применяемых в РФ, но наиболее часто встречались мутации, снижающие чувствительность к НИОТ и ННИОТ.

Полученные в работе данные по распространению как первично-резистентных, так и вторично-резистентных ВИЧ-1 на территории Забайкальского края соответствуют результатам исследований, проводимых на других территориях РФ и стран ближнего зарубежья [28, 29].

Изучение территориальных особенностей возникновения и распространения вирусов с ЛУ важно для снижения темпов распространения ВИЧ-инфекции в стране. Своевременная замена терапии ВИЧ-инфицированным лицам на основании данных об имеющихся мутациях ЛУ ВИЧ-1 играет первостепенное значение для достижения целевого показателя 95% эффективности АРТ.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. HIV statistics in the Russian Federation 31.12.2022/ Central Research Institute of Epidemiology. Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/09/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2022.pdf> (accessed 14 June 2024). (in Russian)
2. INFORMATION on the situation with the spread of HIV infection in the Far Eastern Federal District 01.01.2024. Available at: <https://hniiem.rosposrebznadzor.ru/s/201/files/AIDS/statistika/146897.pdf> (accessed 14 June 2024). (in Russian)
3. Yamaguchi J., Vallari, A., McArthur, C., et al. Brief report: complete genome sequence of CG-0018a-01 establishes HIV-1 subtype L. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020;319–322. doi: 10.1097/QAI.0000000000002246
4. Robertson D., Anderson J.P., Bradac J.A., et al. HIV-1 nomenclature proposal. *Science*. 2000;55–55. doi: 10.1126/science.288.5463.55
5. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs) / Los Alamos National Laboratory. Available at: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfs/crfs.comp> (accessed 01 July 2024).
6. Halikov M.R., Ekushov V.E., Totmenin A.V., et al. The role of recombination variability to the formation of the population the HIV-1 population circulating in the Primorsky Krai, Russia. *South of Russia: ecology, development*. 2023;18(4):125–133. doi: 10.18470/1992-1098-2023-4-125-133. (in Russian)
7. Osipova I.P., Totmenin A.V., Bersenev P.G., et al. The relevance of using methods of molecular epidemiology of HIV to characterize territorial epidemics: Sakhalin region, Russia. *South of Russia: ecology, development*. 2023;18(3):126–132. doi: 10.18470/1992-1098-2023-3-126-132. (in Russian)
8. Kotova V.O., Trotsenko O.E., Balakhonseva L.A., et al. Abundance of HIV-1 genovariants in the world and in the Russian Federation (literature review). *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2019;36:98–103. (in Russian)
9. Kotova V.O., Balakhonseva L.A., Bazykina E.A., et al. Circulating recombinant forms of HIV-1 in constituent entities of the Far Eastern Federal District. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2021;40:79–87. (in Russian)
10. Oguntibeju O. Quality of life of people living with HIV and AIDS and antiretroviral therapy. *HIV/AIDS-Research and Palliative Care*. 2012;117–124.
11. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Lopatukhin A.E., et al. Prevalence and structure of HIV-1 drug resistance among treatment naïve patients since the introduction of antiretroviral therapy in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2019;11(2):75–83. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83. (in Russian)
12. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries. *PLoS One*. 2022;17(1):e0257731. doi: 10.1371/journal.pone.0257731
13. Kapustin D.V., Krasnova E.I., Halikov M.R., et al. Analysis of Prevalence of HIV-1 antiretroviral drug resistance among ART-naïve patients in Novosibirsk region. *Therapy*. 2022;3:35–41. (in Russian)
14. Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., et al. Genetic diversity and drug resistance mutations of HIV-1 in Leningrad Region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(1):28–37. doi: 10.36233/0372-9311-216. (in Russian)
15. Piterskiy M.V., Gusev A.G., Khodakov O.A., et al. HIV-1 subtype diversity, phylogenetic analysis and study of drug resistance in strains circulating in the Ural Federal District. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(1):38–53. doi: 10.36233/0372-9311-178. (in Russian)
16. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA11: molecular evolutionary genetics analysis version 11. *Molecular Biology and Evolution*. 2021;38(7):3022–3027. doi: 10.1093/molbev/msab120
17. Trifinopoulos J., Nguyen L. T., von Haeseler A., et al. W-IQ-TREE: a fast online phylogenetic tool for maximum likelihood analysis. *Nucleic acids research*. 2016;44(1):232–235. doi: 10.1093/nar/gkw256
18. Stanford HIVdb Program. Available at: <https://hivdb.stanford.edu> (accessed 24 May 2024).
19. Sivay M.V., Totmenin A.V., Zryanova D.P., et al. Characterization of HIV-1 Epidemic in Kyrgyzstan. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:753675. doi: 10.3389/fmicb.2021.753675
20. 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 research and human retroviruses*. 2014;30(6):592–597. doi: 10.1089/aid.2013.0196
21. Ross L.L., Shortino D., Shaefer M.S. Changes from 2000 to 2009 in the prevalence of HIV-1 containing drug resistance-associated mutations from antiretroviral therapy-naïve, HIV-1-infected patients in the United States. *AIDS research and human retroviruses*. 2018;34(8):672–679. doi: 10.1089/aid.2017.029
22. Stecher M., Chaillon A., Stephan C., et al. Drug Resistance Spread in 6 Metropolitan Regions, Germany, 2001–2018. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(10):2439. doi: 10.3201/eid2610.191506
23. Gianotti N., Galli L., Boeri E., et al. In vivo dynamics of the K103N mutation following the withdrawal of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Human Immunodeficiency Virus-infected patients. *The new Microbiologica*. 2005;28(4):319–326.
24. Usach I., Melis V., Peris J.E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a review on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability. *Journal of the International AIDS Society*. 2013;16(1):18567. doi: 10.7448/IAS.16.1.18567
25. Walmsley S. Protease inhibitor-based regimens for HIV therapy: safety and efficacy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2007;45:5–13. doi: 10.1097/QAI.0b013e3180600709
26. Tang M.W., Shafer R.W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012;72(9):e1–e25. doi: 10.2165/11633630-000000000-00000
27. Llibre J.M., Pulido F., García F., et al. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS reviews*. 2015;17(1):56–64.
28. Van de Klundert M.A.A., Antonova A., Di Teodoro G., et al. Molecular epidemiology of HIV-1 in Eastern Europe and Russia. *Viruses*. 2022;14(10):2099. doi: 10.3390/v14102099
29. Sivay M.V., Maksimenko L.V., Nalimova T.M., et al. HIV drug resistance among patients experiencing antiretroviral therapy failure in Russia, 2019–2021. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024;63(2):107074. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107074