

ISSN (print) 2077-9828 / ISSN (online) 2078-1792

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ИММУНОСУПРЕССИИ

Научно-практический рецензируемый журнал

Российская академия наук, Санкт-Петербургское отделение
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова
Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
Балтийский медицинский образовательный центр

Главный редактор

академик РАН
Н. А. Беляков

Заместители главного редактора

доктор биологических наук *М. Р. Бобкова* доктор медицинских наук *В. В. Рассохин*
член-корреспондент РАН
А. С. Симбирцев

Ответственный секретарь

кандидат медицинских наук
Е. В. Загальская (Боева)

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций, Номер свидетельства: ПИ № ФС 77-73711 от 05.10.2018 г.

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных журналов ВАК для опубликования основных
научных результатов диссертаций, базу данных Russian Science Citation Index (RSCI),
международную библиографическую и реферативную базу данных Scopus, Google Scholar,
реферативный журнал и базу данных ВИНТИ

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:

КАТАЛОГ «УРАЛ-ПРЕСС» (ПРЕССА РОССИИ) — 014022

Адрес редакции и издательства — «Балтийский медицинский
образовательный центр»: 194295, г. Санкт-Петербург, Поэтический б-р,
д. 2, литера А, помещ. 1-Н, офис 660.
Сайт: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2025 № 3
ТОМ 17

ISSN (print) 2077-9828 / ISSN (online) 2078-1792

HIV Infection and Immunosuppressive Disorders

Russian Academy of Sciences, St. Petersburg Branch

Pavlov First State Medical University of Saint Petersburg

St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur

Baltic Medical Educational Center

Editor-in-Chief:

N. A. Belyakov,

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Deputy editors:

M. R. Bobkova,
Dr. of Sci. (Biol.)

V. V. Rassokhin,
Dr. of Sci. (Med.)

A. S. Simbirtsev,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Dr. of Sci. (Med.)

Executive Secretary:

E. V. Zagalskaya (Boeva),
Cand. of. Sci. (Med.)

The journal ВИЧ-инфекция i immunosupressii is registered by The Federal Agency for Surveillance in the Sphere of Communication, Informational Technologies, and Mass Media Certificate
PI № FS 77-73711 of 05.10.2018

The journal is included in the List of reviewed scientific journals of higher attestation Commission for publication of basic scientific results of theses database of the Russian Science Citation Index (RSCI), international system for periodicals databases Scopus, Google Scholar, abstract journal and database VINITI

Address of the editorial office and publishing house

«Baltic Medical Educational Center»: 194295,
Poetichesky blvd, 2, lit. A, room. 1st, office 660,
St. Petersburg, Russia
URL: <https://hiv.bmoc-spb.ru/jour>
e-mail: ooo.bmoc@mail.ru

2025
Vol. 17 No. 3

УДК 615.015.8:616.981.21/.958.7

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-54-64>

ПРОФИЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЭФФЕКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИЕЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЭЛСУЛЬФАВИРИН

¹А. А. Кириченко*, ¹Д. Е. Киреев, ¹А. В. Кравченко, ¹И. А. Лаповок, ²Н. В. Сизова, ²Н. Э. Монахов, ²А. И. Ермаков,
³М. В. Питерский, ³А. В. Семенов, ⁴М. Р. Бобкова, ¹В. Г. Акимкин

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия

⁴Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия

Цель. Определить профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с установленной вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В качестве исследуемой группы были использованы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 (фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы) от 179 ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологическим неуспехом антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин, и не принимавших ранее другие нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Выявление мутаций резистентности и определение лекарственной устойчивости ВИЧ-1 проводили с использованием базы данных HIVdb (v. 9.8).

Результаты и их обсуждение. У 88,3% пациентов с вирусологическим неуспехом антиретровирусной терапии, содержащей элсульфавирин, были обнаружены мутации ВИЧ-1, ассоциированные с резистентностью вируса к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы. Ранее описанные профили резистентности ВИЧ-1 к элсульфавирину были обнаружены лишь у 5,1% обследуемых пациентов. Всего обнаружено 29 мутаций, наиболее распространенные: V106I (46,9%), E138K (38,5%), N221Y (34,6%), E138Q (20,7%), F227C (12,3%), Y181C (11,7%), K101E (11,2%) и E138A (10,6%). Было обнаружено 87 различных паттернов мутаций ВИЧ-1, при этом преобладали (70,9%) комбинации из двух и более мутаций. Основные обнаруженные паттерны включали комбинации мутаций V106I/M, E138K/Q/G и N221Y ± K101E, F227C, G190S и M230L. Высокий уровень резистентности ВИЧ-1 у обследуемых пациентов был чаще всего обнаружен к рилпивирину (60,9%), что ограничивает его успешное применение у пациентов, принимавших элсульфавирин, и реже всего к доравирину (22,9%) и этравирину (9,5%), что позволяет рассматривать их в качестве вариантов для переключения.

Заключение. В ходе настоящего исследования были определены основные мутации, ассоциированные с неуспехом терапии, содержащей элсульфавирин, возможные пути развития резистентности ВИЧ-1 к препарату, перекрестная лекарственная устойчивость ВИЧ-1 с другими препаратами класса. При этом большинство выявленных в настоящем исследовании паттернов не было описано ранее, что указывает на необходимость актуализации данных о профиле резистентности ВИЧ-1 к элсульфавирину.

Ключевые слова: ВИЧ-1, антиретровирусная терапия, элсульфавирин, лекарственная устойчивость, вирусологический неуспех

* Контакт: Кириченко Алина Алексеевна, kirichenko@cmd.su

HIV-1 DRUG RESISTANCE PROFILE IN PATIENTS WITH INEFFICIENT ANTIRETROVIRAL THERAPY CONTAINING ELSULFAVIRINE

¹A. A. Kirichenko*, ¹D. E. Kireev, ¹A. V. Kravchenko, ¹I. A. Lapovok, ²N. V. Sizova, ²N. E. Monakhov, ²A. I. Ermakov,
³M. V. Piterksky, ³A. V. Semenov, ⁴M. R. Bobkova, ¹V. G. Akimkin

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

³Institute of Viral Infections «Virom», Ekaterinburg, Russia

⁴Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The aim. To determine the HIV-1 drug resistance profile in patients with virological failure to elvitegravir-containing antiretroviral therapy in a real-world clinical setting.

Materials and methods. The study group consisted of HIV-1 nucleotide sequences (*pol* gene fragments encoding protease and part of reverse transcriptase) from 179 HIV-1 infected patients with virological failure of elvitegravir-containing antiretroviral therapy and who had not previously received other non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Resistance mutations were identified and HIV-1 drug resistance was determined using the HIVdb database (v. 9.8).

Results and discussion. HIV-1 mutations associated with viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors were detected in 88.3% of patients with virological failure of elvitegravir-containing antiretroviral therapy. Previously described HIV-1 resistance profiles to elvitegravir were detected in only 5.1% of the studied patients. A total of 29 mutations were detected, the most common being V106I (46.9%), E138K (38.5%), H221Y (34.6%), E138Q (20.7%), F227C (12.3%), Y181C (11.7%), K101E (11.2%), and E138A (10.6%). A total of 87 different HIV-1 mutation patterns were detected, with combinations of two or more mutations predominating (70.9%). The main patterns detected included combinations of mutations V106I/M, E138K/Q/G, and H221Y±K101E, F227C, G190S, and M230L. High levels of HIV-1 resistance in the studied patients were most frequently detected to rilpivirine (60.9%), which limits its successful use in patients taking elvitegravir, and least frequently to doravirine (22.9%) and etravirine (9.5%), which allows them to be considered as options for switching.

Conclusion. This study identified the main mutations associated with elvitegravir-containing therapy failure, potential pathways for the development of HIV-1 resistance to the drug, and HIV-1 cross-drug resistance to other drugs in class. However, most of the patterns identified in this study have not been previously described, indicating the need to update data on the HIV-1 resistance profile to elvitegravir.

Keywords: HIV-1, antiretroviral therapy, elvitegravir, drug resistance, virological failure

© Кириченко А.А. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В., Лаповок И.А., Сизова Н.В., Монахов Н.Э., Ермаков А.И., Питерский М.В., Семенов А.В., Бобкова М.Р., Акимкин В.Г. Профиль лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у пациентов с неэффективной антиретровирусной терапией, содержащей элсульфавирин // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 54–64. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-54-64>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Kirichenko A.A., Kireev D.E., Kravchenko A.V., Lapovok I.A., Sizova N.V., Monakhov N.E., Ermakov A.I., Piterisky M.V., Semenov A.V., Bobkova M.R., Akimkin V.G. HIV-1 drug resistance profile in patients with inefficient antiretroviral therapy containing elvitegravir // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 54–64. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-54-64>.

Введение. Антиретровирусная терапия (АРТ) является ключевым инструментом в борьбе с ВИЧ-инфекцией как на индивидуальном уровне, позволяя улучшить клиническое состояние людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), так и на популяционном уровне, значительно снижая риск передачи вируса [1]. Основную угрозу эффективности АРТ представляет лекарственная устойчивость (ЛУ) ВИЧ-1, распространенность которой неуклонно растет по мере расширения охвата антиретровирусными препаратами (АРВП) ЛЖВ [2]. Своевременное выявление ЛУ ВИЧ-1 и последующая оптимальная модификация схемы АРТ позволяют предотвратить формирование новых мутаций резистентности и восстановить эффективность лечения.

В России основным и единственным зарегистрированным методом, применяемым для определения ЛУ ВИЧ-1, является генотипирование вируса с последующей интерпретацией полученных результатов в базе данных ЛУ ВИЧ-1 Стэнфордского университета (США) (<https://hivdb.stanford.edu/>) [3]. На сегодняшний день ЛУ ВИЧ-1 с помощью данного подхода нельзя определить только к одному из применяемых в России АРВП — элсульфавирину (ESV, Элпиди®), что связано с его отсутствием в алгоритме прогнозирования резистентности ВИЧ-1 вышеупомянутой базы.

ESV является отечественным препаратом класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) второго поколения, разработанным

в партнерстве с компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария) и зарегистрированным в России в 2017 г. Препарат включен в рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции в составе комбинированной схемы с двумя препаратами класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в качестве режима 1-й линии АРТ, входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [4]. В 2022 г. зарегистрирована фиксированная комбинация доз ESV/тенофовир (ТДФ)/эмтрицитабин (ФТС) (Элпида Комби®), которая в 2023 г. вошла в перечень ЖНВЛП. Кроме того, была показана эффективность инъекционной формы ESV (VM-1500A-LAI), успешно завершившей II стадию клинических исследований [5].

Использование ESV в схемах комбинированной АРТ продемонстрировало высокую вирусологическую и иммунологическую эффективность терапевтического режима [5], в том числе при лечении больных острой ВИЧ-инфекцией [6], в лечении пациентов, ранее не получавших АРВП [7], а также среди пациентов, переведенных на схему с ESV с других схем АРТ [8].

Следует отметить возрастающую значимость ESV как ключевого компонента лечения ВИЧ-инфекции в России, что проявляется экспоненциальным ростом объемов закупок: с 61 курса в 2017 г. до 54,2 тыс. курсов в 2022 г. [9].

Согласно результатам доклинических исследований [10], механизм формирования резистентности ВИЧ-1 к активному метаболиту ESV (RO-0335, VM-1500A) *in vitro* характеризуется сложным паттерном, требующим комбинации как минимум двух мутаций, что может свидетельствовать о более высоком генетическом барьере устойчивости по сравнению с НИОТ первого поколения — эфавирензом (EFV) и невирапином (NVP). Исключением являлась мутация Y188L, которая самостоятельно снижала чувствительность вируса к препарату в 26 раз по сравнению с «диким» вариантом. Было продемонстрировано два пути развития резистентности *in vitro*: основной (V106A/I+F227C совместно с одной или несколькими мутациями A98G, V108I, E138K, M230L, P236L) и альтернативный (V106I+Y188L совместно с одной или несколькими мутациями L100I, E138K, Y181C). Показана широкая противовирусная активность препарата *in vitro* против штаммов ВИЧ-1 субтипа В (HXB2), резистентных к другим НИОТ. VM-1500A эффективно ингибировал

вирусы, содержащие изолированные мутации V106A, G190A, а также комбинации мутаций L100I/K103N и K103N/Y181C, ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня к NVP и EFV [11]. Также было установлено, что единичные мутации, характерные для НИОТ первого поколения, такие как L100I, K103N, V106A, Y181C, G190A, M230L, практически не влияли на чувствительность к активному метаболиту ESV [10]. В отношении рекомбинантных вирусов, полученных от 50 пациентов с предшествующим опытом приема НИОТ, противовирусная активность VM-1500A снижалась лишь на 8%, в то время как EFV вообще не проявлял ингибирующего действия, а этраверин (ETR) был эффективен лишь в 62% случаев [11]. Однако следует учитывать, что данные *in vitro* не всегда полностью коррелируют с клиническими наблюдениями [10], в связи с чем необходима комплексная оценка профиля ЛУ ВИЧ-1, включающая данные, полученные в доклинических исследованиях и в реальной клинической практике.

До настоящего момента было опубликовано только два исследования, посвященных изучению профиля ЛУ ВИЧ-1 к ESV *in vivo*. Первое исследование [12], проведенное среди пациентов, впервые начинающих АРТ, содержащую ESV, продемонстрировало важность предварительного тестирования ЛУ ВИЧ-1. В результате 24-недельного наблюдения у пациентов, которым проводили тестирование ЛУ ВИЧ-1 перед назначением АРТ и назначали ESV при отсутствии специфических мутаций, не было зарегистрировано случаев вирусологического неуспеха и развития резистентности к ESV, тогда как среди пациентов, которым тест на ЛУ ВИЧ-1 не проводили в 5,3% случаев наблюдался вирусологический неуспех терапии. Также были выявлены две мутации (K101E и H221Y), не описанные в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV, которые предположительно вносят вклад в формирование резистентности к данному препарату. В результате второго исследования [13], включавшего пациентов с неэффективной АРТ 1-й линии, содержащей ESV, в 63,8% случаев были обнаружены ранее охарактеризованные мутации, ассоциированные с резистентностью к препарату, при этом чаще всего (29,1%) была обнаружена одна из основных мутаций (V106I, F227C, Y188L), изолированно или в комбинации с дополнительными мутациями (A98G, E138K, Y181C, M230L, P236L) (20,0%), что не согласуется с данными, полученными в доклинических исследованиях, о необходимости

более двух мутаций резистентности для значимого снижения восприимчивости вируса к препарату. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения профиля ЛУ ВИЧ-1 к ESV в реальных условиях клинической практики.

В связи с этим целью настоящего исследования является определение профиля ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с установленной вирусологической неэффективностью АРТ, содержащей ESV, в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. *Исследуемая выборка.* Проанализированы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 фрагментов гена *pol*, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы (2253–3368 н.п. относительно референсного штамма HXB2, GenBank #K03455) от 179 ВИЧ-инфицированных пациентов с установленным вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV, и не принимавших ранее другие ННИОТ. Нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 были получены в рамках рутинного тестирования ЛУ ВИЧ-1 в период 2021–2024 гг. в Центральном НИИ эпидемиологии (Москва), Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург) и Федеральном НИИ вирусных инфекций «Виром» (Екатеринбург). Вирусологическим неуспехом АРТ считалось значение вирусной нагрузки более 1000 коп/мл после достижения недетектируемого значения. Приверженность АРТ оценивали со слов пациентов, выделяя высокую (более 95% предписанных доз), умеренную (70–95% предписанных доз) и низкую (менее 70% предписанных доз). Поскольку пациенты основной группы до начала АРТ не были обследованы на наличие мутаций резистентности, в качестве контрольной группы были использованы нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 из Российской базы данных устойчивости ВИЧ к АРВП (<https://ruhiv.ru/>) от 1774 ВИЧ-инфицированных пациентов, не имевших опыта приема АРВП, полученные в Центральном НИИ эпидемиологии (Москва). Выборка была нормализована по следующим характеристикам: дата постановки диагноза ВИЧ-инфекция, дата забора крови, генетические варианты ВИЧ-1.

Определение генетических вариантов ВИЧ-1. Определение генетических вариантов ВИЧ-1 проводили с использованием онлайн инструмента COMET (<https://comet.lih.lu/index.php?cat=hiv1>).

Определение ЛУ ВИЧ-1. Выявление мутаций резистентности и определение прогностической

ЛУ ВИЧ-1 (15 и более баллов) к доравирину (DOR), эфавирензу (EFV), этравирину (ETR), невирапину (NVP) и рилпивирину (RPV) проводили с использованием базы данных Стэнфордского университета HIVdb (v. 9.8) (<https://hivdb.stanford.edu>). Для оценки профиля ЛУ ВИЧ-1 к ESV учитывали все мутации к ННИОТ.

Статистический анализ. Полученные в работе данные статистически обрабатывали с помощью программы Microsoft Excel. Для расчета статистической значимости различий (p-value) использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Этическое утверждение. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Центрального НИИ эпидемиологии, протокол № 152 от 03.07.2025.

Результаты и их обсуждение. *Характеристика исследуемой выборки.* Среди 179 обследуемых пациентов преобладали лица мужского пола (64,2%). Возраст пациентов варьировал от 20 до 69 лет, среднее значение составило 40,6 года. Основным путем передачи ВИЧ-1 был половой (120; 67,1%) посредством гетеросексуального контакта (81; 45,3%), гомосексуального контакта (16; 8,9%) или без уточнения (23; 12,8%). В 22,9% случаев (n=41) был установлен парентеральный (при приеме наркотиков) путь передачи ВИЧ-1. Для 18 пациентов (10,1%) путь передачи ВИЧ-1 не был установлен.

Пациенты принимали одну из шести схем 1-й линии АРТ, содержащих ESV: TDF+3TC+ESV (147; 82,1%), ABC+3TC+ESV (15; 8,4%), PhAZT+3TC+ESV (7; 3,9%), ZDV+3TC+ESV (7; 3,9%), TDF+FTC+ESV (2; 1,1%), ABC+TDF+ESV (1; 0,6%). У 82 пациентов (45,8%) было отмечено нарушение приверженности АРТ: у 57 пациентов (31,8%) установлена умеренная приверженность и у 25 (14,0%) — низкая приверженность. Длительность приема ESV на момент забора крови для проведения исследования на ЛУ ВИЧ-1 значимо варьировала от 1 до 60 месяцев, в среднем составив 9 месяцев.

Генетические варианты ВИЧ-1. Установлено, что пациенты были инфицированы ВИЧ-1 основных генетических вариантов, распространенных в России: суб-субтипа А6 (147; 82,1%), CRF02_AG (14; 7,8%), субтипа В (10; 5,6%), CRF03_A6B (5; 2,8%) и CRF63_02A6 (3; 1,7%).

Мутации ВИЧ-1. В ходе анализа когорты пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ, содержащей ESV, у 158 человек (88,3%) были

выявлены мутации ВИЧ-1, ассоциированные с резистентностью вируса к ННИОТ. Общее количество мутаций составило 29, 10 из которых были ранее описаны в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV, согласно результатам доклинических исследований (рис. 1) [10].

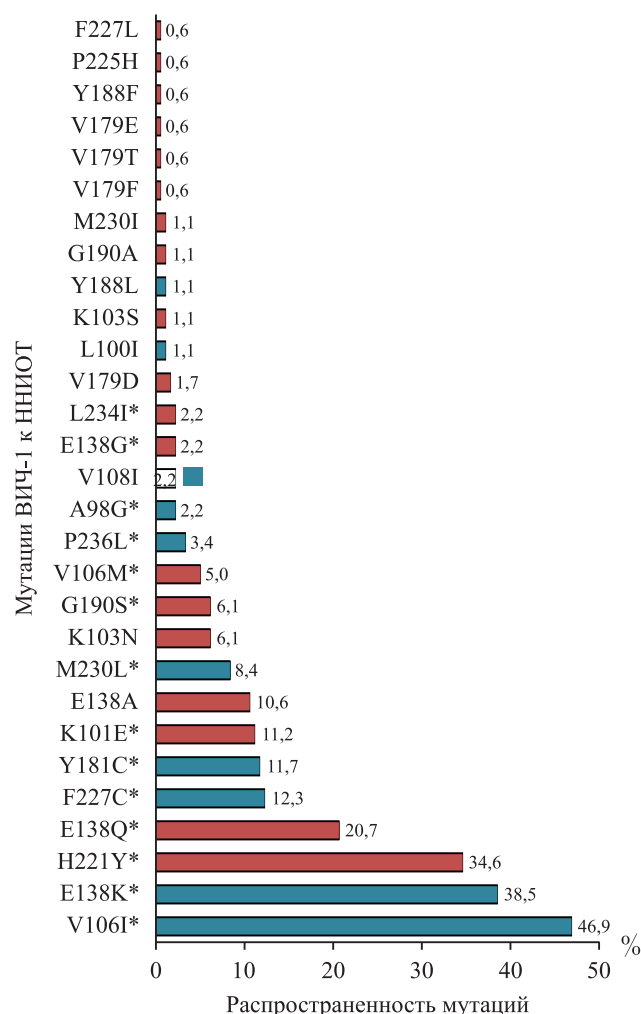


Рис. 1. Распространенность мутаций ВИЧ-1 к ННИОТ среди пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV. Синие столбики — мутации, описанные в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV [10]; красные столбики — мутации, не описанные в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV; * мутации, распространенность которых статистически значимо отличалась ($p < 0,05$) от распространенности среди пациентов без опыта АРТ

Fig. 1. Prevalence of HIV-1 NNRTI mutations among patients with virological failure of ART containing ESV. Blue bars — mutations described in the HIV-1 DR profile to ESV [10]; red bars — mutations not described in the HIV-1 DR profile to ESV; * mutations whose prevalence was statistically significantly different ($p < 0.05$) from the prevalence among ART-naive patients

Для исключения влияния первичной (передаваемой) ЛУ ВИЧ-1 и полиморфизмов, не связанных с АРТ, проведен сравнительный анализ частоты встречаемости выявленных мутаций у пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ и у пациентов

без опыта АРТ. Статистически значимые различия обнаружены для 14 из 29 мутаций (48,3%), что подтверждает их потенциальную роль в развитии резистентности к ESV (см. рис. 1, табл. 1).

Наиболее распространенной оказалась мутация **V106I**, выявленная у 46,9% пациентов (95% ДИ 39,8–54,2%). Несмотря на включение в профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV по данным доклинических исследований, степень ее влияния на чувствительность к препарату не установлена [10]. Эта замена классифицируется как дополнительная мутация, оказывающая незначительное влияние на восприимчивость к ННИОТ, однако ее комбинация с другими мутациями может существенно снижать вирусологический ответ на АРТ. Следующей по распространенности была мутация **E138K** (38,5%; 95% ДИ 31,7–45,8%), которая *in vitro* двукратно снижает чувствительность к ESV относительно «дикого» варианта вируса [10]. Также снижает восприимчивость ВИЧ-1 к RPV в 2 раза. В ряде исследований показан интересный феномен, который заключается в том, что сочетание E138K с мутациями к препаратам класса НИОТ M184I/V снижает восприимчивость ВИЧ-1 трехкратно к RPV и чуть менее выражено к ETR [14]. Примечательно, что каждая из индивидуальных мутаций в 138 и 184 положениях снижает фитнес вируса, однако, когда они встречаются в комбинации, репликационная активность вируса восстанавливается [14].

Мутация **H221Y**, выявленная у 34,6% пациентов (95% ДИ 28,0–41,9%), не описана в профиле ЛУ к ESV. Характеризуется как дополнительная, с минимальным влиянием на чувствительность ко всем ННИОТ (максимально выраженным для NVP и RPV) [15].

Еще одной часто встречаемой заменой, не описанной в доклинических исследованиях ESV, является **E138Q** (20,7%; 95% ДИ 15,3–27,2%), которая представляет собой дополнительную мутацию, снижающую восприимчивость вируса к RPV в 2 раза.

Мутация **F227C**, обнаруженная у 12,3% пациентов (95% ДИ 8,2–18,0%), *in vitro* снижает чувствительность вируса к ESV в пять раз [10]. Преимущественно обнаруживается в паттернах с V106I/M, что приводит к умеренной резистентности ко всем ННИОТ и высокой — к DOR.

Мутация **Y181C** была выявлена у 11,7% пациентов (95% ДИ 7,8–17,3%), ассоциирована с ЛУ ВИЧ-1 среднего и высокого уровней ко всем ННИОТ, кроме DOR. В исследованиях *in vitro* самостоятельно не снижала восприимчивость

Таблица 1

Распространенность мутаций ВИЧ-1 к ННИОТ со статистически значимыми различиями ($p < 0,05$) среди пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, принимавших ESV, и пациентов без опыта приема АРВП

Table 1

Prevalence of HIV-1 mutations to NNRTIs with statistically significant differences ($p < 0.05$) among patients with virological failure of ART taking ESV and ART-naïve patients

Мутация	Частота встречаемости мутации среди пациентов, принимавших ESV (n=179), абс. (%)	Частота встречаемости мутации среди пациентов без опыта приема АРВП (n=1774), абс. (%)	p
A98G	4 (2,2)	7 (0,4)	0,0221
K101E	20 (11,2)	16 (0,9)	<0,0001
V106I	84 (46,9)	26 (1,5)	<0,0001
V106M	9 (5,0)	0	0,0001
E138G	4 (2,2)	8 (0,5)	0,0415
E138K	69 (38,5)	0	<0,0001
E138Q	37 (20,7)	2 (0,1)	<0,0001
Y181C	21 (11,7)	4 (0,2)	<0,0001
G190S	11 (6,1)	17 (1,0)	0,001
H221Y	62 (34,6)	0	<0,0001
F227C	22 (12,3)	0	<0,0001
M230L	15 (8,4)	0	<0,0001
L234I	4 (2,2)	0	0,0037
P236L	6 (3,4)	0	0,0002

вируса к ESV, однако включена в профиль ЛУ ВИЧ-1 к препарату как дополнительная [10].

В 11,2% (95% ДИ 7,3–16,7%) случаев была обнаружена мутация **K101E**. Она не описана в доклинических исследованиях ESV, однако выявлена в клиническом исследовании у пациентов с вирусологическим неуспехом терапии, содержащей ESV [12]. Обычно встречается в комбинации с другими мутациями, способна самостоятельно снизить восприимчивость вируса ко всем препаратам класса ННИОТ [16].

Следующая по распространенности мутация **E138A** (10,6%; 95% ДИ 6,8–16,1%) является естественным полиморфизмом ВИЧ-1 суб-субтипа А6 [15], в связи с чем статистически значимые отличия в сравнении с пациентами без опыта АРТ отсутствовали (10,6% против 6,7%; $p=0,7738$). Эта замена ассоциирована с низкой ЛУ ВИЧ-1 к RPV, а в сочетании с другими мутациями вызывает снижение вирусологического ответа на АРТ, содержащую ETR [17]. Не описана в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV.

Мутация **M230L** обнаружена у 8,4% (95% ДИ 5,0–13,4%) обследуемых. Согласно исследованиям *in vitro*, самостоятельно не влияет на чувствительность вируса к ESV, однако в сочетании с другими мутациями (V106A, F227C, Y181I) снижает восприимчивость вируса в 3–50 раз [10]. Также M230L снижает репликацию вируса и ассо-

циирована с ЛУ ВИЧ-1 (среднего-высокого уровней) ко всем препаратам класса ННИОТ [18].

Выявленная в настоящем исследовании мутация **K103N** в 6,1% (95% ДИ 3,3–10,1%) случаев является ключевой в механизме развития резистентности ВИЧ-1 к ННИОТ первого поколения — NVP и EFV, при этом не оказывает влияния на восприимчивость к ННИОТ второго поколения RPV, ETR или DOR [15]. Согласно исследованиям *in vitro*, мутация не снижала восприимчивость вируса к ESV по сравнению с «диким» вариантом [10]. Кроме того, распространенность K103N в исследуемой выборке не имела достоверных различий с распространенностью среди наивных пациентов (6,1% против 3,7%; $p=0,214$), что, вероятно, объясняется тем, что она является наиболее часто передаваемой мутацией [19] и связана с первичной ЛУ ВИЧ-1, а не возникла под действием ESV.

Мутация **G190S** обнаружена у 6,1% (95% ДИ 3,3–10,1%) пациентов. Описано, что эта мутация часто возникает у пациентов с вирусом суб-субтипа А6, потому что для её возникновения требуется замена только одного нуклеотида (G A) [20]. Снижает восприимчивость ко всем препаратам класса ННИОТ и не включена в профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV. Еще одна обнаруженная замена в 106 положении, **V106M** (5,0%; 95% ДИ 2,5–9,4), не была описана в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV. Является основной мутацией, ассоциированной

с ЛУ ВИЧ-1 (среднего-высокого уровней) к DOR, EFV, NVP [15]. При этом мутация **V106A**, описанная в профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV как одна из основных, не была обнаружена ни у одного обследуемого пациента ESV [10]. Вероятно, эти отличия объясняются тем, что доклинические исследования были проведены с использованием вируса субтипа В, а пациенты в настоящем исследовании преимущественно были инфицированы ВИЧ-1 суб-субтипа А6.

Остальные 17 мутаций (см. рис. 1) были обнаружены с частотой менее 5%, 13 из которых не имели статистически значимых различий с распространенностью среди АРТ-наивных пациентов, что позволяет предположить их незначительную роль в развитии резистентности ВИЧ-1 к ESV.

Паттерны мутаций ВИЧ-1. Было обнаружено 87 различных паттернов мутаций ВИЧ-1, ассоциированных с резистентностью к ННИОТ. Преобладающими являлись паттерны из двух и более мутаций, которые были обнаружены у 127 пациентов (70,9%) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение паттернов мутаций резистентности ВИЧ-1 к ННИОТ по количеству мутаций

Table 2

Distribution of HIV-1 NNRTI resistance mutation patterns by number of mutations

Количество мутаций	Распространенность, абс. (%)
0	21 (11,7)
1	31 (17,3)
2	55 (30,7)
3	36 (20,1)
4	24 (13,4)
5	11 (6,1)
7	1 (0,6)

Наиболее распространенной единичной мутацией являлась E138K, которая была определена у 10,6% (n=19) пациентов, что свидетельствует о её значительном вкладе в формирование резистентности к ESV.

Анализ парных комбинаций мутаций выявил четыре наиболее частые пары: V106I+H221Y (24,6%; n=44), V106I+E138K (21,2%; n=38), V106I+E138Q (15,1%; n=27), E138K+H221Y (12,8%; n=23). Данные комбинации встречались как изолированно, так и в составе более сложных паттернов, что может указывать на синергический эффект между этими мутациями.

В качестве ключевых (основных) мутаций для формирования комплексных паттернов выделя-

лись мутации V106I/M, E138K/Q, H221Y и M230L, в то время как мутации K101E, Y181C, G190S, F227C и P236L преимущественно обнаруживались в составе редких и сложных паттернов, выполняя, вероятно, роль вспомогательных.

Определены два основных пути формирования резистентности ВИЧ-1 к ESV, общим для которых являлось наличие комбинаций мутаций в 106 и 138 кодонах. Первый путь характеризовался наличием комбинации V106I/M и E138A/K/Q/G. Данный паттерн был обнаружен у 38 пациентов (21,2%). В 12,3% случаев (n=22) он встречался изолированно, а в остальных случаях — в комбинации с одной или несколькими мутациями, включающими: K101E (2,2%; n=5), M230L (2,2%; n=4), F227C/L (1,1%; n=2), G190A/S (1,1%; n=2), P236L (1,1%; n=2), V108I (0,6%; n=1), Y181C (0,6%; n=1). Второй путь представлял собой более сложный паттерн, включающий комбинацию V106I, E138A/K/Q/G и H221, и был выявлен у 33 обследуемых пациентов (18,4%). Он регистрировался изолированно в 7,3% случаев (n=13), а также в сочетании с одной или несколькими мутациями: F227C (6,1%; n=11), Y181C (2,2%; n=4), K101E (1,7%; n=3), G190S (1,1%; n=2), A98G (0,6%; n=1), M230L (0,6%; n=1), P236L (0,6%; n=1), L234I (0,6%; n=1).

Помимо основных, были обнаружены альтернативные, менее распространенные пути формирования резистентности. К ним относятся комбинации: E138A/K/Q/G+H221Y (7,3%; n=13), V106I+H221Y (6,2%; n=11), а также двойные паттерны с участием мутации M230L в сочетании с E138A/K/Q (2,2%; n=4), V106I/M (1,1%; n=2) или F227C (1,1%; n=2).

Если исключить из паттернов те мутации, которые не имели достоверных отличий от пациентов без опыта АРТ, то можно выделить следующие паттерны мутаций, ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 к ESV: 1) V106I/M+E138K/Q/G±(K101E, Y181C, G190S, F227C, M230L, P236L); 2) V106I+E138K/Q/G+H221Y±(A98G, K101E, Y181C, G190S, F227C, M230L, L234I, P236L); 3) H221Y+(V106I или E138K/Q/G); 4) M230L+(V106I/M или E138K/Q или F227C).

С учетом данных о клинической значимости комбинации мутаций в 184 и 138 кодонах обратной транскриптазы для резистентности ВИЧ-1 к ННИОТ второго поколения RPV и ETR, также была проведена оценка их распространенности. Мутация M184I/V была обнаружена у 95% (n=113) из 119 пациентов

с мутацией E138A/K/Q/G, наиболее часто в комбинации E138K+M184I/V (34,6%; n=62), что объясняется наличием в схемах АРТ ЗТС или FTC.

Важно отметить, что паттерны мутаций, описанные в инструкции к ESV [11] согласно результатам доклинических исследований [10] как значимо снижающие восприимчивость вируса к препарату, были обнаружены лишь у 9 (5,1%) обследуемых пациентов. Так, у 8 пациентов была выявлена комбинация мутаций V106I и F227C совместно с одной из мутаций E138K (n=5), P236L (n=2) и A98G (n=1) и комбинация мутаций V106I и Y188L совместно с мутацией E138K (n=1).

Перекрестная ЛУ ВИЧ-1. Проведена оценка потенциальной эффективности других АРВП класса ННИОТ, зарегистрированных в России, у пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV. Наиболее часто резистентность ВИЧ-1 была обнаружена к RPV (153 чел.; 85,5%), в том числе высокого уровня — в 60,9% случаев, что ограничивает его успешное применение у пациентов, принимавших ESV (рис. 2). Устойчивость к EFV и NVP была выявлена у 70,4% и 73,7% пациентов, причем высокий уровень ЛУ ВИЧ-1 наблюдался в 31,8% и 40,8% случаев соответственно. В свою очередь, ЛУ ВИЧ-1 к DOR и ETR отмечалась реже всего — у 53,6% и 66,5% пациентов соответственно, при этом доля ЛУ ВИЧ-1 высокого уровня составила 22,9% для DOR и лишь 9,5% для ETR, что указывает на сохраняющийся терапевтический потенциал этих препаратов при условии обязательного предварительного тестирования на ЛУ ВИЧ-1.

Затем была проанализирована перекрестная ЛУ ВИЧ на основании известных данных об основных

однако отмечались и отличия. В частности, мутации K103N/S, характерные для ННИОТ первого поколения, не были определены в настоящем исследовании как ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 к ESV, в то время как мутации в 138 кодоне, ассоциированные с ЛУ ВИЧ-1 к ETR и RPV, были

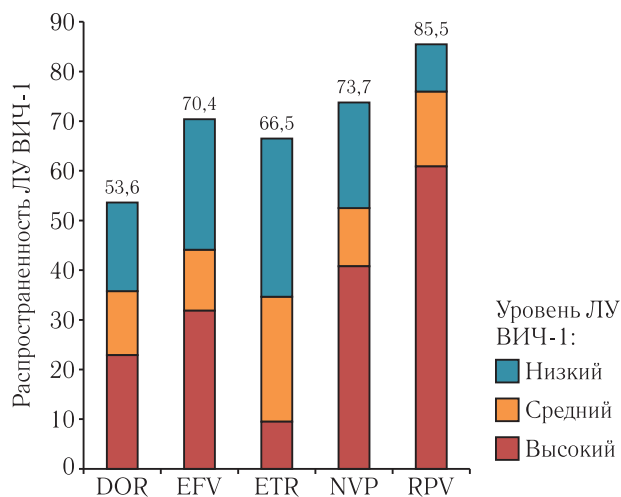


Рис. 2. Распространенность ЛУ ВИЧ-1 к препаратам класса ННИОТ среди пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, содержащей ESV

Fig. 2. Prevalence of HIV-1 DR to NNRTI drugs among patients with virological failure of ESV-containing ART

определены как ключевые в развитии резистентности к ESV. Различия отмечались и в мутациях в 106 кодоне. Так, V106I была описана только для ESV, а V106A для EFV, NVP и DOR.

Следует отметить, что в настоящем исследовании описаны мутации, возникшие у пациентов с неуспехом АРТ, содержащей ESV, и, вероятно, перечень мутаций, которые могут вызвать резистентность к препарату, шире описанного. Для определения

	L	K	K	V	E	Y	Y	G	F	M
	100	101	103	106	138	181	188	190	227	230
EFV	I	E P	N S	A M		C I V	L	A S E	C L	L
NVP	I	E P	N S	A M		C I V	L	A S E	C L	L
DOR	I	E		A M		I V	L	A S E	C L	L
ETR	I	E P			A G K Q	C I V	L	A S E	C L	L
RPV	I	E P			A G K Q	C I V	L	A S E	C L	L
ESV		E		M I	G K Q	C		A S	C	L

Рис. 3. Основные мутации к препаратам класса ННИОТ

Fig. 3. Major mutations to NNRTI drugs

мутациях к ННИОТ (<https://hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/NNRTI/>) и данных о статистически значимых мутациях ВИЧ-1 к ESV, полученных в настоящем исследовании (рис. 3).

Профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV был во многом схож с профилями других ННИОТ второго поколения,

всех паттернов мутаций, снижающих восприимчивость ВИЧ-1 к ESV, а также для оценки степени снижения восприимчивости вируса с паттернами мутаций к ESV требуется проведение фенотипического теста, основой для которого могут послужить результаты, полученные в настоящем исследовании.

Кроме того, результаты настоящего исследования могут быть использованы для разработки алгоритма для оценки прогностической ЛУ ВИЧ-1 к ESV.

Заключение. Комплексный анализ профиля ЛУ ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ, содержащей ESV, позволил определить, что препарат имеет более высокий генетический барьер к развитию ЛУ ВИЧ-1 по сравнению с препаратами ННИОТ первого поколения. Профиль ЛУ ВИЧ-1 к ESV схож с профилем к ННИОТ второго поколения, таким образом, пациенты, переключен-

ные с неэффективной АРТ, содержащей EFV и NVP, вероятно, будут положительно отвечать на терапию ESV. DOR и ETR сохраняют клинически значимый потенциал, что позволяет рассматривать их в качестве вариантов для переключения АРТ у пациентов с вирусологической неэффективностью схем, содержащих ESV. Большинство выявленных в настоящем исследовании мутаций и комбинаций мутаций не было описано в доклинических исследованиях и инструкции к ESV, что указывает на необходимость актуализации данных о профиле ЛУ ВИЧ-1 к ESV.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseini M.C., Kumarasamy N., Hakim J.G., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H., Hoffman I. F., Eshleman S.H., Piwovar-Manning E., Cottle L., Zhang X.C., Makhema J., Mills L.A., Panchia R., Faesen S., Eron J., Gallant J., Havlir D., Swindells S., Elharrar V., Burns D., Taha T.E., Nielsen-Saines K., Celentano D.D., Essex M., Hudelson S.E., Redd A.D., Fleming T.R., HPTN 052 Study Team. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, No. 9. P. 830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693.
- Kireev D., Kirichenko A., Lebedev A., Bobkova M. Alarming Rise of Primary HIV Drug Resistance in Major Regions of Russia // *Curr. HIV Res.* 2023. Vol. 21, No. 6. P. 347–353. doi: 10.2174/011570162X271430231201075335.
- Клинические рекомендации «Анализ лекарственной устойчивости ВИЧ». М., 2017. Available online: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/f38/_-10_04_2017_.pdf
- Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» (утв. Министерством здравоохранения РФ). М., 2024.
- Кравченко А.В., Юрин О.Г., Покровская А.В. 25 лет применения отечественных оригинальных антиретровирусных препаратов в схемах первой линии терапии ВИЧ-инфекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2023. Т. 12, № 2 (45). С. 75–82. [Kravchenko A.V., Yurin O.G., Pokrovskaya A.V. 25 years of using original domestic antiretroviral drugs in first-line HIV therapy regimens. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*, 2023, Vol. 12, No. 2 (45), pp. 75–82 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2305-3496-2023-12-2-75-82.
- Ульянова Я.С., Капустин Д.В., Краснова Е.И., Проровова В.В., Хохлова Н.И. Оценка эффективности лечения больных острой ВИЧ-инфекцией с использованием в схеме антиретровирусной терапии элсульфавирина // *Лечащий врач.* 2021. Т. 6, № 24. С. 52–55. [Ulyanova Ya.S., Kapustin D.V., Krasnova E.I., Prorovova V.V., Khokhlova N.I. Evaluation of the effectiveness of treatment of patients with acute HIV infection using elsulfavirin in the art scheme. *Attending physician*, 2021, Vol. 6, No. 24, pp. 52–55 (In Russ.)]. doi: 10.51793/OS.2021.24.6.011.
- Кравченко А.В., Шимонова Т.Е., Ульянова Я.С., Кузнецова А.В., Исаева Г.Н., Сизова Н.В., Палагута А.Е., Бабурина А.Р., Шевченко В.В., Ульяникова М.А., Фисенко Е.Г., Радзиховская М.В., Мусатов В.Б., Аноприенко Е.А., Малюгина Н.Е., Покровская А.В., Журавкова О.Л., Елистратова О.В., Волова Л.Ю., Ушакова А.А., Ломакина Е.А., Ласеева М.Г., Терехова М.В. Результаты 96 недель пострегистрационного исследования безопасности схемы АРТ, включавшей элсульфавирин, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ (ПРИБ-1) // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2024. Т. 14, № 3. С. 89–100. [Kravchenko A.V. et al. Results of 96 weeks of post-registration study of the safety of an ART regimen containing elsulfavirin in HIV-infected patients previously not receiving ART (PRIB-1). *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2024, Vol. 14, No. 3, pp. 89–100 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2024.14.3.89-100.
- Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Голиусова М.Д., Кулабухова Е.И., Канестри В.Г., Козырина Н.В., Митюрин Е.В. Эффективность и безопасность АРТ после переключения пациентов на комбинированный отечественный НИОТ фосфаладин в сочетании с элсульфавирином // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2022. Т. 12, № 3. С. 84–90. [Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Goliusova M.D., Kulabukhova E.I., Canestri V.G., Kozyrina N.V., Mityurina E.V. Efficacy and safety of ART after switching patients to the combined domestic NRTI phosphaladine in combination with elsulfavirin. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2022, Vol. 12, No. 3, pp. 84–90 (In Russ.)]. doi: 10.18565/epidem.2022.12.3.84-90.
- Коалиция по готовности к лечению: Анализ закупок АРВ-препаратов в Российской Федерации в 2022 году. 2023. Available online: <https://itpc-eeca.org/wp-content/uploads/2023/05/rezultaty-monitoringa-gosudarstvennyh-zakupok-arv-preparatov-v-2022-godu-1.pdf>.
- Javanbakht H., Ptak R.G., Chow E., Yan J.M., Russell J.D., Mankowski M.K., Hogan P.A., Hogg J.H., Vora H., Hang J.Q., Li Y., Su G., Paul A., Cammack N., Klumpp K., Heilek G. In vitro resistance development for RO-0335, a novel diphenylether nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor // *Antivir. Res.* 2010. Vol. 86, No. 2. P. 212–219. doi: 10.1016/j.antiviral.2010.02.323.
- Инструкция по применению лекарственного препарата ЭлПИДА®. Available online: <http://arvt.ru/sites/default/files/elpida.pdf>.

12. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Кравченко А.В., Покровская А.В., Куимова У.А., Сизова Н.В., Майорова С.О., Гусев Д.А., Покровский В.В. Оценка лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к элсульфавирину и эффективность его применения среди российских пациентов, ранее не получавших антиретровирусные препараты // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 5. С. 29–39. [Kirichenko A.A., Kireev D.E., Kravchenko A.V., Pokrovskaya A.V., Kuimova U.A., Sizova N.V., Mayorova S.O., Gusev D.A., Pokrovsky V.V. Evaluation of HIV-1 drug resistance to el sulfavirin and its effectiveness in Russian antiretroviral-naïve patients. *Journal of Infectology*, 2020, Vol. 12, No. 5, pp. 29–39 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-29-39.
13. Крикливая Н.П., Максименко Л.В., Осипова И.П., Готфрид Л.Г., Тотменин А.В., Капустин Д.В., Позднякова Л.Л., Остапова Т.С., Ященко С.В., Скударнов С.Е., Гашникова Н.М. // *Материалы IX Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с международным участием*, 3–4 октября 2024 г. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2024. С. 118–120. [Krikliyava N.P., Maksimenko L.V., Osipova I.P., Gottfried L.G., Totmenin A.V., Kapustin D.V., Pozdnyakova L.L., Ostapova T.S., Yashchenko S.V., Skudarnov S.E., Gashnikova N.M. Development of HIV-1 resistance to el sulfavirin among infected residents of the Novosibirsk region and Krasnoyarsk territory. *IX St. Petersburg Forum on HIV Infection with International Participation*, October 3–4, 2024: abstract book. St. Petersburg: St. Petersburg Public Organization «Chelovek i ego zdorov'e», 2024, pp. 118–120 (In Russ.)].
14. Tambuyzer L., Nijs S., Daems B., Picchio G., Vingerhoets J. Effect of mutations at position E138 in HIV-1 reverse transcriptase on phenotypic susceptibility and virologic response to etravirine // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2011. Vol. 58, No. 1. P. 18–22. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182237f74.
15. Melikian G.L., Rhee S.Y., Varghese V., Porter D., White K., Taylor J., Towner W., Troia P., Burack J., Dejesus E., Robbins G.K., Razzeca K., Kagan R., Liu T.F., Fessel W.J., Israelski D., Shafer R.W. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. Vol. 58, No. 1. P. 12–20. doi: 10.1093/jac/dkt316.
16. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I., Shlykova A., Lopatukhin A., Pokrovskaya A., Bobkova M., Antonova A., Kuznetsova A., Ozhmegova E., Shtrek S., Sannikov A., Zaytseva N., Peksheva O., Piterskiy M., Semenov A., Turbina G., Filoniuk N., Shemshura A., Kulagin V., Kolpakov D., Suladze A., Kotova V., Balakhontseva L., Pokrovsky V., Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: analysis of the national database, 2006–2022 // *Viruses*. 2023. Vol. 15, No. 4. P. 991. doi: 10.3390/v15040991.
17. Vingerhoets J., Tambuyzer L., Azijn H., Hoogstoel A., Nijs S., Peeters M., Béthune M.P., De Smedt G., Woodfall B., Picchio G. Resistance profile of etravirine: combined analysis of baseline genotypic and phenotypic data from the randomized, controlled Phase III clinical studies // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 4. P. 503–514. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833677ac.
18. Xu H.T., Quan Y., Schader S.M., Oliveira M., Bar-Magen T., Wainberg M.A. The M230L nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in HIV-1 reverse transcriptase impairs enzymatic function and viral replicative capacity // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54, No. 6. P. 2401–2408. doi: 10.1128/AAC.01795-09.
19. Rhee S.Y., Tzou P.L., Shafer R.W. Temporal trends in HIV-1 mutations used for the surveillance of transmitted drug resistance // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 5. P. 879. doi: 10.3390/v13050879.
20. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P., Bobkova M.R., Shafer R.W. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses // *AIDS*. 2014. Vol. 28, No. 17. P. F1–F8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000485.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 22.09.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев. Вклад в сбор данных — А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев, А. В. Кравченко, И. А. Лаповок, Н. В. Сизова, Н. Э. Монахов, А. И. Ермаков, М. В. Питерский, А. В. Семенов. Вклад в анализ данных и выводы — А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев. Вклад в подготовку рукописи — А. А. Кириченко, Д. Е. Киреев, А. В. Кравченко, М. Р. Бобкова, В. Г. Акимкин.

Сведения об авторах:

Кириченко Алина Алексеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: kirichenko@cmd.su; ORCID 0000–0002–7116–0138;

Киреев Дмитрий Евгеньевич — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: dmitkireev@yandex.ru; ORCID 0000–0002–7896–2379;

Кравченко Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3а; e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru; ORCID 0000–0001–7857–3763;

Лаповок Илья Андреевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории диагностики и молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: lapovok@cmd.su; ORCID 0000–0002–6328–1415;

- Сизова Наталья Владимировна* — доктор медицинских наук, доцент, заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической работе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru; SPIN 7724–0133;
- Монахов Никита Эдуардович* — заведующий поликлиническим инфекционным отделением No 3, врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: kitt_898989@mail.ru; ORCID 0000–0001–8935–7863;
- Ермаков Алексей Игоревич* — заведующий клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: ermakovspb@mail.ru; ORCID 0000–0003–3435–5881;
- Питерский Михаил Валерьевич* — и.о. руководителя Уральского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»; 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; e-mail: piterskiy_mv@niiviom.ru; ORCID 0000–0001–5506–2389;
- Семенов Александр Владимирович* — доктор биологических наук, директор федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора»; 620030, Екатеринбург, ул. Летняя, д. 23; e-mail: semenov_av@niiviom.ru; ORCID 0000–0003–3223–8219;
- Бобкова Марина Ридовна* — доктор биологических наук, главный специалист лаборатории биологии лентивирусов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова»; 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; e-mail: mrbobkova@mail.ru; ORCID 0000–0001–5481–8957;
- Акимкин Василий Геннадьевич* — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; 111123, Москва, Новогиреевская ул., д. 3А; e-mail: vgakimkin@yandex.ru; ORCID 0000–0003–4228–9044.