

Оригинальная статья / Original article
УДК 616.98 УДК 578.828 УДК 615.036.8
DOI: 10.18470/1992-1098-2025-4-4



Резистентность ВИЧ-1 к АРВП среди инфицированных жителей Алтайского края с неудачей антиретровирусной терапии

Татьяна М. Налимова¹, Надежда П. Крикливая¹, Василий Е. Екушов¹, Валерий В. Шевченко²,
Елена А. Ильина², Наталья Г. Шульга², Ольга В. Белоусова², Алексей В. Тотменин¹,
Наталья М. Гашникова¹

¹ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирск, Россия

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Барнаул, Россия

Контактное лицо

Наталья М. Гашникова, кандидат биологических наук, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора; 630559 Россия, рп. Кольцово, Новосибирская область. Тел. +79139405479
Email nmgashnikova@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0891-0880>

Формат цитирования

Налимова Т.М., Крикливая Н.П., Екушов В.Е., Шевченко В.В., Ильина Е.А., Шульга Н.Г., Белоусова О.В., Тотменин А.В., Гашникова Н.М. Резистентность ВИЧ-1 к АРВП среди инфицированных жителей Алтайского края с неудачей антиретровирусной терапии // Юг России: экология, развитие. 2025. Т.20, N 4. С. 43-56. DOI: 10.18470/1992-1098-2025-4-4

Получена 12 августа 2025 г.

Прошла рецензирование 25 сентября 2025 г.

Принята 25 октября 2025 г.

Резюме

Цель: оценить развитие резистентности ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии. Выполнен анализ резистентности ВИЧ-1 и клинико-эпидемиологических данных 367 инфицированных жителей Алтайского края. Нуклеиновые последовательности протеазы и ревертазы ВИЧ-1 получены путем ПЦР и секвенирования участков генома вируса. Генотипирование, филогенетический и мутационный анализы выполняли с помощью специализированных ресурсов. В изученной выборке выявлено преимущественное распространение ВИЧ-1 CRF63_02A6 (52,0 %) и субтипа A6 (42,5 %). Среди 367 образцов ЛУ ВИЧ-1 выявлена у 310 (84,5 %) пациентов. Наиболее часто применяемая комбинация препаратов НИОТ была TDF+3TC (60,8 %). Распространенность ЛУ ВИЧ-1 к TDF составила 46,9 %, к 3TC – 86,6 %. Препараты группы ННИОТ принимали 51,5 % человек, в 38,1 % в назначаемых схемах встречался EFV, распространенность резистентности вируса к которому составила 87,9 %. Препараты класса ИП принимали 25,8 % пациентов, чаще назначались комбинации LPV+RPV (36,8 %), ATV+RPV (43,2 %). Распространенность ЛУ ВИЧ-1 к LPV+RPV составила 33,3 %, к ATV+RPV – 35,9 %. Наиболее встречаемые мутации устойчивости среди ВИЧ-1: к НИОТ – M184V/I (62,2 %), K65R/E (17,5 %); к ННИОТ – K103N/S (47,8 %), E138G/A/K/Q (23,7 %); к ИП: V82A/G, M46I/L по 20,5 %. Исследование подчеркивает важность доступности анализа резистентности ВИЧ-1, так как своевременное выявление резистентных штаммов вируса и соответствующая коррекция терапии позволяют восстановить эффективность лечения, предотвратить появление новых мутаций и развитие перекрестной резистентности вирусам другим АРВП.

Ключевые слова

ВИЧ-1, ВИЧ-инфекция, АРТ, субтипы, мутации лекарственной устойчивости, резистентность ВИЧ, Алтайский край.

HIV-1 resistance to antiretroviral drugs among infected residents of Altai Krai with antiretroviral therapy failure

Tatyana M. Nalimova¹, Nadezhda P. Kriklivaya¹, Vasily E. Ekushov¹, Valery V. Shevchenko², Elena A. Ilina², Natalya G. Shulga², Olga V. Belousova², Alexey V. Totmenin¹ and Natalya M. Gashnikova¹

¹Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology, Rospotrebnadzor, Novosibirsk, Russia

²Altai Krai Regional Centre for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Barnaul, Russia

Principal contact

Natalya M. Gashnikova, PhD in Biology, Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology, Rospotrebnadzor; Koltsovo, Novosibirsk region, Russia 630559

Tel. +79139405479

Email nmgashnikova@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0891-0880>

How to cite this article

Nalimova T.M., Kriklivaya N.P., Ekushov V.E., Shevchenko V.V., Ilina E.A., Shulga N.G., Belousova O.V., Totmenin A.V., Gashnikova N.M. HIV-1 resistance to antiretroviral drugs among infected residents of Altai Krai with antiretroviral therapy failure. *South of Russia: ecology, development*. 2025; 20(4):43-56. (In Russ.) DOI: 10.18470/1992-1098-2025-4-4

Received 12 August 2025

Revised 25 September 2025

Accepted 25 October 2025

Abstract

Aim. The objective was to assess the development of HIV-1 resistance in patients with virological failure of antiretroviral therapy.

Resistance analysis of HIV-1 and clinico-epidemiological data was performed for 367 infected residents of Altai Krai. Nucleotide sequences of HIV-1 protease and reverse transcriptase were obtained by PCR and sequencing of viral genome regions. Genotyping, phylogenetic, and mutation analyses were performed using specialised resources.

In the sample studied, a predominance of HIV-1 CRF63_02A6 (52.0 %) and subtype A6 (42.5 %) was detected. Drug resistance of HIV-1 was found in 310 (84.5 %) of 367 samples. The most commonly used NRTI combination was TDF+3TC (60.8 %). The prevalence of HIV-1 resistance to TDF was 46.9 % and to 3TC was 86.6 %. Drugs of the NNRTI group were taken by 51.5 % of persons; EFV was included in 38.1 % of prescribed regimens and the prevalence of viral resistance to EFV was 87.9 %. Protease inhibitors were taken by 25.8 % of patients; combinations LPV+RPV (36.8 %) and ATV+RPV (43.2 %) were more frequently prescribed. The prevalence of HIV-1 resistance to LPV+RPV was 33.3 % and to ATV+RPV was 35.9 %. The most frequent resistance mutations among HIV were: to NRTIs – M184V/I (62.2 %), K65R/E (17.5 %); to NNRTIs – K103N/S (47.8 %), E138G/A/K/Q (23.7 %); to PIs – V82A/G and M46I/L (20.5 % each).

The study underscores the importance of access to HIV-1 resistance testing, since timely detection of resistant viral strains and appropriate adjustment of therapy can restore treatment effectiveness, prevent the emergence of new mutations and limit the development of cross-resistance to other ARVs.

Key Words

HIV-1, HIV infection, ART, subtypes, drug resistance mutations, HIV resistance, Altai Krai.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня одной из серьёзных проблем здравоохранения является распространение вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). По данным ЮНЭЙДС к концу 2023 года около 39 миллионов человек жили с ВИЧ, при этом 84 % из них знали свой статус, 89 % знающих о статусе получали АРТ и 93 %, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), достигли вирусной супрессии [1]. Эффективная АРТ обеспечивает улучшение качества жизни и состояния здоровья людей, живущих с ВИЧ-1 [2–5]. Однако следствием большого охвата терапией ВИЧ-инфицированных жителей может являться развитие резистентности ВИЧ-1 к препаратам АРТ. Сохраняющаяся репликация вируса на фоне приема АРТ приводит к накоплению достаточного количества критических мутаций для преодоления противовирусной активности антиретровирусных препаратов (АРВП) [6–9]. Возникновение мутантных штаммов ВИЧ-1, устойчивых к применяемым антиретровирусным препаратам, приводит к формированию резистентных форм ВИЧ-1 в организме пациента. Мутации в геноме ВИЧ-1, способные вызывать лекарственную устойчивость к препаратам, влияют на вирусологический и иммунологический ответ на АРТ и являются частой причиной неуспеха лечения [10–13]. Своевременное выявление резистентных штаммов ВИЧ-1 и коррекция терапии с учетом выявленной лекарственной устойчивости не только помогают восстановить эффективность лечения, но и позволяют предотвратить появление новых мутаций вируса и развитие перекрестной резистентности к другим АРВП [12; 13].

В Российской Федерации статистические данные по охвату антиретровирусной терапией лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), демонстрируют высокие показатели в достижении целей 95-95-95. Несмотря на усилия по расширению доступа к тестированию и лечению, продолжается ежегодная регистрация новых случаев ВИЧ-инфекции и актуальной остаётся проблема формирования резистентности ВИЧ-1.

По данным исследований, выполняемых в отдельных регионах страны, устойчивость ВИЧ-1 к лекарственным препаратам в Российской Федерации колеблется от 4,5 % до 19,3 % среди пациентов, ранее не имевших опыта терапии [14–16], и достигает значения 80–96 % среди лиц, у которых антиретро-вирусная терапия оказалась неэффективной [11; 13; 17–20]. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в I полугодии 2023 г. составил 20,4 на 100 тыс. населения, увеличившись на 2,3 % по сравнению с аналогичным значением 2022 г. Показатель заболеваемости, превышающий среднероссийское значение в I полугодии 2023 г. имели 33 субъекта Российской Федерации. Высокие показатели заболеваемости выявлены в следующих регионах: в Красноярском крае (44,0), Алтайском крае (42,8) и в областях – Кемеровская (40,5), Курганская (37,3), Тюменская (36,5), Новосибирская (35,6) [21–22]. В 2023 году в Алтайском крае (АК) лабораторными исследованиями на ВИЧ-инфекцию было охвачено 32,2 % жителей (в 2021 году – 27,1 %). По данным формы № 2 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2023 год в АК поставлено на диспансерный учёт 1529 лиц с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция». Согласно данным, представленным на сайте Алтайского краевого центра

СПИД, на 01.01.2024 г. охват антиретровирусной терапией (АРТ) составил 90,5 % от числа лиц, состоящих на диспансерном учете [23]. Несмотря на высокие показатели охвата терапией лиц, живущих с ВИЧ, АК имеет один из самых высоких значений заболеваемости среди субъектов Российской Федерации, поэтому мониторинг развития лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в случаях неэффективности АРТ инфицированных ВИЧ жителей АК является крайне востребованным.

Цель исследования – провести анализ развития резистентности ВИЧ-1 в ответ на антиретровирусную терапию у ВИЧ-инфицированных пациентов Алтайского края, имеющих вирусологическую неэффективность лечения, и оценить генетическое разнообразие ВИЧ-1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было вовлечено 367 ВИЧ-инфицированных жителей Алтайского края, состоящих на учете в КГБУЗ «Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Исследование было одобрено комитетом по этике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (протокол № 2 от 27 января 2021 г.).

Забор крови пациентов осуществлялся с февраля 2021 г. по май 2023 г. Все пациенты, сдавшие кровь на исследование, получали антиретровирусную терапию (АРТ), находились на различных стадиях ВИЧ-инфекции и имели в анамнезе вирусологическую неэффективность АРТ. Эпидемиологические и клинические данные пациентов были собраны квалифицированным медицинским персоналом с последующей деидентификацией для удаления личной информации. Приверженность пациентов к АРТ анализировалась ретроспективно с использованием медицинских записей и данных, собранных медицинскими работниками со слов самих пациентами. Высокий уровень приверженности присваивался, если все необходимые дозы АРТ были приняты вовремя; если пациент сообщал о спорадических пропусках доз, уровень приверженности присваивался как средний, а если перерыв между дозами лечения составлял семь дней и более, уровень приверженности присваивался как низкий. Оценка приверженности в категории «Дети» основывалась на заполнении анкет родителями/опекунами.

Материалом для исследования резистентности ВИЧ-1 была плазма крови. Экстракцию нуклеиновых кислот (НК) проводили набором РибоПреп–100 (Амплисенс, Россия), реакцию обратной транскрипции (ОТ) – с использованием готового набора для проведения ОТ (ВекторБест, Россия), стадии 1 и 2 ПЦР – при помощи набора МастерМикс HS-Taq ПЦР (Biolabmix, Россия). Секвенирование амплифицированных фрагментов ДНК осуществляли с использованием набора реагентов «BigDye Terminator™ v 3.1» на автоматическом секвенаторе «ABI Prism 3130» (Applied Biosystems, США). Для всех образцов ВИЧ-1 был расшифрован фрагмент гена *pol* размером 1300 п.н., включающий области протеазы и обратной транскриптазы вируса.

Филогенетический анализ методом Maximum Likelihood выполнен с помощью «Mega», версия 10 (<https://www.megasoftware.net>). Выравнивание вирусных последовательностей осуществлено с помощью алгоритма Mafft с настройками по умолчанию. Структуры вирусной

рекомбинации были идентифицированы на основе данных анализов RIP и jvHMM. В качестве референс-последовательностей использовали ранее охарактеризованные последовательности субтипов и групп ВИЧ-1 из международной базы данных (GenBank) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>).

С использованием Стэнфордской базы данных (<https://hivdb.stanford.edu>) для последовательностей ВИЧ-1 проведен анализ наличия мутаций резистентности вируса к ингибиторам протеазы (ИП), нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидными ингибиторам обратной транскриптазы вируса (ННИОТ).

Обработка результатов проводилась с помощью Excel, RStudio (<https://www.r-project.org>).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовано 367 образцов ВИЧ-1, выделенных от пациентов с регистрируемой неэффективностью терапии в период с февраля 2021 г. по май 2023 г. Анализируемая выборка пациентов характеризовалась примерно равным соотношением мужчин и женщин – 198 (53,9 %) и 169 (46,0 %) соответственно. Средний возраст составил 35 лет (от 5 месяцев до 65 лет). При этом основная доля лиц (70,5 %) относилась к возрастной группе от 30 до 50 лет, то есть активного трудоспособного и репродуктивного возраста. В Алтайском крае, как и в России в целом, изменилось не только количество ВИЧ-позитивных лиц, но и «портрет» человека, живущего с ВИЧ. Увеличение возраста среднестатистического пациента привело к тому, что в группу риска попадают люди экономического и репродуктивно активного возраста [24–28].

Преобладающим путем заражения ВИЧ-1 в данной выборке являлся половой – 195 случаев, причем 5 из них пришлось на МСМ. 114 человек сообщили об употреблении инъекционных наркотиков (ЛУИН), и 58 – инфицированы перинатально. При анализе выборки пациентов установлено, что давность диагноза ВИЧ-инфекция варьировала от 1 до 23 лет (среднее значение 8 лет). Средний уровень ВН составил $3,3 \times 10^5$ копий/мл (ДИ95 $1,4 \times 10^5$ – $5,1 \times 10^5$), а концентрация клеток CD4 – 361 клетка/мкл (ДИ95 322,5 – 399,5). Большая часть пациентов находилась на поздних стадиях болезни – 4А, Б, В (65,9 %). Длительность приема АРТ варьировала от 5 месяцев до 27 лет (среднее значение 4,3 года).

Отличительной чертой ВИЧ-1 является его значительная генетическая вариабельность. На текущий момент времени основная доля (более 90 %) новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией обусловлена ВИЧ-1, относящимися к группе М. Эта группа включает в себя десять подтипов (от А до D, а также F–H, J–L) и разнообразные рекомбинантные варианты вируса, как циркулирующие, так и уникальные (CRFs и URFs) [29]. На сегодняшний день идентифицировано свыше 173 различных типов CRFs ВИЧ-1 [31]. С 2005 г. в разных регионах страны увеличивается распространение новых рекомбинантных форм ВИЧ-1 [14; 15; 31–35]. Но несмотря на это субтип А6 ВИЧ-1 остается доминирующим генетическим вариантом в России [36]. После 2014 года в Алтайском крае произошла смена доминирующего штамма ВИЧ-1: если в 2007 году основным был вариант А6 ВИЧ-1, после 2020 года, согласно литературным данным, 61 % всех выявляемых форм относятся к CRF63_02A6 ВИЧ-1 [25; 26].

Филогенетический анализ исследованных нами ВИЧ-1 выявил следующее распределение геновариантов: CRF63_02A6 – 52,0 % случаев, субтип А6 – 42,5 %, URF A_63_02A ВИЧ-1 – 3,8 %, CRF 02_AG ВИЧ-1 – 1,0 % и субтип В – в 0,5 %. АК не отличается высоким генетическим разнообразием ВИЧ-1. Рекомбинантная форма CRF63_02A6 после 2010-х является типичной для Сибири, где до 2009 года был один доминирующий субтип – А6 ВИЧ-1 [32].

Новообразованные рекомбинантные формы URF ВИЧ-1 составили незначительную долю – всего 14 (3,8 %) случаев. Среди лиц, у которых выделены URF ВИЧ-1, 7 пациентов были инфицированы гетеросексуальным путем, один ребенок – вертикальным, 6 человек относились к группе ЛУИН. Рекомбинантный анализ, выполненный для найденных URF, доказал, что все данные ВИЧ-1 являются различными URF A6/63_02A6, то есть произошли в результате отдельных рекомбинационных событий между CRF63_02A6 и А6 ВИЧ-1. В исследовании 82 вариантов ВИЧ-1, выполненном ранее в АК, были получены аналогичные данные по регистрации уникальных рекомбинантных ВИЧ, что указывает на продолжающую практику повторного заражения ВИЧ жителями края [26].

Так как в исследование были вовлечены разные лица, инфицированные в АК на протяжении длительного промежутка времени, был проведен анализ выявления геновариантов ВИЧ-1 с учетом пути заражения в зависимости от даты постановки пациентом на учет в Алтайском центре СПИДа (рис. 1). Анализ показал, что до 2015 года CRF63_02A6 ВИЧ-1 распространялся преимущественно в среде потребителей инъекционных наркотиков (ЛУИН), в то время как для А6 ВИЧ-1 этот путь оставался доминирующим до 2005 года. Переход на преобладание полового пути передачи наблюдается для обоих геновариантов, однако для А6 ВИЧ-1 он начался до 2010-х, а для CRF63_02A6 ВИЧ-1 – после 2015 года. Наши данные согласуются с результатами других исследований, подтверждая тенденцию смены преобладающих путей передачи ВИЧ-1 [25–27]. Изменение «портрета» пациента, живущего с ВИЧ, тесно связано со сменой путей передачи вируса. Сегодня доминирующим способом распространения как для CRF63_02A6, так и для субтипа А6 ВИЧ-1 является инфицирование жителей края при половых контактах.

Все пациенты, вовлеченные в исследование, принимали текущие схемы АРТ в течение минимум 5 месяцев (табл. 1). Наиболее часто в АРТ использовались схемы с содержанием препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 (НИОТ, принимали 364 пациента), из НИОТ комбинация тенофовира (TDF) и ламивудина (3ТС) назначалась в 60,8 % (223 из 367) случаев. Вторая по частоте назначения была комбинация препаратов абакавир (ABC) и 3ТС, встретилась в 10,9 % (40 из 367) случаев, остальные варианты назначения лекарств не достигали 10 %.

Препараты из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса (ННИОТ) принимали 51,5 % (189 из 367) пациентов, наиболее часто встречался препарат эфавиренз (EFV), назначаемый в 38,1 % (140 из 367) случаев. Самыми часто назначаемыми препаратами среди 25,8 % (95 из 367) пациентов, принимающих ИП, стали комбинации из атазанавира с ритонавиром (ATV+RTV) – 11,2 % (41 из 367) и лопинавира с ритонавиром (LPV+RTV) – 9,5 % (35 из 367).

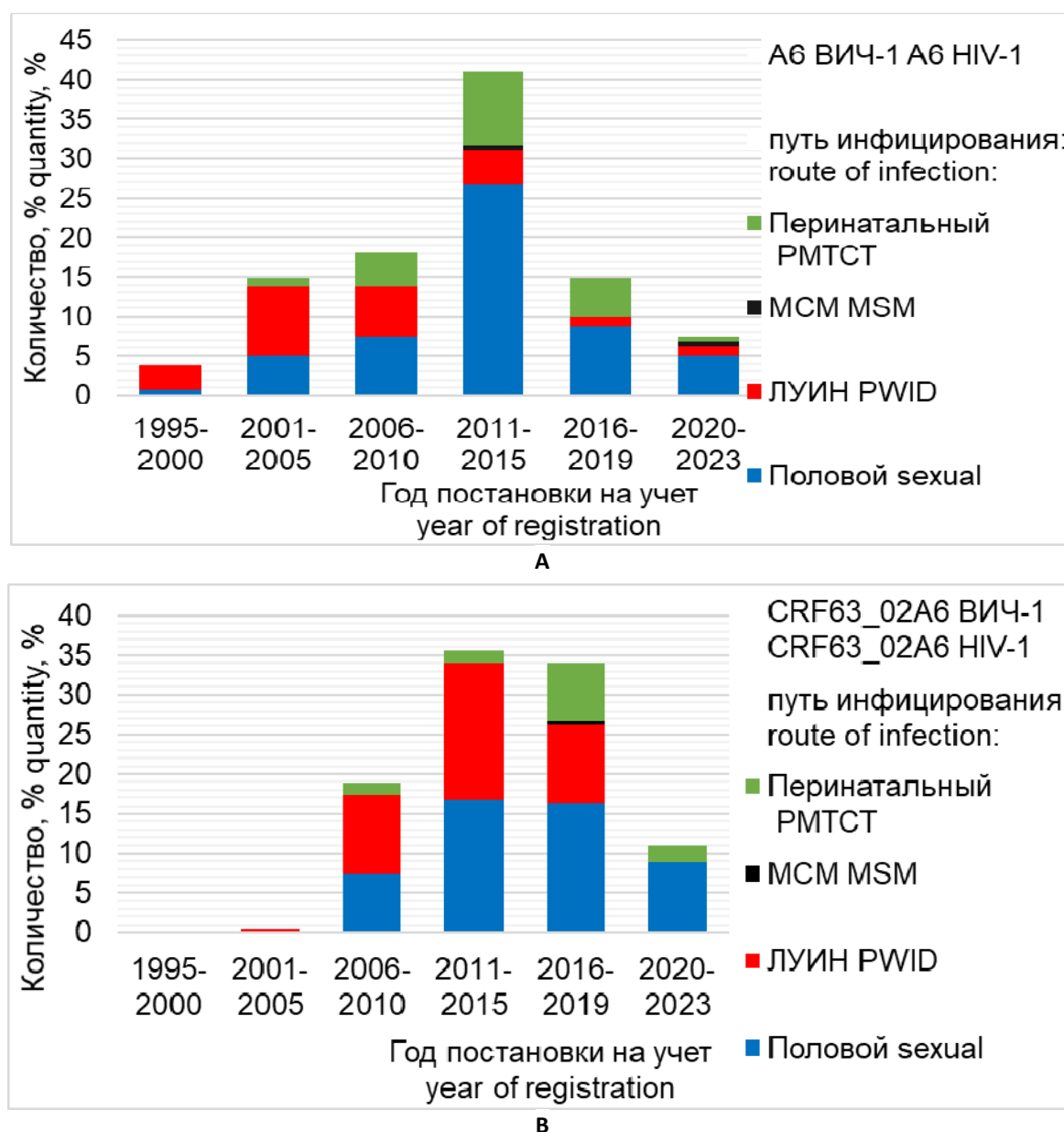


Рисунок 1. Выявление генетических вариантов А – А6 (n = 156) и В – CRF63_02A6 (n = 191) ВИЧ-1 у инфицированных жителей края с учетом года их постановки на диспансерный учет в центре СПИДа и в зависимости от пути их заражения.

Сокращения: ЛУИН – Лица, употребляющие инъекционные наркотики;

MCM – мужчины, практикующие секс с мужчинами

Figure 1. Distribution of HIV-1 A6 (n = 156) and CRF63_02A6 (n = 191) genetic variants by year of registration at the AIDS centre, depending on the route of infection.

Abbreviations: PWID – people who inject drugs; MSM – men who have sex with men,

PMTCT: perinatal mother-to-child transmission

Для 367 образцов были расшифрованы нуклеотидные последовательности области гена *pol* ВИЧ-1, кодирующего протеазу и обратную транскриптазу вируса. Проведен анализ наличия мутаций лекарственной устойчивости (ЛУ) вируса. Для пациентов, имеющих ВИЧ-1 с мутациями резистентности, выполнен анализ уровня чувствительности к АРВП.

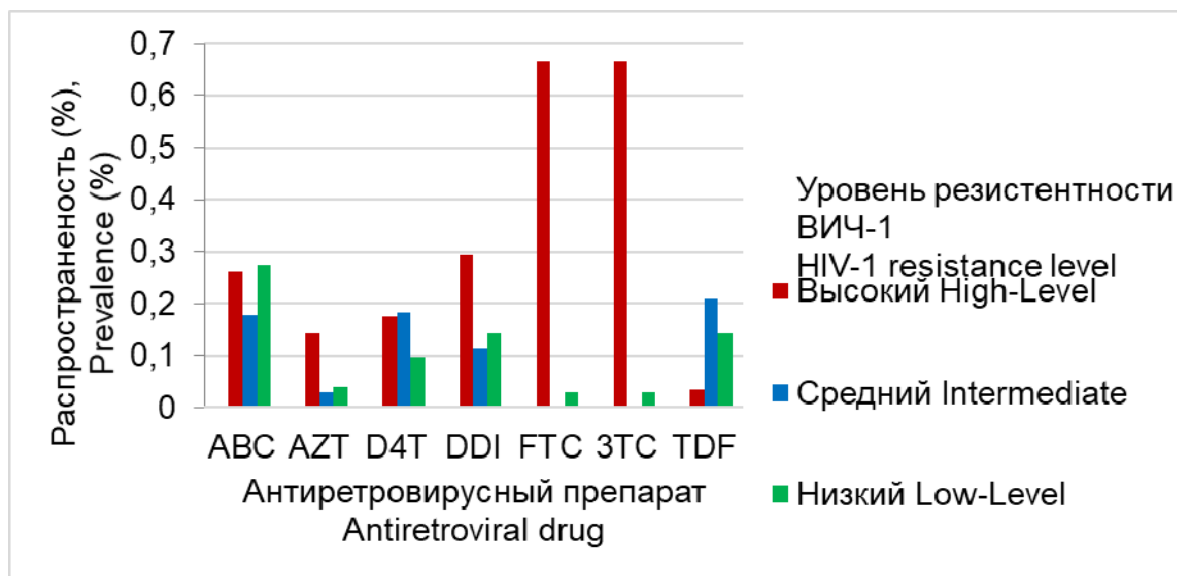
В исследуемой выборке ВИЧ-1 с наибольшей частотой встречались следующие мутации лекарственной устойчивости к НИОТ (рис. 2): M184V/I (в 62,2 % случаев), K65R/E (17,5 %), S68N/G (17,1 %), K219Q/E/R/N (16,0 %) и замены T215Y/F/S/N/I/A, K70T/E/R/N/G/Q по 15,6 % случаев.

Обобщение данных выявило, что резистентность высокого уровня ВИЧ-1 к препаратам группы НИОТ развивается чаще к FTC, 3TC (66,5 %), DDI (29,5%) и ABC (26,2 %). Для TDF, одного из наиболее часто назначаемых препаратов (68,1 %), распространенность резистентности высокого уровня составила 3,3 %, среднего уровня – 20,7 %. Важно отметить, что препараты DDI и D4T не принимал ни один пациент, а выявленная устойчивость к ним (67,4 % и 55,8 % соответственно) обусловлена развитием перекрестной резистентности в ходе приема других препаратов класса НИОТ.

Таблица 1. Использование препаратов разных классов ингибиторов ВИЧ-1 в схемах АРТ в исследованной выборке пациентов

Table 1. The usage of different HIV-1 drug classes among prescribed ART regimens

НИОТ NRTI (n = 364)	Абс.Аб s	%	ННИОТ NNRTI (n = 189)	Абс.Аб s	%	ИП PI (n = 95)	Абс.Аб s	%
3TC	343	94,2	EFV	140	74,0	ATV RTV	41	43,1
TDF	233	64,0	ETR	15	7,9	LPV RTV	35	36,8
ABC	50	13,7	ESV	14	7,4	DRV RTV	17	17,8
F-AZT	23	6,3	RPV	12	6,3	FPV RTV	2	2,1
AZT	56	15,4	NVR	8	4,2			
FTC	11	3,0						



A



B

Рисунок 2. А – Распределение прогнозируемого уровня лекарственной чувствительности ВИЧ-1 к препаратам класса НИОТ. В – Выявленные мутации резистентности ВИЧ-1 к НИОТ. Распространенность мутаций рассчитана среди 275 пациентов с обнаруженными мутациями резистентности вируса

Сокращения: НИОТ: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ABC: абакавир; AZT: зидовудин; D4T: ставудин; DDI: диданозин; FTC: эмтрицитабин; 3TC: ламивудин; TDF: тенофовир

Figure 2. A – Distribution of predicted HIV-1 drug susceptibility to NRTIs. B – Detected secondary HIV-1 resistance mutations to NRTIs. Prevalence calculated among 275 patients with detected viral resistance mutations
Abbreviations: NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; ABC: abacavir; AZT: zidovudine; D4T: stavudine; DDI: didanosine; FTC: emtricitabine; 3TC: lamivudine; TDF: tenofovir

Среди 367 образцов ВИЧ-1 резистентность к ННИОТ обнаружена у 224 (61,0 %) (рис. 3). Встретились следующие мутации устойчивости ВИЧ-1: K103N (47,8 %); E138G/A/K/Q (23,7 %); G190S/A/C/E (19,6 %); Y181C/S (19,2 %); K101E/P/H (17,4 %); P225H (15,6 %). Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 высокого уровня к EFV выявлена у 76,3 % пациентов, для NVP и RPV данный показатель составил 85,3 % и 38,8 % соответственно. Эфавиренз – самый назначаемый препарат в группе ННИОТ (38,1 %), а невирапин и рилпивирин, напротив, встречаются в схемах реже

(2,1 и 3,2 %), что говорит о развитии к ним перекрестной резистентности. Препарат ESV принимали 14 (3,8 %) пациентов, выявляемость мутаций резистентности ВИЧ-1 к нему составила 6,2 %. Для формирования ЛУ вируса к NVP достаточно возникновения 1 мутации, данный препарат обладает низким генетическим барьером [37]. Описанный нами спектр наиболее распространенных мутаций развивающейся резистентности ВИЧ-1 у жителей АК с неэффективностью лечения совпадает с данными по выявляемому спектру мутаций первичной резистентности ВИЧ-1 в АК [25].

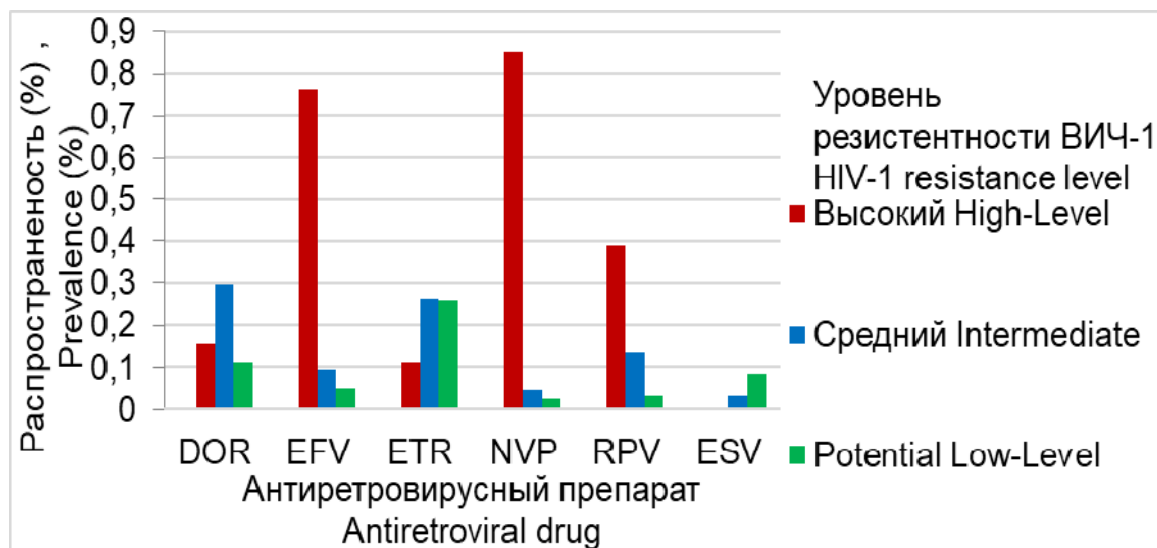


Рисунок 3. А – Распределение прогнозируемого уровня лекарственной чувствительности ВИЧ-1 к препаратам класса ННИОТ. В – Выявленные мутации резистентности ВИЧ-1 к ННИОТ. Распространенность рассчитана среди 224 пациентов с обнаруженными мутациями резистентности вируса

Сокращения: ННИОТ: ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; DOR: доравирин; EFV: эфавиренз; ETR: этравирин; NVP: невирапин; RPV: рилпивирин; ESV: элсульфавирин

Figure 3. A – Distribution of predicted HIV-1 drug susceptibility to NNRTIs. B – Detected secondary HIV-1 resistance mutations to NNRTIs. Prevalence was calculated among 224 patients with detected resistance mutations

Abbreviations: NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; DOR: doravirine; EFV: efavirenz; ETR: etravirine; NVP: nevirapine; RPV: rilpivirine; ESV: elvitegravir

Анализ мутаций, обуславливающих устойчивость ВИЧ-1 к ИП, показал следующее распределение (рис. 4): мутации V82A/G и M46I/L встречались в 20,5 % случаев каждая, T74P – в 17,5 % случаев, а I50V, Q58E и G73S/D – в 15,4 % случаев. В исследуемой группе устойчивость к NFV найдена в 79,5 % случаев среди обнаруженных резистентных к ИП ВИЧ-1, общая резистентность к SQV/r составила 48,7 % случаев, к IDV/r – 46,2 %, ATV/r – 35,9 %, FPV/r – 30,8 %. Из 95 (25,8 %) пациентов, принимающих препараты класса ИП, резистентность ВИЧ-1 наблюдалась у 39 (41,0 %) пациентов. У 5 пациентов ВИЧ-1 имел ЛУ к ИП при отсутствии их в текущей схеме: одна женщина заразилась половым путем (ИБ+ в 2001 г.), находится на терапии 10 лет при высокой приверженности и имеет мутацию V82A (низкий уровень резистентности к ATV/r и средний к – LPV/r); три пациента мужского пола (потребители инъекционных наркотиков (ПИН), ИБ поставлен в 2007–2010 гг., находятся на терапии 8–10 лет при

средней приверженности к АРТ) имели ВИЧ с мутациями, значительно влияющими на чувствительность к ИП. Пятый случай – ребенок, заразившийся перинатально, имел низкую приверженность, ранее принимал FPV+RTV+3TC+RAL, после неуспеха терапии переведен на F–AZT+3TC+RAL, после замены АРТ у вируса обнаружены мутации резистентности к ИП – G73S, I54V.

Суммарно у 310 (84,5 %) образцов ВИЧ-1 обнаружены мутации, связанные с развитием ЛУ. Наиболее часто встречались мутации, одновременно затрагивающие препараты групп НИОТ и ННИОТ, на втором месте – мутации, приводящие к устойчивости только к классу НИОТ.

Доля пациентов, у которых снижена чувствительность вируса к остальным классам препаратов, не превышала 10 %. Частота выявленной резистентности ВИЧ-1 к классам АРВП представлена в таблице 2.

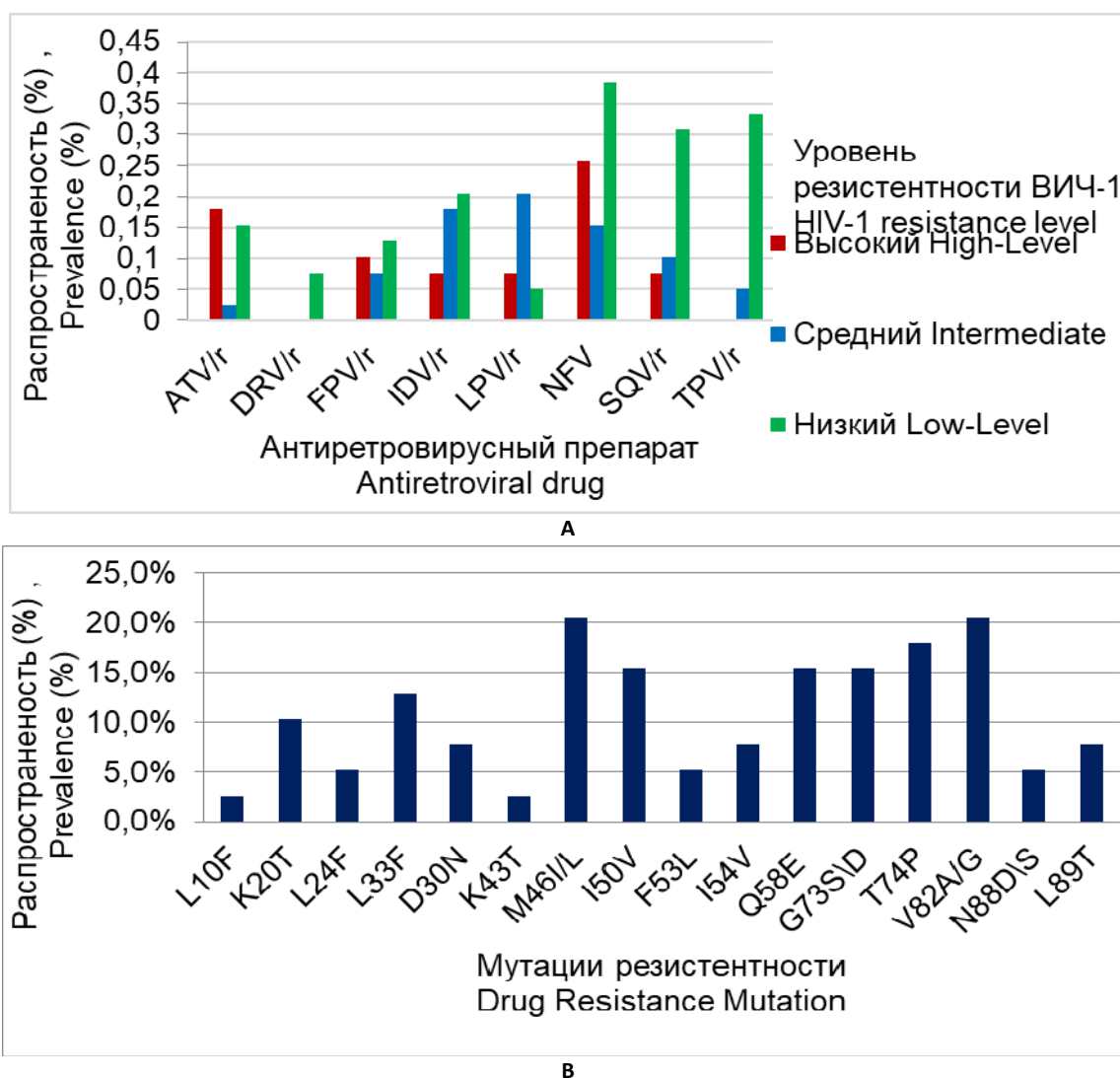


Рисунок 4. А – Распределение прогнозируемого уровня лекарственной чувствительности ВИЧ-1 к препаратам класса ИП. **В** – Выявленные мутации резистентности ВИЧ-1 к ИП. Распространенность рассчитана среди 39 пациентов с обнаруженными мутациями резистентности вируса

Сокращения: ATV: атазанавир; DRV: дарунавир; LPV: лопинавир; RTV: ритонавир; SQV: сакинавир; TPV: типранавир; FPV: фосампренавир; NFV: нелфинавир; IDV: индинавир

Figure 4. А – Distribution of predicted HIV-1 drug susceptibility to PI drugs. **В** – Identified secondary HIV-1

resistance mutations to PIs. Prevalence was calculated among 39 patients with detected viral resistance mutations

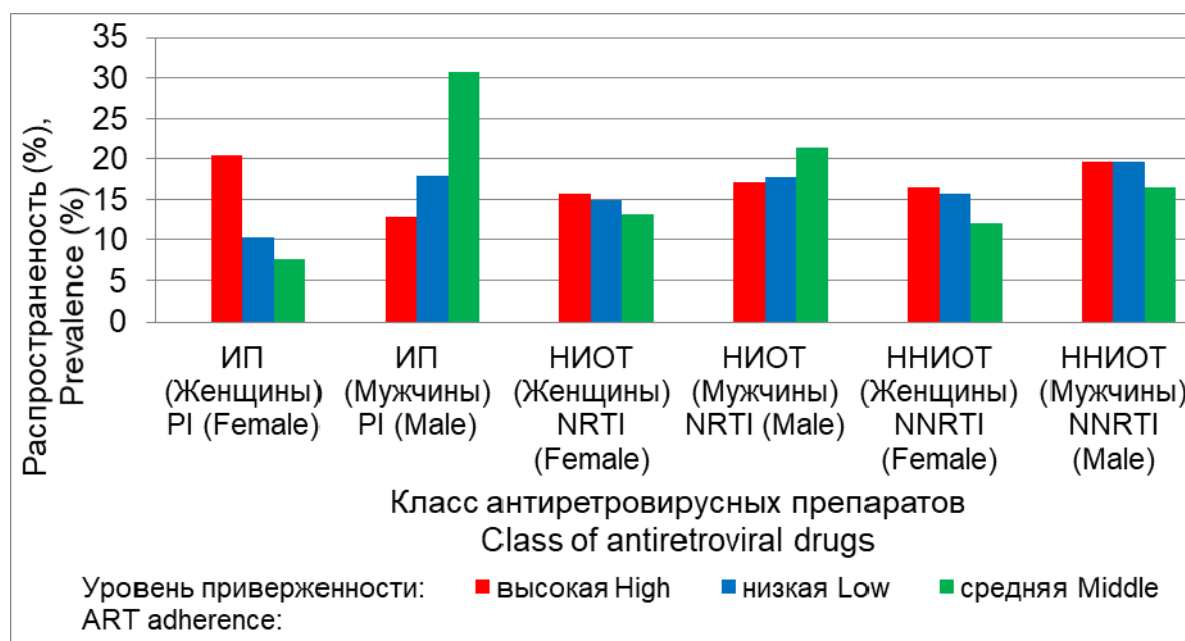
Abbreviations: PI: proteaseinhibitor; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; LPV: lopinavir; RTV: Ritonavir; SQV: saquinavir; TPV: tipranavir; FPV: fosamprenavir; NFV: nelfinavir; IDV: indinavir

Таблица 2. Частота выявленных мутаций ЛУ ВИЧ-1 к конкретному классу ингибиторов вируса или к их комбинации**Table 2.** Frequency of drug resistance mutations to a specific ARV drug or combination of drugs

Классы АРВ-препаратов Classes of ARV drugs	Количество зарегистрированных резистентных вариантов ВИЧ-1 (N=340) The number of registered resistant variants of HIV-1 (N=340)	
	Абс. / Abs.	%
ИП + НИОТ + ННИОТ PI + NRTI + NNRTI	23	7,4
НИОТ + ННИОТ NRTI + NNRTI	171	55,2
НИОТ + ИП NRTI + PI	11	3,5
ННИОТ + ИП NNRTI + PI	-	-
НИОТ NRTI	70	22,6
ННИОТ NNRTI	30	9,7
ИП PI	5	1,6

Зависимости между количеством применяемых схем терапии пациентом и количеством мутаций резистентности выделенного у пациента ВИЧ найдено не было. Было предположено, что развитие резистентности вируса к препаратам терапии связано в первую очередь с неоптимальной приверженностью

ВИЧ-инфицированных лиц. Выполненный анализ встречаемости резистентных ВИЧ-1 между мужчинами и женщинами в категориях с высокой и низкой приверженностью не обнаружил статистически значимой связи (рис. 5).

**Рисунок 5.** Выявление резистентных ВИЧ-1 среди мужчин и женщин с разными уровнями приверженности лечению с учетом развившейся резистентности вируса к классу ингибиторов (ИП n = 39, НИОТ n = 275, ННИОТ n = 224)

Аббревиатуры: ИП – ингибиторы протеазы; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Figure 5. Distribution of resistant HIV-1 depending on the level of patient adherence by ARV groups (PI n = 39, NRTI n = 275, NNRTI n = 224) among men and women

Abbreviations: PI – protease inhibitors; NRTI – nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTI – non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

Во всех трех группах пациентов, сформированных по уровню приверженности лечению, количество случаев выявляемой резистентности вируса к препаратам было незначимо выше среди мужчин (ИП $p = 0,31$; НИОТ $p = 0,11$; ННИОТ $p = 0,37$). Между лицами,

инфицированными разными путями, также не было значимых различий по регистрации случаев резистентных ВИЧ ($p = 0,24$). Возможно, для оценки реального уровня приверженности пациентов АРТ необходимо включить дополнительные критерии. Это

подчеркивает важность комплексного подхода в работе с пациентами по повышению мотивации и соблюдению режима приема лекарств.

Проведенное исследование резистентности ВИЧ-1 позволило специалистам Алтайского краевого центра скорректировать пациентам схемы АРТ в соответствии с выявленной ЛУ вируса. В результате для 64 % пациентов удалось добиться успеха терапии. Для 9 пациентов (2,4 %) смена терапии не привела к подавлению вирусной нагрузки. У 51,3 % пациентов из этой группы наблюдалась низкая приверженность к лечению. К сожалению, в ходе исследования 22 человека (5,9 %) прекратили посещение врача, 44 (11,9 %) пациента умерло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненный анализ развития резистентности ВИЧ-1 среди жителей АК с неэффективностью АРТ зарегистрировал возникновение мутаций, связанных с резистентностью ВИЧ-1, в 84,5 % случаев, что указывает на корректное назначение пациентам анализа резистентности ВИЧ-1 и высокую частоту развития ЛУ вируса среди пациентов с неудачей терапии. Резистентность ВИЧ-1 выявлена среди жителей разного социально статуса, относящихся к разным ключевым группам, имеющих разную степень приверженности лечению.

Высокая распространенность лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в анализируемой выборке свидетельствует о важности доступности выполнения теста на наличие мутаций резистентности ВИЧ-1 для лиц, столкнувшихся с вирусологической неудачей на фоне приема АРТ. Развитие резистентности ВИЧ-1 является комплексной и очень серьезной проблемой, требующей всё большего внимания, в связи с развитием высокого уровня перекрестной резистентности вируса к препаратам – ингибиторам одного класса, что может значительно сократить перечень эффективных схем АРТ. Своевременное выявление мутаций резистентности вируса и корректировка схем АРТ позволяют сохранить эффективность лечения, предотвратить формирование и закрепление мутаций резистентности вируса, распространение штаммов ВИЧ-1 с ЛУ к препаратам.

БЛАГОДАРНОСТЬ

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

ACKNOWLEDGMENT

The work was carried out within the framework of the Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology of Rospotrebnadzor.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. UNHCR (2024) Global AIDS Update 2024. Geneva. URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения: 10.07.2025)
2. Garland J.M., Mayan H., Kantor R. Treatment of Advanced HIV in the Modern Era // *Drugs*. 2025. V. 85. N 7. P. 883–909. <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02181-1>
3. Соколова Е.В., Ладная Н.Н., Покровский В.В. и др. Влияние антиретровирусной терапии на развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации //

- Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2023. Т. 13. N 3. С. 20–26. <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.3.20-6>
4. Rodríguez-Galet A., Ventosa-Cubillo J., Bendomo V., Eyene M., Mikue-Owono T., Nzang J., Ncogo P., Gonzalez-Alba J.M., Benito A., Holguín Á. High Drug Resistance Levels Compromise the Control of HIV Infection in Pediatric and Adult Populations in Bata, Equatorial Guinea // *Viruses*. 2022. V. 15. N 1. P. 27. <https://doi.org/10.3390/v15010027>
 5. World Health Organization. HIV drug resistance: brief report 2024. Geneva, 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319> (accessed 31.07.2025)
 6. Ожмерова Е.Н., Бобкова М.П. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // *Вопросы вирусологии*. 2022. Т. 67. N 3. С. 193–205. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>
 7. Бобкова М.П. Лекарственная устойчивость ВИЧ. Москва: Человек, 2014. 288 с.
 8. Boffito M., Waters L., Cahn P., Paredes R., Koteff J., Van Wyk J., Vincent T., Demarest J., Adkison K., Quercia R. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020. V. 36. N 1. P. 13–18. <https://doi.org/10.1089/AID.2019.0171>
 9. Pang X., Lu H., He Q., Tang K., Ma J., Chen S., Huang J., Fang N., Xie H., Lan G., Liang S. Emergence of HIV-1 drug resistance mutations among children and adolescents undergoing prolonged antiretroviral therapy in Guangxi // *J Glob Antimicrob Resist*. 2024. V. 37. P. 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.03.013>
 10. Sivay M.V., Maksimenko L.V., Nalimova T.M., Nefedova A.A., Osipova I.P., Krikliyaya N.P., Gashnikova M.P., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Kapustin D.V., Pozdnyakova L.L., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yaschenko S.V., Nazarova O.I., Shevchenko V.V., Ilyina E.A., Novikova O.A., Agafonov A.P., Gashnikova N.M. HIV drug resistance among patients experiencing antiretroviral therapy failure in Russia, 2019–2021 // *Int J Antimicrob Agents*. 2024. V. 63. N 2. Article ID: 107074. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107074>
 11. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.) // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021. Т. 11. N 3. С. 53–62. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62>
 12. Ankunda C., Emunyu J., Namasambi S., Sserunjogi C., Kyomuhangi B., Mumbere I., Nakawezi J. Prevalence of drug resistance mutations and their association with time to virological failure in people living with HIV in Uganda // *BMC Infect Dis*. 2025. V. 25. N 1. Article ID: 1241. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11607-w>
 13. Alonso S., Salazar E., Gálvez N., Navas J., Quintana C., Orózco N., Prieto L., Navarro M.L., Guillén S., Gómez-Alba J.M., Medina-Sánchez C., Juárez J., Holguín A. Prevalence of acquired resistance to antiretrovirals in children and adolescents living with HIV under clinical follow-up at the Roosevelt Hospital in Guatemala // *J Infect Public Health*. 2025. V. 18. N 9. Article ID: 102827. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102827>
 14. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., Murzakova A., Lapovok I., Saleeva D., Lадная N., Gadirova A., Ibrahimova S., Safarova A., et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries // *PLoS ONE*. 2022. V. 17. N 1. Article ID: e0257731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257731>

15. Antonova A., Kazennova E., Lebedev A., Ozhmegova E., Kuznetsova A., Tumanov A., Bobkova M. Recombinant Forms of HIV-1 in the Last Decade of the Epidemic in the Russian Federation // *Viruses*. 2023. V. 15. N 12. Article ID: 2312. <https://doi.org/10.3390/v15122312>
16. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Лопатухин А.Э., Мурзакова А.В., Лаповок И.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Уровень и структура лекарственной устойчивости ВИЧ-1 среди пациентов без опыта приема антиретровирусных препаратов с момента начала применения антиретровирусной терапии в Российской Федерации // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. Т. 11. N 2. С. 75–83. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>
17. Brizzi M.B., Cable T.L., Patel D.C., Williams K., Adjei Z., Fichtenbaum C.J. Heavily treatment-experienced patients with HIV: are new mechanisms of action enough? // *J Int Med Res*. 2024. V. 52. N 12. Article ID: 3000605241301883. <https://doi.org/10.1177/03000605241301883>
18. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Семенова Д.А., Давыденко В.С., Тотолян А.А. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т. 99. N 1. С. 28–37. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-216>
19. Питерский М.В., Гусев А.Г., Ходаков О.А., Захарова Ю.А., Семенов А.В. Разнообразие субтипов, филогенетический анализ и изучение лекарственной устойчивости штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в Уральском федеральном округе // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022. Т. 99. N 1. С. 38–53. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-178>
20. Kapustin D.V., Nalimova T.M., Ekushov V.E., Krikivaya N.P., Halikov M.R., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Demchenko S.V., Pozdnyakova L.L., Sivay M.V., Totmenin A.V., Gashnikova M.P., Gotfrid L.G., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Patterns of HIV-1 drug resistance among HIV-infected patients receiving first-line antiretroviral therapy in Novosibirsk Region, Russia // *J Glob Antimicrob Resist*. 2023. V. 35. P. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.07.013>
21. Специализированный научно-исследовательский отдел по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2023 г. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://hivub.ru/wp-content/uploads/2024/04/vich2023.pdf> (дата обращения 20.12.2024).
22. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом // *ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ Информационный бюллетень* N 48. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf> (дата обращения 20.05.2024)
23. Щевченко В.В. Статистика заболевания ВИЧ-инфекцией на территории Алтайского края. URL: <https://altaids22.ru/spetsialistam/statistika/> (дата обращения: 15.02.2025)
24. Поляков А.Н., Полякова А.В., Сафьянова Т.В. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией на территории Алтайского края в 2006–2014 гг. // *Бюллетень медицинской науки*. 2016. Т. 1. N 5. P. 12–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-vich-infektsiy-na-territorii-altayskogo-kрая-v-2006-2014-gg> (дата обращения: 15.07.2025)
25. Лукьяненко Н.В. и др. Анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Алтайском крае в 2022 г. // *Якутский медицинский журнал*. 2025. N 4. С. 80–84.
26. Казеннова Е.В., Антонова А.А., Ожмегова Е.Н., Демьяненко Э.Р., Минакова М.В., Белоусова О.В., Громов К.Б., Бобкова М.Р. Генетический анализ ВИЧ-1 в Алтайском крае: дальнейшее распространение варианта CRF63_02A1 по территории Западной Сибири // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12. N 1. С. 47–57. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-47-57>
27. Решетников А.В., Павлов С.В. Современный социальный портрет ВИЧ-инфицированного россиянина // *Иммунология*. 2018. Т. 39. N 2–3. С. 100–107. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-100-107>
28. Загдын З.М., Кобесов Н.В., Денюшенков В.Л., Стерликов С.А. Глобальное бремя ВИЧ/СПИД в аспекте общественного здоровья в России: DALY, вызванные ВИЧ-инфекцией. Часть 2. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2025. Т. 17. N 2. С. 32–43. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-32-43>
29. Yamaguchi J. et al. Brief report: complete genome sequence of CG-0018a-01 establishes HIV-1 subtype L. // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2020. V. 83. N 3. P. 319–322. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002246>
30. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide // *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2019. V. 14. N 3. P. 153–160. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000534>
31. Ekushov V.E., Halikov M.R., Totmenin A.V., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Murzin A.I., Pavlova M.N., Troianova A.M., Adusheva T.P., Beniova S.N. et al. Characterization of a New HIV-1 Second-Generation Circulating Recombinant Form CRF173_63A6 in the Jewish Autonomous Region of Russia // *Pathogens*. 2025. V. 14. no. 9. Article id: 836. <https://doi.org/10.3390/pathogens14090836>
32. Sivay M.V., Maksimenko L.V., Osipova I.P., Nefedova A.A., Gashnikova M.P., Zyryanova D.P., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Nalimova T.M., Ivlev V.V., Kapustin D.V., Pozdnyakova L.L., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yashchenko S.V., Nazarova O.I., Chernov A.S., Ismailova T.N., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 CRF63_02A6 sub-epidemic // *Front Microbiol*. 2022. V. 31. N 13. Article id: 946787. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.946787>
33. Halikov M.R., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Beniova S.N. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form CRF157_A6C in Primorsky Territory, Russia // *Journal of Infection*. 2024. V. 88. N 2. P. 180–182.
34. Maksimenko L.V., Sivay M.V., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Totmenin A.V., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yashchenko S.V., Agafonov A.P., Gashnikova N.M. Expanding HIV-1 diversity in Russia: Novel circulating recombinant form between subtypes A6 and B (CRF147_A6B) // *J Infect*. 2024. V. 89. N 5. Article ID: 106308. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106308>
35. Халиков М.Р., Екушов В.Е., Тотменин А.В., Готфрид Л.Г., Скляр Л.Ф., Соловьева Н.П., Сердцева Е.Н., Шпортова М.И., Мартыненко Ж.А., Бениова С.Н., Ермолицкая С.А., Горелова И.С., Гашникова Н.М. Вклад рекомбинационной изменчивости ВИЧ в формирование популяции ВИЧ-1, циркулирующих в Приморском крае // *Юг России:*

экология, развитие. 2023. Т. 18. N 4. С. 125–133.

<https://doi.org/10.18470/1992-1098-2023-4-125-133>

36. Lebedev A. et al. The Molecular Epidemiology of HIV-1 in Russia, 1987–2023: Subtypes, Transmission Networks and Phylogenetic Story // *Pathogens*. 2025. V. 14. N 8. Article id: 738.

37. 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. V. 16. N 1. Article ID: 18567. <https://doi.org/10.7448/IAS.16.1.18567>

REFERENCES

1. UNHCR (2024) Global AIDS Update 2024. Geneva. Available at: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>

2. Garland J.M., Mayan H., Kantor R. Treatment of Advanced HIV in the Modern Era. *Drugs*, 2025, vol. 85, no. 7, pp. 883–909. <https://doi.org/10.1007/s40265-025-02181-1>

3. Sokolova E.V., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V., Kravchenko A.V., Kozyrina N.V., Yurin O.G., Chekryzhova D.G. The influence of antiretroviral therapy on the development of the HIV epidemic in the Russian Federation Epidemiology and Infectious Diseases. *Current Items*, 2023, vol. 13, no. 3, pp. 20–26. (In Russian) <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.3.20-6>

4. Rodríguez-Galet A., Ventosa-Cubillo J., Bendomo V., Eyene M., Mikue-Owono T., Nzang J., Ncogo P., Gonzalez-Alba J.M., Benito A., Holguín A. High Drug Resistance Levels Compromise the Control of HIV Infection in Pediatric and Adult Populations in Bata, Equatorial Guinea. *Viruses*, 2022, vol. 15, no. 1, pp. 27. <https://doi.org/10.3390/v15010027>

5. World Health Organization. HIV drug resistance: brief report 2024. Geneva, 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319> (accessed 31.07.2025)

6. Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Problems of Virology* (Voprosy Virusologii), 2022, vol. 67, no. 3, pp. 193–205. (In Russian) <https://doi.org/10.36233/0507-4088-113>

7. Bobkova M.R. *Lekarstvennaya ustoychivost' VICH* [HIV drug resistance]. Moscow, Chelovek Publ., 2014, 288 p. (In Russian)

8. Boffito M., Waters L., Cahn P., Paredes R., Koteff J., Van Wyk J., Vincent T., Demarest J., Adkison K., Quercia R. Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2020, vol. 36, no. 1, pp. 13–18. <https://doi.org/10.1089/AID.2019.0171>

9. Pang X., Lu H., He Q., Tang K., Ma J., Chen S., Huang J., Fang N., Xie H., Lan G., Liang S. Emergence of HIV-1 drug resistance mutations among children and adolescents undergoing prolonged antiretroviral therapy in Guangxi. *J Glob Antimicrob Resist.*, 2024, vol. 37, pp. 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2024.03.013>

10. Sivay M.V., Maksimenko L.V., Nalimova T.M., Nefedova A.A., Osipova I.P., Krikliyaya N.P., Gashnikova M.P., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Kapustin D.V., Pozdnyakova L.L., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yaschenko S.V., Nazarova O.I., Shevchenko V.V., Ilyina E.A., Novikova O.A., Agafonov A.P., Gashnikova N.M. HIV drug resistance among patients experiencing antiretroviral therapy failure in Russia, 2019–2021. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, vol. 63, no. 2, Article id: 107074. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.107074>

11. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Shlykova A.V. HIV-1 drug resistance in patients with virological failure of ART in Russia (2013–2021). *Epidemiology and infectious diseases. Current*

issues, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 53–62.

<https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62>

12. Ankunda C., Emunyu J., Namasambi S., Sserunjogi C., Kyomuhangi B., Mumbere I., Nakawezi J. Prevalence of drug resistance mutations and their association with time to virological failure in people living with HIV in Uganda. *BMC Infect Dis.*, 2025, vol. 25, no. 1, article id: 1241. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11607-w>

13. Alonso S., Salazar E., Gálvez N., Navas J., Quintana C., Orózco N., Prieto L., Navarro M.L., Guillén S., Gómez-Alba J.M., Medina-Sánchez C., Juárez J., Holguín A. Prevalence of acquired resistance to antiretrovirals in children and adolescents living with HIV under clinical follow-up at the Roosevelt Hospital in Guatemala. *J Infect Public Health*. 2025, vol. 18, no. 9, article id: 102827. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2025.102827>

14. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., Murzakova A., Lapovok I., Saleeva D., Ladnaya N., Gadirova A., Ibrahimova S., Safarova A. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries. *PLoS ONE*, 2022, vol. 17, no. 1, article id: e0257731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257731>

15. Antonova A., Kazennova E., Lebedev A., Ozhmegova E., Kuznetsova A., Tumanov A., Bobkova M. Recombinant Forms of HIV-1 in the Last Decade of the Epidemic in the Russian Federation. *Viruses*, 2023, vol. 15, no. 12, article id: 2312. <https://doi.org/10.3390/v15122312>

16. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Lopatukhin A.E., Murzakova A.V., Lapovok I.A., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V. Prevalence and structure of HIV-1 drug resistance among treatment naive patients since the introduction of antiretroviral therapy in the Russian Federation. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 75–83. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-75-83>

17. Brizzi M.B., Cable T.L., Patel D.C., Williams K., Adjei Z., Fichtenbaum C.J. Heavily treatment-experienced patients with HIV: are new mechanisms of action enough? *J Int Med Res*. 2024, vol. 52, no. 12, article id: 3000605241301883. <https://doi.org/10.1177/03000605241301883>

18. 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, vol. 99, no. 1, pp. 28–37. (In Russian) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-216>

19. Piterkiy 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, vol. 99, no. 1, pp. 38–53. (In Russian) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-178>

20. Kapustin D.V., Nalimova T.M., Ekushov V.E., Krikliyaya N.P., Halikov M.R., Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Demchenko S.V., Pozdnyakova L.L., Sivay M.V., Totmenin A.V., Gashnikova M.P., Gotfrid L.G., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Patterns of HIV-1 drug resistance among HIV-infected patients receiving first-line antiretroviral therapy in Novosibirsk Region, Russia. *J Glob Antimicrob Resist.*, 2023, vol. 35, pp. 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.07.013>

21. Specialized Research Department for AIDS Prevention and Control, Federal Budgetary Institution of Science, Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor. HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2023. (In Russian) Available at: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcjpcglclefindmkaj/https://hivh>

- ub.ru/wp-content/uploads/2024/04/vich2023.pdf (accessed on 20.12.2024).
22. Pokrovsky V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS. HIV INFECTION Information Bulletin no. 48 (In Russian) Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2024/11/hiv-infection-info-bulletin-48.pdf (accessed 20.05.2024)
23. Shchevchenko V.V. Statistics of HIV infection in the Altai Territory. (In Russian) Available at: <https://altaids22.ru/spetsialistam/statistika/> (accessed 15.02.2025)
24. Polyakov A.N., Polyakova A.V., Saf'yanova T.V. Assessment of the epidemiological situation on the incidence of HIV infection in the Altai Territory in 2006–2014. *Byulleten' meditsinskoi nauki* [Medical Review. Science and Practice]. 2016, vol. 1, no. 5. pp. 12–15. (In Russian) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-vich-infektsiy-na-territorii-altayskogo-kрая-v-2006-2014-gg> (accessed: 15.10.2025).
25. Lukyanenko N.V. et al. Analysis of HIV infection incidence in the Altai Territory in 2022. *Yakut Medical Journal*. 2025, no. 4, pp. 80–84. (In Russian)
26. Kazennova E.V., Antonova A.A., Ozhmegova E.N., Demyanenko E.R., Minakova M.V., Belousova O.V., Gromov K.B., Bobkova M.R. Genetic analysis of HIV-1 in the Altai kray: the further spread of the CRF63_02A1 variant in Western Siberia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, vol. 12, no. 1, pp. 47–57. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-47-57>
27. Reshetnikov A.V., Pavlov S.V. Modern social portrait of HIV-infected Russia. *Immunology*, 2018, vol. 39, no. 2–3, pp. 100–107. (In Russian) <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-100-107>
28. Zagdyn Z.M., Kobesov N.V., Denyushenkov V.L., Sterlikov S.A. A public health perspective on global burden of HIV/AIDS in Russia: DALY due to HIV infection. Part 2. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2025, vol. 17, no. 2, pp. 32–43. (In Russian) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-32-43>
29. Yamaguchi J. et al. Brief report: complete genome sequence of CG-0018a-01 establishes HIV-1 subtype L. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2020, vol. 83, no. 3, pp. 319–322. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002246>
30. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. 153–160. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000534>
31. Ekushov V.E., Halikov M.R., Totmenin A.V., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Murzin A.I., Pavlova M.N., Troianova A.M., Adusheva T.P., Beniova S.N. et al. Characterization of a New HIV-1 Second-Generation Circulating Recombinant Form CRF173_63A6 in the Jewish Autonomous Region of Russia. *Pathogens*, 2025, vol. 14, no. 9, article id: 836. <https://doi.org/10.3390/pathogens14090836>
32. Sivay M.V., Maksimenko L.V., Osipova I.P., Nefedova A.A., Gashnikova M.P., Zyryanova D.P., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Nalimova T.M., Ivlev V.V., Kapustin D.V., Pozdnyakova L.L., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yashenko S.V., Nazarova O.I., Chernov A.S., Ismailova T.N., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 CRF63_02A6 sub-epidemic. *Front Microbiol.*, 2022, vol. 31, no. 13, article id: 946787. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.946787>
33. Halikov M.R., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gashnikova N.M., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Beniova S.N. Identification of a novel HIV-1 circulating recombinant form CRF157_A6C in Primorsky Territory, Russia. *Journal of Infection*. 2024, vol. 88, no. 2, pp. 180–182.
34. Maksimenko L.V., Sivay M.V., Antonets M.E., Tregubchak T.V., Totmenin A.V., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yashenko S.V., Agafonov A.P., Gashnikova N.M. Expanding HIV-1 diversity in Russia: Novel circulating recombinant form between subtypes A6 and B (CRF147_A6B). *J Infect.*, 2024, vol. 89, no. 5, article id: 106308. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106308>
35. Halikov M.R., Ekushov V.E., Totmenin A.V., Gotfrid L.G., Sklyar L.F., Soloveva N.P., Serdtseva E.N., Shportova M.I., MartynchenkoZh.A., Beniova S.N., Ermolickaja S.A., Gorelova I.S., Gashnikova N.M. 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, vol. 18, no. 4, pp. 125–133. (In Russian) <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2023-4-125-133>
36. Lebedev A. et al. The Molecular Epidemiology of HIV-1 in Russia, 1987–2023: Subtypes, Transmission Networks and Phylogenetic Story. *Pathogens*. 2025, vol. 14. no. 8, article id: 738.
37. 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, vol. 16, no. 1, article id: 18567. <https://doi.org/10.7448/IAS.16.1.18567>

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Наталья М. Гашникова составила концепцию и дизайн исследования, осуществляла редактирование текста рукописи. Валерий В. Шевченко, Елена А. Ильина, Наталья Г. Шульга, Ольга В. Белоусова осуществляли сбор материала и сбор эпидемиологических данных. Татьяна М. Налимова, Надежда П. Крикливая и Василий Е. Екушов выполняли генотипирование ВИЧ. Алексей В. Тотменин выполнил филогенетический анализ. Татьяна М. Налимова подготовила рукопись, провела анализ полученных данных. Все авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Natalya M. Gashnikova developed the concept and design of the study and edited the text. Valery V. Shevchenko, Elena A. Ilina, Natalya G. Shulga and Olga V. Belousova collected the material and assembled the epidemiological data. Tatyana M. Nalimova, Nadezhda P. Kriklyaya and Vasily E. Ekushov performed HIV genotyping. Alexey V. Totmenin performed the phylogenetic analysis. Tatyana M. Nalimova prepared the manuscript and analysed the data. All authors are equally participated in the writing of the manuscript and are responsible for plagiarism, self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Татьяна М. Налимова / Tatyana M. Nalimova <https://orcid.org/0000-0001-8408-0930>
Надежда П. Крикливая / Nadezhda P. Kriklivaya <https://orcid.org/0000-0003-1534-3391>
Василий Е. Екушов / Vasily E. Ekushov <https://orcid.org/0000-0002-0465-1260>
Валерий В. Шевченко / Valery V. Shevchenko <https://orcid.org/0000-0001-6282-5495>
Елена А. Ильина / Elena A. Ilina <https://orcid.org/0000-0002-0480-9136>
Наталья Г. Шульга / Natalya G. Shulga <https://orcid.org/0009-0006-3184-4400>
Ольга В. Белоусова / Olga V. Belousova <https://orcid.org/0009-0007-1266-5591>
Алексей В. Тотменин / Alexey V. Totmenin <https://orcid.org/0000-0002-7418-4872>
Наталья М. Гашникова / Natalya M. Gashnikova <https://orcid.org/0000-0002-0891-0880>