

## ВЫЯВЛЕНИЕ ВИЧ-1, РЕЗИСТЕНТНЫХ К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ, СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Д.П. Зырянова<sup>1</sup>, Е.М. Астахова<sup>1</sup>, М.П. Гашникова<sup>1</sup>, Т.Н. Исмаилова<sup>2</sup>, Е.Ф. Бочаров<sup>1</sup>,  
А.С. Чернов<sup>2</sup>, А.В. Тотменин<sup>1</sup>, Н.М. Гашникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Новосибирская область, Россия

<sup>2</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Томской области, Томск, Россия

### Detection of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs among tomsk oblast population with newly diagnosed HIV-infection

D.P. Zyryanova<sup>1</sup>, E.M. Astakhova<sup>1</sup>, M.P. Gashnikova<sup>1</sup>, T.N. Ismailova<sup>2</sup>, E.F. Bocharov<sup>1</sup>, A.S. Chernov<sup>2</sup>, A.V. Totmenin<sup>1</sup>,  
N.M. Gashnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo, Novosibirsk oblast, Russia

<sup>2</sup>Tomsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Tomsk, Russia

#### Резюме

*Цель:* оценка распространения ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным препаратам, среди жителей Томской области с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией.

*Материалы и методы.* Собрано 122 клинических образца периферической крови ВИЧ-инфицированных жителей Томской области, не принимавших антиретровирусные препараты. Для выделенных из клинических образцов ВИЧ-1 исследована нуклеотидная последовательность фрагментов генома, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу вируса. Выполнен комплексный анализ эпидемиологических данных пациентов и наличия в геноме ВИЧ-1 мутаций, связанных с развитием резистентности к ингибиторам протеазы и обратной транскриптазы вируса.

*Результаты.* Анализ ВИЧ-1, выделенных от наивных ВИЧ-инфицированных лиц Томской области, в 9,8% случаев выявил мутации ВИЧ-1, ассоциированные со снижением чувствительности вируса к антиретровирусным препаратам. Среди описанных мутаций 50% составляли мутации, связанные с резистентностью к ингибиторам протеазы вируса; в 33,3% – мутации резистентности к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы и в 16,7% – к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы вируса. Из 9,8% резистентных вирусов в 7,3% случаев были выявлены мутации, ассоциированные с развитием потенциально/потенциально-низкого/низкого уровня снижения чувствительности ВИЧ-1 к препаратам. Основные мутации резистентности ВИЧ-1 высокого и среднего уровня были зарегистрированы лишь в 2,5% генотипированных ВИЧ-1, выделенных от лиц, потребляющих инъекционные наркотические препараты.

*Заключение.* Выполненное исследование выявило среди наивных ВИЧ-инфицированных жителей Томской области достаточно низкую частоту регистрации ВИЧ-1, несущих мутации, ассоциированные с резистентностью к антиретровирусным препаратам. Вероятно,

#### Abstract

*The purpose of this paper is to evaluate the spreading of HIV-1 resistant to antiretroviral drugs among Tomsk Oblast population with newly diagnosed HIV-infection.*

*Materials and methods.* It was collected 122 clinical samples of peripheral blood of HIV-infected patients from Tomsk Oblast who did not take antiretroviral drugs. In HIV-1 isolated from clinical samples we studied nucleotide sequence of genome fragments encoding virus protease and reverse transcriptase. Complex analyses of epidemiologic data from patients and the presence in genome HIV-1 mutations associated with resistance development to protease inhibitors and virus reverse transcriptase were carried out.

*Results.* Analysis of HIV-1 isolated from Tomsk Oblast naive HIV-infected population made it possible to detect HIV-1 mutations associated with a decrease of virus sensitivity to antiretroviral drugs in 9,8% of cases. Among described mutations 50% were associated with resistance to virus protease inhibitors; 33,3% were resistance mutations to non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase, and 16,7% were resistance mutations to nucleoside inhibitors of virus reverse transcriptase. Out of 9,8% of resistant viruses 7,3% of cases included mutations associated with the development of potentially low level of reduction of HIV-1 sensitivity to drugs. Main HIV-1 resistance mutations of high and average levels were registered only in 2,5% of genotyped HIV-1 isolated from people who inject drugs.

*Conclusion.* Current study detected considerably low sampling rate of HIV-1 carrying mutations associated with resistance to antiretroviral drugs among Tomsk Oblast naive HIV-infected population. It is believed to be caused by a relatively short period of extensive application of antiretroviral therapy in that territory. Analysis of epidemiologic data resulted in detection of factors negatively affecting prediction of further development of HIV-infection epidemic in the region including prevalence of risk behavior practice contributing to resistant HIV-1 transmission both among patients via heterosexual contacts and among people who inject drugs.

это связано с относительно коротким периодом широкого применения в области антиретровирусной терапии. Анализ эпидемиологических данных выявил факторы, негативно влияющие на прогноз дальнейшего развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе – широкую распространенность практик рискованного поведения, способствующих передаче резистентных ВИЧ-1 как среди лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах, так и среди потребителей инъекционных наркотиков.

**Ключевые слова:** ВИЧ-1, передаваемая резистентность ВИЧ-1, Томская область.

## Введение

Глобальное расширение охвата антиретровирусной терапией (АРВТ) привело к значительному снижению уровня заболеваемости и смертности от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также к существенному сокращению новых случаев инфицирования ВИЧ [1]. Разработка новых схем терапии с использованием более эффективных антиретровирусных препаратов (АРВП) позволила улучшить переносимость лечения, повысить приверженность пациентов к терапии, снизить риск вирусологической неэффективности терапии среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), увеличить доступность АРВТ в целом [2]. В результате среди ВИЧ-инфицированных жителей ряда развитых стран наблюдается резкое снижение частоты регистрации случаев приобретенной лекарственной устойчивости ВИЧ-1 [3, 4, 5]. Тем не менее, увеличение общего количества ЛЖВ, принимающих АРВТ, имеет и негативные последствия – во многих странах мира наблюдается рост показателей передаваемой/первичной резистентности ВИЧ-1 к АРВП [3, 6, 7].

Распространенность первичной резистентности ВИЧ-1 существенно различается как в отдельных странах, так и в специфических группах лиц, практикующих рискованное в отношении инфицирования ВИЧ-1 поведение [5]. Например, исследования, проведенные в Европе, зафиксировали стабильные показатели распространения первично резистентных ВИЧ-1 за период 2008–2010 гг. на уровне 8% [6, 7]. Аналогичные работы, выполненные в Соединенных Штатах в тот же период времени, показали более высокие и растущие темпы распространения резистентных к АРВТ ВИЧ-1 приблизительно на уровне 17% [8]; в Канаде распространенность резистентных ВИЧ-1 в период 1999–2008 гг. регистрировалась на уровне 10%, при этом в последние годы наблюдается рост данного показателя [9].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит глобальный надзор за передачей резистентности к ВИЧ-1. Передаваемая ВИЧ-1 лекарственная устойчивость классифицируется по трем категориям в соответствии с данными

**Key words:** HIV-1, resistant HIV-1 transmission, Tomsk Oblast.

наблюдений: низкая распространенность (<5%), умеренная распространенность (5–15%) и высокая распространенность (> 15%). Тестирование генотипической резистентности ВИЧ-1 считается эффективным с точки зрения затрат АРВТ на ВИЧ-инфекции, когда уровень передаваемой лекарственной устойчивости превышает 5% [10, 11].

Распространение резистентных ВИЧ-1 имеет важные клинические и общественные последствия для здоровья населения. На индивидуальном уровне распространение резистентных ВИЧ-1 может увеличивать риск вирусологической неэффективности АРВТ, приводить к закреплению мутаций резистентности в геноме вируса, что, в свою очередь, может поставить под угрозу как индивидуальную, так и демографическую эффективность стандартизированных схем АРТ первой линии [12]. Надзор за распространением первичной/передаваемой резистентности ВИЧ-1 имеет решающее значение для разработки/коррекции клинических рекомендаций, связанных с ВИЧ, особенно в отношении применяемых схем АРТ первой линии и необходимости проведения базовых тестов на генотипическую резистентность ВИЧ-1.

Исследование первичной резистентности ВИЧ-1 на разных территориях России, в том числе с высокой заболеваемостью населения ВИЧ-инфекцией, является весьма актуальным.

**Цель исследования** – генотипирование резистентности ВИЧ-1, выделенных от жителей Томской области с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией.

## Материалы и методы

В исследование было включено 122 жителя Томской области с впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией в период 2015–2016 гг. Все ВИЧ-инфицированные пациенты на момент сдачи крови не принимали антиретровирусную терапию (АРВТ-наивные). Клинические образцы периферической крови были связаны с демографическими и клиническими данными посредством кодированных номеров в соответствии с требованиями

этических норм России. Клинико-демографические данные пациентов включали пол, возраст, вероятный путь инфицирования, наличие практик рискованного поведения, даты последнего отрицательного и первого положительного исследования на ВИЧ-1 (при наличии), данные по вирусной нагрузке и количеству клеток CD4.

Из 250 мкл периферической крови набором ДельтаМаг (ВекторБест, Россия) была выделена суммарная РНК, которая использовалась для наработки ВИЧ-специфических фрагментов.

Для каждого образца с помощью разработанного лабораторного набора праймеров были получены фрагменты гена *pol* ВИЧ-1, кодирующие область протеазы-ревертазы (PR-RT), протяженностью 1400 нт. Определение нуклеотидной последовательности ВИЧ-1 проводили на автоматическом секвенаторе 3130xl (Applied Biosystems, США). Все расшифрованные фрагменты *pol* были собраны с помощью программы Sequencher 4.1 software (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI, USA). Полученные последовательности фрагментов ВИЧ-1 сравнивались с соответствующими референс-последовательностями различных субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных (Los Alamos HIV-1 database) с применением программ ClustalW Multiple alignment и BioEdit software 7.2.5 [13]. Филогенетический анализ выполняли с помощью MEGA 6.0.6, используя метод объединения ближайших соседей (*neighbor-joining method, NJ*) с бутстрепом 1,000 повторов на основе двухпараметрической модели Кимуры [14]. Статистическую значимость топологии филогенетического дерева оценивали с помощью анализа бутстрепов. С помощью интернет-ресурса jPHMM ([http://jphmm.gobics.de/submission\\_hiv.html](http://jphmm.gobics.de/submission_hiv.html)) были исследованы возможные мозаичные последовательности и выявлены уникальные рекомбинантные (URF) вирусы. Анализ наличия мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, проводили с помощью специализированного интернет-ресурса (<https://hivdb.stanford.edu>). Анализ мутаций, связанных с резистентностью ВИЧ-1 к лекарственным препаратам, осуществляли на основе рекомендаций ВОЗ по эпиднадзору за перечнем мутаций лекарственной устойчивости [15, 16].

### Результаты и обсуждение

Собрано 122 клинических образца от ВИЧ-инфицированных жителей Томской области. Из них 60,3% имели данные по предыдущему отрицательно обследованию на ВИЧ. Среди лиц, вовлеченных в исследование, было 42,4% женщин, медиана возраста составила 32,6 (21–58). Доля мужчин составила 57,6%, медиана возраста – 34 года (21–51).

44,8% пациентов были инфицированы при гетеросексуальных контактах (ГС). 73,1% лиц из этой

группы при ГС-контактах не использовали презервативы, 23,1% – использовали, но не всегда, 3,8% пациентов всегда пользовались презервативом. Кроме того, 26,9% вовлеченных в исследование жителей Томской области сообщили о том, что они практиковали случайные ГС-контакты, 23,1% – имели гетеросексуальные контакты с ВИЧ-инфицированными партнерами.

В исследованной выборке 55,2% лиц являлись потребителями инъекционных наркотиков (ПИН). Среди ПИН 18,8% потребляли героин, 6,25% – ханку, в 59,4% чередовали опиоидные и синтетические наркотики, в 15,6% использовали только синтетические наркотики (соли, скорость). Среди ПИН в 46,9% случаев было сообщено о регулярной практике случайных/беспорядочных гетеросексуальных контактов. Среди ПИН, вовлеченных в исследование, 40% вступали в ГС контакты без презерватива, 33,3% – с презервативом, но не всегда, и 26,7% – всегда с презервативом. 34,4% лиц этой группы сообщили о совместном использовании инъекционных наркотических средств.

Для всех лиц, вовлеченных в данное исследование, были получены фрагменты генома ВИЧ-1, кодирующие протеазу и обратную транскриптазу вируса, которые являются основными мишенями для действия антиретровирусных препаратов, применяемых в первой линии АРВТ.

Расшифровка полученных нуклеотидных последовательностей исследуемых ВИЧ-1 и их анализ на наличие мутаций, связанных с развитием резистентности вируса к применяемым АРВТ, позволили в 12 (9,8%) случаях обнаружить мутации резистентности ВИЧ-1. Среди всех найденных мутаций вируса мутации в области, кодирующей протеазу ВИЧ-1, были найдены в 50% случаев; в области, кодирующей обратную транскриптазу вируса, были обнаружены мутации, связанные с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы ВИЧ-1 (НИОТ), – в 16,7% (мутации, вызывающие потенциально-низкий уровень резистентности); в 33,3% случаев – мутации, связанные с развитием резистентности вируса к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы вируса (ННИОТ, в том числе основные мутации резистентности – в 16,7%).

В общей выборке исследованных ВИЧ-1 из 9,8% найденных мутаций в 7,3% случаев были выявлены мутации, ассоциированные с развитием потенциального/потенциально-низкого/низкого уровня снижения чувствительности ВИЧ-1 к АРВТ. Основные мутации, вызывающие развитие резистентности высокого и среднего уровня, были зарегистрированы лишь в 2,5% случаев. Разнообразие выявленных в данной работе мутаций ВИЧ-1, ассоциированных с резистентностью к АРВП, приведено в таблице.

Таблица

**Эпидемиологические данные пациентов, у которых выделены первично резистентные ВИЧ-1 и данные по выявленным мутациям резистентности ВИЧ-1**

Шифр пациента	Пол	Возраст	Год постановки диагноза	Год последнего отрицательного обследования на ВИЧ	Путь инфицирования	Использование общего инструментария при ПИН	Выявленные мутации, связанные с развитием резистентности ВИЧ-1			Уровень развития резистентности ВИЧ-1 к препаратам, вызываемый мутацией	Генетический вариант ВИЧ-1
							ИП	НИОТ	ННИОТ		
1501	Ж	35	2015	2014	ГС	–		D67G	V179E	Потенциально-низкий к AZT, D4T	CRF63_02A1
1518	М	31	2015	–	ПИН	Нет				Потенциально-низкий ко всем ННИОТ	CRF63_02A1
1521	М	42	2015	2014	ПИН	Нет	V32I			Низкий к ATV/г, DRV/г, IDV/г, LPV/г, NFV Средний к FPV/г	CRF63_02A1
1525	Ж	32	2015	–	ПИН	Нет	I84V			Высокий к ATV/г, FPV/г, IDV/г, NFV, SQV/г	A
1529	Ж	42	2015	–	ГС	–	M46I			Средний к NFV Потенциально-низкий к ATV/г, FPV/г, IDV/г, LPV/г, SQV/г	A
1534	Ж	29	2015	2011	ПИН	Да				Высокий к EFV, NVP	URF63/A
162166	М	46	2016	2013	ГС	–	L10F			Низкий к FPV/г, NFV Потенциально низкий к IDV/г	URF63/A
162167	М	33	2016	–	ПИН	Да		M41L		Потенциально-низкий к DDI Низкий к AZT, D4T	CRF63_02A1
162280	Ж	34	2016	2012	ГС	–	N83D			Низкий к ATV/г, IDV/г, SQV/г Низкий к NFV, TPV/г	CRF63_02A1
162322	М	38	2016	–	ПИН	Да	L89V			Потенциально-низкий к FPV/г, NFV	CRF63_02A1
162344	М	32	2016	2012	ПИН	Да			V108I, V179I	Низкий к NVP Потенциально-низкий к DOR, EFV	CRF63_02A1
162559	М	50	2016	2008	ПИН	Да			K103N	Высокий к EFV, NVP	URF63/A



Необычно высокая частота передачи была описана для мутаций, вызывающих снижение чувствительности к ингибиторам протеазы (ИП) ВИЧ-1. Среди изученных ВИЧ-1 каждая из мутаций была найдена лишь в единичных случаях (0,8%). Среди мутаций резистентности к ИП были следующие: I84V — непалиморфная мутация, возникающая при приеме ИП, вызывает высокий уровень резистентности к ATV, FPV, IDV, NFV и SQV, средний уровень резистентности к LPV и TPV и низкий к DRV; L10F, непалиморфная акцессорная мутация, ассоциированная со снижением чувствительности к DRV, FPV, IDV, LPV и NFV; V32I — непалиморфная мутация, возникающая при приеме ИП, снижающая чувствительность ко всем ИП, за исключением SQV, при наличии которой требуется коррекция приема DRV; M46I, относительно непалиморфная мутация, которая в комбинации с другими мутациями резистентности к ИП ассоциируется со снижением чувствительности ко всем ИП, за исключением DRV; L89V — непалиморфная мутация, возникающая при приеме ИП, снижающая чувствительность к FPV, DRV, NFV и IDV.

Для изученных вариантов ВИЧ-1 был выполнен филогенетический анализ, определена принадлежность вирусов к генетическим кластерам ВИЧ-1. Было показано, что в 100% ВИЧ-1 CRF63\_02A1 регистрировалась мутация K20I. Эта мутация относится к полиморфным, является консенсусной для ВИЧ-1 субтипа G и CRF02\_AG. Для ВИЧ-1 субтипов B и C K20I ассоциирована со снижением чувствительности вируса к NFV. В одном варианте CRF63\_02A1 ВИЧ-1 в комплексе с K20I была найдена L10V, селективируемая при приеме ИП, которая увеличивает репликационные способности ВИЧ в присутствии других мутаций резистентности вируса к ИП. Среди ВИЧ-1 субтипа A K20I была найдена лишь в 4,5% случаев. Мутация L10I, обладающая аналогичными свойствами с L10V, среди ВИЧ-1 субтипа A встречалась в 13,6%.

Среди мутаций, вызывающих резистентность ВИЧ-1 к НИОТ, были зарегистрированы в единичных случаях D67G и M41L. D67G и M41L относятся к группе мутаций ВИЧ-1 к аналогам тимидина (ТАМ). M41L в комбинации с T215Y отвечает за развитие резистентности вируса среднего/высокого уровня к AZT и d4T, снижает чувствительность вируса к ddI, ABC и TDF. D67N, как правило, встречается у ВИЧ-1, имеющих множественные ТАМ. Только среди ВИЧ-1 субтипа A в 9,1% случаев была найдена полиморфная мутация из группы ТАМ V118I.

Интересно, что характерная для российских вариантов мутация A62V встречалась в исследованной выборке ВИЧ-1 субтипа A лишь в 63,6% [15, 17, 18].

Мутация K103N является широко распространенной среди ВИЧ-инфицированных пациентов

России, принимающих АРВТ, так как здесь длительное время наиболее назначаемыми препаратами были ННИОТ первого поколения, которые имеют низкий генетический барьер для развития резистентности [19]. Данная мутация — единственная, найденная в повторе (1,6%). Среди мутаций, опосредованно влияющих на чувствительность ВИЧ-1 к ННИОТ, были найдены V179I (полиморфная мутация, часто селективируемая у пациентов, принимающих ETR и RPV, имеет минимальный эффект на развитие резистентности ВИЧ к ННИОТ), V179E (неполиморфная мутация, появляется при селективном давлении NVP и EFV, связана с резистентностью ВИЧ-1 низкого уровня ко всем ННИОТ).

Акцессорная мутация V108I также была найдена в единственном случае, она ассоциирована с низким уровнем снижения чувствительности к NVP и DOR.

Выявленные в работе первично резистентные ВИЧ-1 относились к генетическим вариантам CRF63\_02A1 (58,3%), URF63/A (25%) и субтипу A (16,7%).

Анализ эпидемиологических данных пациентов, у которых были найдены ВИЧ-1, содержащие в геноме мутации, влияющие на снижение чувствительности к АРВТ, показывает, что в 66,7% случаев первично резистентные ВИЧ-1 выделены от лиц, потребляющих наркотические препараты инъекционно. Из 8 ПИН, инфицированных резистентными ВИЧ-1, 62,5% сообщили о практике совместного использования шприцев/игл при употреблении инъекционных наркотических средств. Все три случая передачи ВИЧ-1, имеющих высокий уровень резистентности к АРВТ, также связаны с ПИН (потребителями синтетических наркотических препаратов в чистом виде или в сочетании с героином). Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, несущими основную мутацию резистентности K103N, также имели практику совместного использования инструментария при употреблении инъекционных наркотических средств. Углубленное молекулярно-генетическое изучение ВИЧ-1, выделенных от этих лиц, позволило отнести оба вируса к новым возникшим уникальным рекомбинантным формам ВИЧ-1 (URF63/A), образованным в результате повторного инфицирования генетическими вариантами ВИЧ-1 субтипа A (A6) и CRF63\_02A1, что также является подтверждением практик, рискованных в отношении инфицирования ВИЧ.

### Заключение

Томская область является регионом России со своей спецификой развития территориальной эпидемии ВИЧ-инфекции. До 2013 г. в Томской области выявлялось ежегодно около 200 новых слу-

чаев ВИЧ-инфекции, в 2013–2015 гг. здесь была зарегистрирована одна из наиболее резких российских вспышек распространения ВИЧ-1, где кратность прироста заболеваемости варьировала от 6 до 14 раз для отдельных территорий области. В настоящее время Томская область находится в категории неблагополучных российских регионов по распространению этого заболевания. Поэтому изучение распространения первично резистентных ВИЧ-1 в Томской области является весьма актуальным. В рамках данного исследования в 2017 г. было собрано 122 клинических образца от ВИЧ-инфицированных жителей Томской области с впервые диагностированной в 2015–2016 гг. ВИЧ-инфекцией, не принимавших на момент сбора образцов АРВП.

В общей выборке исследованных ВИЧ-1, выделенных от жителей Томской области, в 9,8% были найдены резистентные к АРВП ВИЧ-1. Среди резистентных ВИЧ-1 были выявлены мутации, ассоциированные с развитием потенциального/потенциально-низкого/низкого уровня снижения чувствительности ВИЧ-1 к АРВП в 7,3%. Основные мутации, вызывающие развитие резистентности ВИЧ-1 высокого и среднего уровня, были зарегистрированы лишь в 2,5% генотипированных ВИЧ-1, выделенных от лиц, потребляющих инъекционные наркотические препараты.

Выполненный в настоящей работе анализ передачи резистентных ВИЧ-1 в Томской области выявил отличия от данных, полученных при мониторинге первичной резистентности ВИЧ-1, проводимой в других регионах страны. В Томской области, в отличие от соседних Тюменской, Кемеровской, Иркутской областей, Дальнего Востока, центральных регионов России, где наиболее часто регистрируется передача мутаций, связанных с развитием резистентности к ННИОТ, чаще встречалась передача мутаций устойчивости к ИП [20–26]. Данный факт, вероятно, объясняется тем, что ряд описанных в работе мутаций к ИП можно отнести к полиморфизмам, характерным для ВИЧ-1, циркулирующих в Томской области. Низкая распространенность ВИЧ-1, несущих в геноме мутации, ассоциированные с резистентностью ВИЧ-1 к ННИОТ, связана с недавним временем активного распространения ВИЧ-инфекции в этом регионе и, соответственно, относительно коротким периодом широкого применения АРВП ВИЧ-инфицированных жителей области.

Важно отметить, что анализ эпидемиологических данных пациентов, вовлеченных в исследование, позволил выявить широкую распространенность практик рискованного поведения, способствующих передаче первично резистентных ВИЧ-1, как среди лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах (гетеросексуальные контакты без

использования презерватива, случайные сексуальные контакты, гетеросексуальные контакты с ВИЧ-инфицированным партнером), так и среди ПИН (совместное использование инструментария при инъекционном введении наркотиков, гетеросексуальные контакты без использования презерватива). Именно среди лиц, широко практикующих рискованные практики поведения, приводящие к инфицированию ВИЧ, в том числе повторному, чаще выявлялись резистентные к АРВП варианты ВИЧ-1.

Несмотря на то, что передача ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к АРВП среди лиц, инфицированных в 2015–2016 гг., была зарегистрирована на достаточно низком уровне, данное исследование позволило выявить ряд факторов, негативно влияющих на прогноз дальнейшего развития эпидемии ВИЧ-инфекции в регионе. Высокие темпы распространения ВИЧ-инфекции в Томской области, увеличение охвата выявленных в 2015–2018 гг. ВИЧ-инфицированных лиц АРВП приводят к ежегодному существенному увеличению количества ВИЧ-инфицированных лиц, принимающих АРВП. Если описанные особенности поведения жителей Томской области в отношении практик рискованного поведения не будут меняться, вероятность усугубления ситуации в регионе представляется весьма вероятной.

Полученные данные по распространению первично резистентных к АРВП ВИЧ-1 в Томской области, включающие описание выявленных мутаций резистентности ВИЧ-1 и основных факторов, способствующих распространению резистентных вирусов, являются существенным вкладом в общий эпиднадзор за распространением ВИЧ-инфекции в России.

*Работа выполнена в рамках Государственного задания 3/16 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).*

#### Литература

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland. – 2017. – UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>
2. Viswanathan S, Justice A.C, Alexander G.C. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69(4): 493–498. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000643; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482798/>
3. Yang W.L., Kouyos R., Scherrer A.U. et al. Assessing the paradox between transmitted and acquired HIV type 1 drug resistance mutations in the Swiss HIV Cohort Study from 1998 to 2012. *J Infect Dis.* 2015; 212(1): 28–38. DOI: 10.1093/infdis/jiv012. Epub 2015 Jan 9; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576600>
3. De Luca A., Dunn D., Zazzi M. et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. *J Infect Dis.* 2013; 207(8): 1216

– 1220. DOI: 10.1093/infdis/jit017. Epub 2013 Jan 11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315324>

4. Montaner J.S., Lima V.D., Harrigan P.R. et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the "HIV treatment as prevention" experience in a Canadian setting. *PLoS One*. 2014; DOI:10.1371/journal.pone.0087872; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087872>

5. Rhee S.Y., Blanco J.L., Jordan M.R. et al. Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level meta-analysis. *PLoS Med*. 2015; DOI: 10.1371/journal.pmed.1001810; <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001810>

6. Pham Q.D., Wilson D.P., Law M.G. et al. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014; 28(218): 2751–2762. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000494; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25493601>

7. Hofstra L.M., Sauvageot N., Albert J. et al. Hofstra, L.M. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis*. 2016; 62(5): 655–663. DOI: 10.1093/cid/civ963; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741360/>

8. Manosuthi W., Tongyen S., Nilkamhang S. et al. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *J Med Virol*. 2013; 85(2): 194–199. DOI: 10.1002/jmv.23452; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161095>

9. Update on HIV-1 Strain and Transmitted Drug Resistance in Canada: Findings from the Canadian HIV Strain and Drug Resistance Surveillance Program, 2012-2013. Ottawa, Canada. 2017; [https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013.pdf)

10. Bennett D.E., Myatt M., Bertagnolio S. et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Ther*. 2008; 13(2): 25–36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575189>

11. Sax P., Islam R., Walensky R. et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(9): 1316–1323. DOI: 10.1086/496984; <https://academic.oup.com/cid/article/41/9/1316/278613>

12. Wittkop L., Günthard H.F., F de Wolf et al. EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(5): 363-371. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70032-9; [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70032-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70032-9/fulltext)

13. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl Acids Symp Ser*. 1999; 41: 95-98. <http://brownlab.mbio.ncsu.edu/JWB/papers/1999Hall1.pdf>

14. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol*. 2013; 30(12): 2725-2729. DOI: 10.1093/molbev/mst197; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840312/>

15. Tang, M.W., Liu T.F., Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. *Intervirology*. 2012; 55: 98–101. DOI: 10.1159/000331998; <https://pdfs.semanticscholar.org/4766/154290625737287fc25888edfee35495c4fc.pdf>

16. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D. et al Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE* 2009; DOI: 10.1371/journal.pone.0004724; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004724>

17. Гашникова, Н.М. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика распространения ВИЧ-инфекции на Юге России. / Н.М. Гашникова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – № 5(4). – С. 73–81.

18. Суханова, А.Л. Полиморфизм области генома, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу, вариантов ВИЧ-1 подтипа А, распространенных на территории СНГ. / А.Л. Суханова [и др.] // Молекулярная биология. – 2005. – № 39(6). – С. 1063–1071.

19. Tang M.W., Shafer R.W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012; 72(9): e1–e25. DOI: 10.2165/11633630-000000000-00000; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689909/>

20. Gashnikova N.M., Astakhova E.M., Gashnikova M.P. et al. HIV-1 Epidemiology, Genetic Diversity, and Primary Drug Resistance in the Tyumen Oblast, Russia. *Biomed Res Int*. 2016; DOI: 10.1155/2016/2496280; <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2496280/>

21. Лебедев, А.В. Сравнительный анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в Иркутской области в 1999 и 2012 гг. / А.В. Лебедев [и др.] // Проблемы вирусологии. – 2016. – № 61(3). – С. 112–118. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-112-118; <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-geneticheskikh-variantov-vich-1-tsirkulirovavshih-v-irkutskoy-oblasti-v-1999-i-2012-gg>

22. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P. et al. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *AIDS*. 2014; 28(17): F1–F8. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000485; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393743/>

23. Коломеец, А.Н. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности ВИЧ у инфицированных лиц на территории Сибирского федерального округа / А.Н. Коломеец [и др.] // МедиАль. – 2016. – № 1(18): С. 16–20. <https://www.medial-journal.ru/jour/article/view/3/4>

24. Kazennova E.V., Laga V.Ye., Lapovok I.A. et al. HIV-1 genetic variants in the Russian far east. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2014; 30(8): 742–752. DOI: 10.1089/aid.2013.0194; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118705/>

25. Vázquez De Parga, Rakhmanova A., Pérez-Álvarez L. et al. Analysis of drug resistance-associated mutations in treatment-naïve individuals infected with different genetic forms of HIV-1 circulating in countries of the former Soviet Union. *J Med Virol*. 2005; 77(3): 337–344. DOI: 10.1002/jmv.20461; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.20461>

26. Gashnikova N.M., Zyryanova D.P., Astakhova E.M. et al. Predominance of CRF63\_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63\_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia. *Arch Virol*. 2016; 162(2): 379-390. DOI: 10.1007/s00705-016-3120-4; <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-016-3120-4>

## References

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland. – 2017. – UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90>

2. Viswanathan S, Justice A.C, Alexander G.C. et al. Adherence and HIV RNA suppression in the current era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;



69(4): 493–498. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000643; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482798/>

3. Yang W.L., Kouyos R., Scherrer A.U. et al. Assessing the paradox between transmitted and acquired HIV type 1 drug resistance mutations in the Swiss HIV Cohort Study from 1998 to 2012. *J Infect Dis.* 2015; 212(1): 28–38. DOI: 10.1093/infdis/jiv012. Epub 2015 Jan 9; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576600>

3. De Luca A., Dunn D., Zazzi M. et al. Declining prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral treatment-exposed individuals in Western Europe. *J Infect Dis.* 2013; 207(8): 1216–1220. DOI: 10.1093/infdis/jit017. Epub 2013 Jan 11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315324>

4. Montaner J.S., Lima V.D., Harrigan P.R. et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the “HIV treatment as prevention” experience in a Canadian setting. *PLoS One.* 2014; DOI:10.1371/journal.pone.0087872; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087872>

5. Rhee S.Y., Blanco J.L., Jordan M.R. et al. Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient- and sequence-level meta-analysis. *PLoS Med.* 2015; DOI: 10.1371/journal.pmed.1001810; <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001810>

6. Pham Q.D., Wilson D.P., Law M.G. et al. Global burden of transmitted HIV drug resistance and HIV-exposure categories: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014; 28(218): 2751–2762. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000494; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25493601>

7. Hofstra L.M., Sauvageot N., Albert J. et al. Hofstra, L.M. Transmission of HIV drug resistance and the predicted effect on current first-line regimens in Europe. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(5): 655–663. DOI: 10.1093/cid/civ963; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4741360/>

8. Manosuthi W., Tongyen S., Nilkamhang S. et al. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *J Med Virol.* 2013; 85(2): 194–199. DOI: 10.1002/jmv.23452; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161095>

9. Update on HIV-1 Strain and Transmitted Drug Resistance in Canada: Findings from the Canadian HIV Strain and Drug Resistance Surveillance Program, 2012-2013. Ottawa, Canada. 2017; <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013/hiv-canadian-strain-drug-resistance-surveillance-2012-2013.pdf>

10. Bennett D.E., Myatt M., Bertagnolio S. et al. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. *Antiviral Ther.* 2008; 13(2): 25–36. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575189>

11. Sax P., Islam R., Walensky R. et al. Should resistance testing be performed for treatment-naïve HIV-infected patients? A cost-effectiveness analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(9): 1316–1323. DOI: 10.1086/496984; <https://academic.oup.com/cid/article/41/9/1316/278613>

12. Wittkop L., Günthard H.F., F de Wolf et al. EuroCoord-CHAIN study group. Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(5): 363-371. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70032-9; [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70032-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70032-9/fulltext)

13. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT.

*Nucl Acids Symp Ser.* 1999; 41: 95-98. <http://brownlab.mbio.ncsu.edu/JWB/papers/1999Hall1.pdf>

14. Tamura K., Stecher G., Peterson D. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol Biol Evol.* 2013; 30(12): 2725-2729. DOI: 10.1093/molbev/mst197; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840312/>

15. Tang, M.W., Liu T.F., Shafer R.W. The HIVdb system for HIV-1 genotypic resistance interpretation. *Intervirology.* 2012; 55: 98–101. DOI: 10.1159/000331998; <https://pdfs.semanticscholar.org/4766/154290625737287fc25888edfee35495c4fc.pdf>

16. Bennett D.E., Camacho R.J., Otelea D. et al Drug Resistance Mutations for Surveillance of Transmitted HIV-1 Drug-Resistance: 2009 Update. *PLoS ONE* 2009; DOI: 10.1371/journal.pone.0004724; <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0004724>

17. Gashnikova, N.M. Molekulyarno-epidemiologicheskaya harakteristika rasprostraneniya VICH-infekcii na YUge Rossii. / N.M. Gashnikova [i dr.] // VICH-infekciya i immunosupressii. – 2013. – № 5(4). – S. 73–81.

18. Suhanova, A.L. Polimorfizm oblasti genoma, kodiruyushchej proteazu i obratnuyu transkriptazu, variantov VICH-1 podtipa A, rasprostranennyh na territorii SNG. / A.L. Suhanova [i dr.] // Molekulyarnaya biologiya. – 2005. – № 39(6). – S. 1063–1071.19. Tang M.W., Shafer R.W. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.* 2012; 72(9): e1–e25. DOI: 10.2165/11633630-000000000-00000; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3689909/>

20. Gashnikova N.M., Astakhova E.M., Gashnikova M.P. et al. HIV-1 Epidemiology, Genetic Diversity, and Primary Drug Resistance in the Tyumen Oblast, Russia. *Biomed Res Int.* 2016; DOI: 10.1155/2016/2496280; <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2496280/>

21. Lebedev, A.V. Cravnitel'nyj analiz geneticheskikh variantov VICH-1, cirkulirovavshih v Irkutskoj oblasti v 1999 i 2012 gg. / A.V. Lebedev [i dr.] // Problemy virusologii. – 2016. – № 61(3). – С. 112-118. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-112-118; <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnyy-analiz-geneticheskikh-variantov-vich-1-tsirkulirovavshih-v-irkutskoy-oblasti-v-1999-i-2012-gg>

22. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P. et al. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *AIDS.* 2014; 28(17): F1–F8. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000485; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393743/>

23. Kolomeec, A.N. Epidemiologicheskie i molekulyarno-geneticheskie osobennosti VICH u inficirovannyh lic na territorii Sibirskogo federal'nogo okruga / A.N. Kolomeec [i dr.] // MediA». – 2016. – № 1(18): S. 16–20. <https://www.medialjournal.ru/jour/article/view/3/4>

24. Kazennova E.V., Laga V.Ye., Lapovok I.A. et al. HIV-1 genetic variants in the Russian far east. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2014; 30(8): 742–752. DOI: 10.1089/aid.2013.0194; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4118705/>

25. Vázquez De Parga, Rakhmanova A., Pérez-Álvarez L. et al. E. Analysis of drug resistance-associated mutations in treatment-naïve individuals infected with different genetic forms of HIV-1 circulating in countries of the former Soviet Union. *J Med Virol.* 2005; 77(3): 337–344. DOI: 10.1002/jmv.20461; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.20461>

26. Gashnikova N.M., Zyryanova D.P., Astakhova E.M. et al. Predominance of CRF63\_02A1 and multiple patterns of unique recombinant forms of CRF63\_A1 among individuals with newly diagnosed HIV-1 infection in Kemerovo Oblast, Russia. *Arch Virol.* 2016; 162(2): 379-390. DOI: 10.1007/s00705-016-3120-4; <https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-016-3120-4>



*Авторский коллектив:*

*Зырянова Дарья Петровна* – младший научный сотрудник Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-48-40, доп. 22-41, e-mail: zyryanova\_dp@vector.nsc.ru

*Астахова Екатерина Михайловна* – младший научный сотрудник Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40, e-mail: astahova\_em@vector.nsc.ru

*Гашникова Мария Петровна* – лаборант-исследователь Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор»; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40, e-mail: gashnikova\_mp@vector.nsc.ru

*Исмаилова Татьяна Ниязовна* – врач-эпидемиолог, заведующая эпидемиологическим отделом Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Томской области; тел.: 8(3822)76-52-03, e-mail: gonyu-doc@mail.ru

*Бочаров Евгений Федорович* – ведущий научный сотрудник Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», д.м.н.; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40; e-mail: bef37@mail.ru

*Чернов Александр Степанович* – главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Томской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: 8(3822)47-03-98, e-mail: alex@aidscenter.ru

*Тотменин Алексей Владимирович* – заведующий лабораторией Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», к.б.н.; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40, e-mail: totmenin@vector.nsc.ru

*Гашникова Наталья Матвеевна* – заведующая отделом Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», к.б.н.; тел.: 8(383)363-47-00 доп. 21-40; e-mail: ngash@vector.nsc.ru, nmgashnikova@gmail.com