

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

НЕКОТОРЫЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНА *ABCB1* В ВАРИАТИВНОСТИ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛОПИНАВИРА/РИТОНАВИРА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Самбялова А.Ю.¹,
Баирова Т.А.¹,
Манаенкова Т.Л.^{1,2},
Бельских А.В.¹,
Беляева Е.В.¹,
Ершова О.А.¹,
Кумратов Д.В.¹,
Парамонов А.И.¹,
Плотникова Ю.К.²,
Коломеец Л.В.²,
Рычкова Л.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (664035, г. Иркутск, ул. Спартаковская, 11, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Самбялова Александра Юрьевна,
e-mail: sambialova95@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Полиморфные варианты гена множественной лекарственной устойчивости (*ABCB1* или *MDR1*) связаны с изменениями всасывания и транспорта препаратов в организме. Одним из субстратов переносчика *ABCB1* является антиретровирусный препарат из класса ингибиторов протеазы – лопинавир.

Цель работы. Исследовать влияние полиморфных вариантов *C1236T* и *C3435T* в гене *ABCB1* на концентрацию лопинавира/ритонавира в плазме крови у детей и подростков, живущих с ВИЧ-инфекцией.

Методы. Генотипы полиморфных вариантов гена *ABCB1* идентифицированы у 136 ВИЧ-инфицированных детей и подростков, медиана возраста которых составила 10 лет с межквартильным диапазоном 7–12 лет. Измерение концентрации лопинавира/ритонавира в плазме проводилось из крови, взятой во время очередного планового приёма в рамках диспансерного наблюдения в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Средняя продолжительность приёма лопинавира/ритонавира в составе схемы антиретровирусной терапии составила 55 месяцев. Медиана вирусной нагрузки у пациентов составила $1 [1-2,03] \log_{10}$ копий/мл; количество $CD4^+$ Т-клеток – 38,36%. Частота встречаемости аллелей *3435T* и *1236T* гена *ABCB1* составила ~50%. У носителей генотипа *3435TT* медиана концентрации лопинавира через 2 и 12 часов после приёма препаратов составляла 5050,8 [3615,8–5847,7] и 2665,5 [216–4896,3] нг/мл соответственно. У носителей генотипа *1236TT* медиана концентрации лопинавира через 2 и 12 часов составила 4913,5 [3355,1–5733,7] и 3290,6 [159,1–4972,5] нг/мл соответственно.

Выводы. В ходе исследования не выявлено значительной связи между носительством генотипов *C3435T* и *C1236T* гена *ABCB1* и концентрациями лопинавира и ритонавира через 2 и 12 часов после приёма препарата.

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, полиморфные варианты, фармакогенетика

Для цитирования: Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л., Бельских А.В., Беляева Е.В., Ершова О.А., Кумратов Д.В., Парамонов А.И., Плотникова Ю.К., Коломеец Л.В., Рычкова Л.В. Некоторые фармакогенетические аспекты гена *ABCB1* в вариативности концентрации лопинавира/ритонавира у детей с ВИЧ-инфекцией: пилотное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 53-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7

Статья поступила: 22.06.2022

Статья принята: 06.10.2022

Статья опубликована: 08.12.2022

SOME PHARMACOGENETIC ASPECTS OF THE *ABCB1* GENE IN LOPINAVIR/RITONAVIR CONCENTRATION VARIABILITY IN CHILDREN WITH HIV INFECTION: A PILOT STUDY

Sambyalova A.Yu.¹,
Bairova T.A.¹,
Manaenkova T.L.^{1,2},
Belskikh A.V.¹,
Belyaeva E.V.¹,
Ershova O.A.¹,
Kumratov D.V.¹,
Paramonov A.I.¹,
Plotnikova Yu.K.²,
Kolomeets L.V.²,
Rychkova L.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str., 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Regional AIDS Centre (Spartakovskaya str. 11, Irkutsk 664035, Russian Federation)

Corresponding author:
Alexandra Yu. Sambyalova,
e-mail: sambialova95@mail.ru

ABSTRACT

Polymorphic variants of the multidrug resistance gene (*ABCB1* or *MDR1*) are associated with changes in the absorption and transport of drugs in the body. One of the substrates of the *ABCB1* transporter is an antiretroviral drug from the class of protease inhibitors, lopinavir.

The aim. To research the effect of polymorphic variants C1236T and C3435T in the *ABCB1* gene on the plasma concentration of lopinavir/ritonavir in children and adolescents living with HIV infection.

Methods. The genotypes of polymorphic variants of the *ABCB1* gene were identified in 136 HIV infected children and adolescents; median age – 10 [7–12] years. The plasma concentration of lopinavir/ritonavir was measured from blood taken during the next scheduled appointment as part of dispensary observation at the Irkutsk Regional AIDS Centre using high performance liquid chromatography.

Results. The average duration of lopinavir/ritonavir use as part of an antiretroviral therapy was 55 months. Median viral load in patients was 1 [1–2.03] log₁₀ copies/mL; the number of CD4⁺ T cells – 38.36 %. The frequency of occurrence of the 3435T and 1236T alleles of the *ABCB1* gene was ~50 %. In carriers of the 3435TT genotype, the median lopinavir concentrations 2 and 12 hours after drug intake were 5050.8 [3615.8–5847.7] and 2665.5 [216–4896.3] ng/mL, respectively. In carriers of the 1236TT genotype, median lopinavir concentrations 2 and 12 hours after drug intake were 4913.5 [3355.1–5733.7] and 3290.6 [159.1–4972.5] ng/mL, respectively.

Conclusions. The study did not reveal a significant relationship between the carriage of the C3435T and C1236T genotypes of the *ABCB1* gene and the concentrations of lopinavir and ritonavir 2 and 12 hours after drug intake.

Key words: antiretroviral therapy, HIV infection, polymorphic variants, pharmacogenetics

For citation: Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Belskikh A.V., Belyaeva E.V., Ershova O.A., Kumratov D.V., Paramonov A.I., Plotnikova Yu.K., Kolomeets L.V., Rychkova L.V. Some pharmacogenetic aspects of the *ABCB1* gene in lopinavir/ritonavir concentration variability in children with HIV infection: A pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-1): 53-61. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.7

Received: 22.06.2022

Accepted: 06.10.2022

Published: 08.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS), в 2020 году число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляло 37,7 млн человек, 1,7 млн среди них – дети в возрасте до 15 лет [1]. Согласно данным официальных источников, в Российской Федерации число детей до 15 лет, живущих с ВИЧ-инфекцией, к концу 2019 г. составило около 10 тысяч человек, а в Иркутской области – 635 человек [2].

ВОЗ рекомендует всем людям, живущим с ВИЧ, начинать антиретровирусную терапию (АРТ) независимо от клинических проявлений или иммунного статуса [3, 4]. Более раннее начало АРТ приводит к снижению смертности. Так, в результате этого число людей, умирающих от причин, связанных с ВИЧ, сократилось на 60 % по сравнению с пиковыми показателями 2004 г. и на 47 % относительно показателя 2010 г. [1]. Кроме того, профилактические стратегии привели к резкому снижению уровня передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку [5–7].

Несмотря на высокую эффективность АРТ (~75 %), значительное число детей, живущих с ВИЧ, по-прежнему сталкиваются с неэффективностью лечения и нежелательными лекарственными реакциями [8, 9]. В последние годы проведён ряд фармакогенетических исследований для понимания факторов, влияющих на изменчивость концентрации антиретровирусных препаратов в плазме крови, и влияния этих факторов на лекарственный ответ [10]. Большинство исследований сосредоточены на двух группах белков: метаболизирующих ферментах, главным образом CYP450 (цитохром P450), и переносчиках лекарств, таких как P-гликопротеин (P-gp) и MRP (белок, регулируемый геном множественной лекарственной устойчивости) [11].

Лопинавир/ритонавир – это комбинированный препарат, широко используемый в качестве ингибиторов протеазы (ИП) вируса иммунодефицита человека, в том числе для лечения педиатрических пациентов в составе АРТ [12]. Как и большинство ИП, лопинавир/ритонавир являются субстратами P-gp, белка из группы транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC), который активно выкачивает лекарственные средства из клеток, влияя на их всасывание и выведение [13]. P-gp экспрессируется на различных клетках и тканях, включая энтероциты [14] и CD4⁺ Т-лимфоциты, которые являются основной мишенью ВИЧ-инфекции [15].

Получены противоречивые результаты о влиянии полиморфных вариантов гена *ABCB1* на эффективность и безопасность АРТ, основанной на ИП, как у взрослых, так и у педиатрических пациентов [16–20]. В результате чего целью настоящего исследования стало исследование влияния полиморфных вариантов (*C1236T* и *C3435T*) в гене *ABCB1* на концентрацию лопинавира/ритонавира в плазме крови у ВИЧ-инфицированных детей и подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование методом сплошной выборки в период с января 2019 по март 2022 г. включены 184 па-

циента отделения материнства и детства, находящихся на диспансерном учёте в ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» г. Иркутск (далее – ГБУЗ «ИОЦ СПИД»). Возраст детей и подростков составлял от 1 года до 17 лет 11 месяцев 29 дней. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ВИЧ-инфекции у детей, расчёт дозы препарата основывался на площади поверхности тела ребёнка (мг/м²).

Дополнительная информация, включающая демографические и антропометрические данные, клинические, вирусологические и иммунологические параметры, схему и продолжительность АРТ, собрана путём ретроспективного анализа медицинских карт и занесена в зарегистрированную базу данных [21]. Этническая и расовая принадлежность пациентов не определялась. В результате ретроспективного исследования медицинских карт выявлено, что из 184 амбулаторных пациентов только 136 получали схему АРТ, включающую лопинавир/ритонавир. В исследование включено равное количество мальчиков (47,45 %) и девочек (52,55 %). Медиана возраста составила 10 лет с межквартильным диапазоном от 7 до 12 лет.

Генотипирование

При очередном плановом посещении ребёнка забрана кровь из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтном (6%-й раствор этилендиамин-тетрауксусной кислоты; ГОСТ 10652-73). ДНК выделяли из цельной крови с использованием коммерческого набора «ДНК-сорб-В» (ООО «НекстБио», Россия) в соответствии с протоколом производителя. Типирование полиморфных вариантов гена *ABCB1 C1236T* (rs1128503) и *ABCB1 C3435T* (rs1045642) осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме «реального времени» на амплификаторе CFX96 Touch (BioRad, США). В работе использовали коммерческие наборы реагентов «SNP-Скрин» (ООО «Синтол», Россия) согласно протоколу производителя.

Количественное определение лопинавира/ритонавира в плазме крови

Измерение концентрации лопинавира/ритонавира в плазме определяли из крови, взятой утром во время очередного планового приёма. Проведено только одно определение концентрации лопинавира/ритонавира для каждого пациента. Получена запись данных о времени приёма препарата и отбора проб пациента. Пациенты сдавали кровь до и после очередного приёма препарата, затем рассчитывалось усреднённое время до приёма (12 часов) и после приёма (2 часа). Концентрацию в плазме измеряли с помощью валидированного метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) с дедукцией анализа с применением трёхквadrupольного тандемного масс-спектрометра LCMS-8060 (Shimadzu, Япония) в режиме положительной ионизации с гибридным сдвоенным источником ионизации

(DUIS) и применением техники мониторинга множественных реакций (MRM).

Вирусную нагрузку ВИЧ-1 в плазме крови определяли количественно с помощью Real Time HIV-1 (Abbott Molecular, USA) в лаборатории в ГБУЗ «ИОЦ СПИД». Нижние пределы количественной оценки вирусной нагрузки составляли 40 копий/мл на 600 мкл образца.

Статистический анализ

Генотипические частоты оценивались путём прямого подсчёта аллелей. Соответствие равновесию Харди – Вайнберга проверено с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки соответствия распределения генотипов ожидаемым значениям использовали равновесие Харди – Вайнберга (онлайн-калькулятор OEGE Hardy–Weinberg Equilibrium). Различия между генотипами полиморфных вариантов C3435T и C1236T гена ABCB1 в отношении концентраций анализировали с помощью теста Крускала – Уоллиса. Статистический анализ проводился с использованием пакета комплексной обработки данных Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США).

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск). Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия, 2013). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Для всех участников получены письменное согласие у родителей (законных представителей) для подростков до 15 лет и согласие подростков старше 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики исследуемой группы на момент определения концентрации лопинавира/ритонавира в плазме крови обобщены в таблице 1.

**ТАБЛИЦА 2
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ABCB1 C1236T (rs1128503) И C3435T (rs1045642)**

Ген (полиморфизм)	Частота генотипа (v), n (%)			χ^2	p	Частота аллеля (v), %
	CC	CT	TT			
ABCB1 rs1045642 (C3435T)	24 (17,65)	78 (57,35)	34 (25)	3,1959	> 0,05	T 53,68
ABCB1 rs1128503 (C1236T)	42 (30,88)	60 (44,12)	34 (25)	1,7856	> 0,05	T 47,06

Примечание. n – численность носителей генотипа; v – частота генотипа/минорного аллеля; χ^2 – данный критерий использован для оценки соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди – Вайнберга.

**ТАБЛИЦА 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ НА МОМЕНТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛОПИНАВИРА/РИТОНАВИРА В ПЛАЗМЕ КРОВИ**

**TABLE 1
CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS AT THE TIME OF DETERMINING PLASMA CONCENTRATION OF LOPINAVIR/RITONAVIR**

Характеристики	Значения
Женщины, n (%)	72 (52,55)
Возраст (года), Me [Q ₁ –Q ₃]	10 [7–12]
ИМТ (кг/м ²), Me [Q ₁ –Q ₃]	16 [14–18]
Продолжительность терапии (мес.), Me [Q ₁ –Q ₃]	55 [32–89,5]
Стадия основного заболевания, n (%):	
стадия 2Б	1 (0,74)
стадия 3	25 (18,38)
стадия 4А	87 (63,97)
стадия 4Б	20 (14,71)
стадия 4В	3 (2,2)
Вирусная нагрузка (log ₁₀ копий/мл), Me [Q ₁ –Q ₃]	1 [1–2,03]
Количество CD4 ⁺ Т-клеток (%), Me [Q ₁ –Q ₃]	38,36 [32,21–42,4]

Средняя продолжительность приёма лопинавира/ритонавира составила около 55 месяцев. На момент определения концентрации лопинавира/ритонавира в плазме крови вирусная нагрузка у пациентов определена как 1 [1–2,03] log₁₀ копий/мл, количество CD4⁺ Т-клеток – 38,36 %. У большинства пациентов диагностированы стадии 3, 4А, 4Б, стадия 2А выявлена только у одного ребёнка, у троих детей – стадия 4В.

**TABLE 2
FREQUENCY DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES OF C1236T (rs1128503) AND C3435T (rs1045642) POLYMORPHIC VARIANTS OF THE ABCB1 GENE**

ТАБЛИЦА 3
КОНЦЕНТРАЦИИ ЛОПИНАВИРА/РИТОНАВИРА (НГ/МЛ)
ЧЕРЕЗ 2 И 12 ЧАСОВ ПОСЛЕ ПРИЁМА ПРЕПАРАТА

TABLE 3
LOPINAVIR/RITONAVIR CONCENTRATIONS (NG/ML)
2 AND 12 HOURS AFTER DRUG INTAKE

Ген (полиморфизм)	Генотип	Лопинавир			Ритонавир		
		<i>n</i>	концентрация	<i>p</i>	<i>n</i>	концентрация	<i>p</i>
<i>ABCB1</i> rs1045642 (<i>C3435T</i>)	через 2 часа						
	<i>CC</i>	13	5662,2 [603,3–8642]	0,7	13	230,8 [87,6–589,9]	0,38
	<i>CT</i>	40	5491,8 [3879,3–7424,7]		40	504,8 [195,5–763,6]	
	<i>TT</i>	15	5050,8 [3615,8–5847,7]		15	406,5 [195,6–819,2]	
	через 12 часов						
	<i>CC</i>	7	4063,1 [1216,7–5972,7]	0,56	6	315,3 [61,5–959]	0,69
<i>CT</i>	17	4635,7 [2640,6–6397,8]	17		263,4 [110,5–334,7]		
<i>TT</i>	8	2665,5 [216–4896,3]	8		169,7 [23,7–519,5]		
<i>ABCB1</i> rs1128503 (<i>C1236T</i>)	через 2 часа						
	<i>CC</i>	21	5239,7 [1914,1–6704,7]	0,15	21	401,7 [157,2–638,9]	0,87
	<i>CT</i>	29	6395 [4429–8024]		29	450,5 [207,9–879,8]	
	<i>TT</i>	18	4913,5 [3355,1–5733,7]		18	445,5 [189,2–779,2]	
	через 12 часов						
	<i>CC</i>	11	3488,6 [1497,9–6779,5]	0,65	10	205,6 [131–475,3]	0,89
<i>CT</i>	14	4562,5 [1558,4–5972,7]	14		273,4 [51,9–347]		
<i>TT</i>	7	3290,6 [159,1–4972,5]	7		208,4 [22,8–529,1]		

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфным вариантам rs1045642 (*C3435T*) и rs1128503 (*C1236T*) гена *ABCB1* в исследуемой популяции представлено в таблице 2.

Распределение изученных генотипов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга. Частота *T*-аллеля полиморфного варианта rs1045642 (*C3435T*) гена *ABCB1* составила 53,68%; по второму полиморфному варианту rs1128503 (*C1236T*) частота *T*-аллеля – 47,06%.

Влияние генотипов (*C3435T*, *C1236T*) гена *ABCB1* на концентрации лопинавира/ритонавира представлено в таблице 3.

Не выявлено значительной связи между генотипами (*C3435T*, *C1236T*) гена *ABCB1* и концентрациями лопинавира и ритонавира.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование по оценке влияния генотипов полиморфных вариантов (*C3435T*, *C1236T*) гена *ABCB1* на концентрацию антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных детей, проживающих на территории Иркутской области. Популяция Иркутской области представлена разными национальностями, что делает её уникальной для фармакогенетических исследований.

Нами продемонстрировано преобладание аллеля дикого типа (*C* для *C1236T*) и рецессивного аллеля (*T* для *C3435T*) гена *ABCB1* в популяции детей и подростков Иркутской области. Ранее нами в популяции детей коренных представителей Сибири (сойотов, эвенков и тофаларов) выявлена частота *3435C* гена *ABCB1* 0,59, 0,46 и 0,52 соответственно, частота *1236C* полиморфного варианта *1236C*→*T* *ABCB1* – 0,55, 0,58 и 0,54 соответственно [22]. Другими авторами в популяции нанайцев, проживающих на Дальнем Востоке, выявлена частота *3435C* гена *ABCB1* 0,55 [23]. Полиморфные варианты *C3435T* и *C1236T* гена *ABCB1* неравновесно сцеплены между собой на 12-м экзоне и определяют активность *P*-гр [24]. В 2000 г. S. Hoffmeyer и соавт. выявили связь аллеля *3435T* с изменённой функцией *P*-гр, показав связь генотипа *3435TT* с низкой экспрессией *P*-гр в кишечнике и повышенными уровнями дигоксина в плазме по сравнению с генотипом *3435CC* [25]. Однако аналогичные исследования не подтвердили эту ассоциацию [26].

В настоящий момент получены противоречивые данные о влиянии полиморфных вариантов *C3435T* и *C1236T* гена *ABCB1* на концентрацию лопинавира/ритонавира в плазме крови. Многочисленные исследования не показали статистически значимого влияния полиморфных вариантов гена *ABCB1* на антиретровирусный ответ у взрослых пациентов, получающих терапию, вклю-

чающую в себя лопинавир/ритонавир [20, 27, 28]. В нашем исследовании мы не обнаружили связи между полиморфными вариантами *C3435T* и *C1236T* гена *ABCB1* и концентрациями лопинавира и ритонавира в плазме крови. Полученные результаты согласуются с результатами N.Y. Rakhmanina и соавт. (2011), которые показали отсутствие существенных различий между концентрациями среди носителей разных генотипов полиморфного варианта *C3435T* гена *ABCB1* в популяции преимущественно афроамериканских ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 4–18 лет [29]. Другое исследование, проведённое у детей, показало аналогичные результаты: исследователи оценивали концентрации лопинавира у носителей разных генотипов полиморфного варианта *C3435T* гена *ABCB1* у китайских ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 4–17,5 лет [30].

Исследователи С. Р. Bellusci и соавт. (2013) обнаружили, что ВИЧ-инфицированные дети, носители гетерозиготного генотипа *1236CT*, имеют статистически значимо более низкую концентрацию лопинавира в плазме крови через 1–2 часа после приёма препарата по сравнению с носителями гомозиготного генотипа *1236TT* ($p = 0,016$) [31]. Однако они не выявили статистически значимой связи между носителями генотипов полиморфного варианта *C1236T* гена *ABCB1* и минимальной концентрацией лопинавира. Такие же результаты получили исследователи R. de C. Estrela и соавт. (2009) у ВИЧ-инфицированных взрослых бразильских мужчин [27].

Ограничения исследования

1. Из-за небольшого размера выборки анализ связей между концентрациями антиретровирусных препаратов и нежелательными лекарственными явлениями или вирусологическим ответом не проводился.

2. В анализ не включены другие факторы, способные определять вариативность лопинавира/ритонавира, в том числе полиморфные варианты других генов-транспортёров и метаболических систем, участвующих в транспорте и метаболизме лопинавира/ритонавира.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не выявлено статистически значимых различий в концентрациях лопинавира и ритонавира между носителями разных генотипов полиморфизмов *C3435T* и *C1236T* гена *ABCB1*.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- UNAIDS. Информационный бюллетень. Глобальная статистика по ВИЧ. URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> [дата доступа: 10.01.2021].
- Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2019 г. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [дата доступа: 10.01.2022].
- Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017.
- Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Murgavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society – USA Panel. *JAMA*. 2018; 320(4): 379-396. doi: 10.1001/jama.2018.8431
- Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Arch Dis Child*. 2019; 104(S3): R.A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9
- Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Марьян А.Ю., Колесникова Л.И. ВИЧ и беременность: реалии XXI века. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2022; 42(2): 10-17. doi: 10.18699/SSMJ20220202
- Лещенко О.Я., Генич Е.В. Репродуктивные нарушения и их патогенетические механизмы у ВИЧ-инфицированных женщин. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(4): 20-29. doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29
- Sigaloff KC, Calis JC, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TF. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(10): 769-779. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70141-4
- Zhao Y, Mu W, Harwell J, Zhou H, Sun X, Cheng Y, et al. Drug resistance profiles among HIV-1-infected children experiencing delayed switch and 12-month efficacy after using second-line antiretroviral therapy: An observational cohort study in rural China. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 58(1): 47-53. doi: 10.1097/QAI.0b013e318229f2a2
- Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л., Рычкова Л.В. Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ-инфицированных пациентов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12
- Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015; 526(7573): 343-350. doi: 10.1038/nature15817
- Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.; 2020.
- Cianfriglia M, Dupuis ML, Molinari A, Verdoliva A, Costi R, Galluzzo CM, et al. HIV-1 integrase inhibitors are substrates for the multidrug transporter MDR1-P-glycoprotein. *Retrovirology*. 2007; 4: 17. doi: 10.1186/1742-4690-4-17
- Albermann N, Schmitz-Winnenthal FH, Z'graggen K, Volk C, Hoffmann MM, Haefeli WE, et al. Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver. *Biochem Pharmacol*. 2005; 70(6): 949-958. doi: 10.1016/j.bcp.2005.06.018
- Ford J, Hoggard PG, Owen A, Khoo SH, Back DJ. A simplified approach to determining P-glycoprotein expression in peripheral blood mononuclear cell subsets. *J Immunol Methods*. 2003; 274(1-2): 129-137. doi: 10.1016/s0022-1759(02)00509-4

16. Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC, Stocco G, Crovella S, Brandão LA, et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(12): 1286-1293. doi: 10.1002/jcph.165
17. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet.* 2002; 359(9300): 30-36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07276-8
18. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS.* 2003; 17(2): 201-208. doi: 10.1097/00002030-200301240-00010
19. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schäffeler E, Fischer J, Schwab M, et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics.* 2001; 11(4): 293-298. doi: 10.1097/00008571-200106000-00003
20. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics.* 2007; 8(3): 227-235. doi: 10.2217/14622416.8.3.227
21. Баирова Т.А., Аталян А.В., Манаенкова Т.Л., Самбялова А.Ю., Бельских А.В., Рычкова Л.В., и др. Фармакогенетика антиретровирусной терапии у детей и подростков: Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621961 Рос. Федерация. № 2021621872; заявл. 09.09.2021; опубл. 15.09.2021.
22. Баирова Т.А., Немчинова Н.В., Беляева Е.В., Самбялова А.Ю., Ершова О.А., Рычкова Л.В., и др. Распространенность полиморфных вариантов гена *ABCB1* среди коренных популяций Сибири. *Генетика.* 2022; 58(1): 68-75. doi: 10.31857/S0016675821110023
23. Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, et al. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017; 10: 93-99. doi: 10.2147/PGPM.S129665
24. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70(2): 189-199. doi: 10.1067/mcp.2001.117412
25. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johne A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97(7): 3473-3478. doi: 10.1073/pnas.97.7.3473
26. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: A critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J.* 2007; 7(3): 154-179. doi: 10.1038/sj.tpj.6500413
27. Estrela R de C, Ribeiro FS, Barroso PF, Tuyama M, Gregório SP, Dias-Neto E, et al. ABCB1 polymorphisms and the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV-infected men under antiretroviral therapy. *Pharmacogenomics.* 2009; 10(2): 311-318. doi: 10.2217/14622416.10.2.311
28. Winzer R, Langmann P, Zilly M, Tollmann F, Schubert J, Klinker H, et al. No influence of the P-glycoprotein genotype (MDR1 C3435T) on plasma levels of lopinavir and efavirenz during antiretroviral treatment. *Eur J Med Res.* 2003; 8(12): 531-534.
29. Rakhmanina NY, Neely MN, Van Schaik RH, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, et al. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children. *Ther Drug Monit.* 2011; 33(4): 417-424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f
30. Liu X, Ma Q, Zhao Y, Mu W, Sun X, Cheng Y, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on plasma concentrations of efavirenz and lopinavir/ritonavir in Chinese children infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy.* 2017; 37(9): 1073-1080. doi: 10.1002/phar.1988
31. Bellusci CP, Rocco C, Aulicino P, Mecikovsky D, Curras V, Hegoburu S, et al. Influence of MDR1 C1236T polymorphism on lopinavir plasma concentration and virological response in HIV-1-infected children. *Gene.* 2013; 522(1): 96-101. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.020

REFERENCES

1. UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics. Fact sheet.* URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> [date of access: 10.01.2021]. (In Russ.).
2. Federal AIDS Centre of the Central Research Institute of Epidemiology. *HIV infection in the Russian Federation in 2019.* URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [date of access: 10.01.2022]. (In Russ.).
3. *Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy.* Geneva: World Health Organization; 2017.
4. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Murgavero MJ, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the International Antiviral Society – USA Panel. *JAMA.* 2018; 320(4): 379-396. doi: 10.1001/jama.2018.8431
5. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskaleva E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Arch Dis Child.* 2019; 104(S3): R.A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9
6. Rashidova MA, Sholokhov LF, Marianian AY, Kolesnikova LI. HIV and pregnancy: Realities of XXI century. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2022; 42(2): 10-17. (In Russ.). doi: 10.18699/SSMJ20220202
7. Leshchenko OY, Genich EV. Reproductive disorders and their pathogenetic mechanisms in women with HIV. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2019; 11(4): 20-29. (In Russ.). doi: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-20-29
8. Sigaloff KC, Calis JC, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TF. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: A systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(10): 769-779. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70141-4
9. Zhao Y, Mu W, Harwell J, Zhou H, Sun X, Cheng Y, et al. Drug resistance profiles among HIV-1-infected children experiencing

delayed switch and 12-month efficacy after using second-line antiretroviral therapy: An observational cohort study in rural China. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 58(1): 47-53. doi: 10.1097/QAI.0b013e318229f2a2

10. Sambyalova AYu, Bairova TA, Manaenkova TL, Rychkova LV. The role of pharmacogenetics in efficacy and safety of protease inhibitor based therapy in human immunodeficiency virus type (HIV) infection. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 113-124. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12

11. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015; 526(7573): 343-350. doi: 10.1038/nature15817

12. National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. *HIV infection in children: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.).

13. Cianfriglia M, Dupuis ML, Molinari A, Verdoliva A, Costi R, Galluzzo CM, et al. HIV-1 integrase inhibitors are substrates for the multidrug transporter MDR1-P-glycoprotein. *Retrovirology*. 2007; 4: 17. doi: 10.1186/1742-4690-4-17

14. Albermann N, Schmitz-Winnenthal FH, Z'graggen K, Volk C, Hoffmann MM, Haefeli WE, et al. Expression of the drug transporters MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, MRP2/ABCC2, BCRP/ABCG2, and PXR in peripheral blood mononuclear cells and their relationship with the expression in intestine and liver. *Biochem Pharmacol*. 2005; 70(6): 949-958. doi: 10.1016/j.bcp.2005.06.018

15. Ford J, Hoggard PG, Owen A, Khoo SH, Back DJ. A simplified approach to determining P-glycoprotein expression in peripheral blood mononuclear cell subsets. *J Immunol Methods*. 2003; 274(1-2): 129-137. doi: 10.1016/s0022-1759(02)00509-4

16. Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC, Stocco G, Crovella S, Brandão LA, et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(12): 1286-1293. doi: 10.1002/jcph.165

17. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359(9300): 30-36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07276-8

18. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS*. 2003; 17(2): 201-208. doi: 10.1097/00002030-200301240-00010

19. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schäffeler E, Fischer J, Schwab M, et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(4): 293-298. doi: 10.1097/00008571-200106000-00003

20. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(3): 227-235. doi: 10.2217/14622416.8.3.227

21. Bairova TA, Atalyan AV, Manaenkova TL, Sambyalova AYu, Belskikh AV, Rychkova LV, et al. *Pharmacogenetics of antiretroviral therapy in children and adolescents: Certificate on the registration of the database No. 2021621961 of the Russian Federation*. 2021. (In Russ.).

22. Bairova TA, Nemchinova NV, Belyaeva EV, Sambyalova AYu, Ershova OA, Rychkova LV. The prevalence of polymorphic variants of ABCB1 gene among indigenous populations of Siberia. *Russian Journal of Genetics*. 2022; 58(1): 68-75. (In Russ.). doi: 10.31857/S0016675821110023

23. Sychev DA, Shuev GN, Suleymanov SS, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Grishina EA, et al. Comparison of CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, and SLCO1B1 gene-polymorphism frequency in Russian and Nanai populations. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017; 10: 93-99. doi: 10.2147/PGPM.S129665

24. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther*. 2001; 70(2): 189-199. doi: 10.1067/mcp.2001.117412

25. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmöller J, Johné A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(7): 3473-3478. doi: 10.1073/pnas.97.7.3473

26. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: A critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J*. 2007; 7(3): 154-179. doi: 10.1038/sj.tpj.6500413

27. Estrela R de C, Ribeiro FS, Barroso PF, Tuyama M, Gregório SP, Dias-Neto E, et al. ABCB1 polymorphisms and the concentrations of lopinavir and ritonavir in blood, semen and saliva of HIV-infected men under antiretroviral therapy. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(2): 311-318. doi: 10.2217/14622416.10.2.311

28. Winzer R, Langmann P, Zilly M, Tollmann F, Schubert J, Klinker H, et al. No influence of the P-glycoprotein genotype (MDR1 C3435T) on plasma levels of lopinavir and efavirenz during antiretroviral treatment. *Eur J Med Res*. 2003; 8(12): 531-534.

29. Rakhmanina NY, Neely MN, Van Schaik RH, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, et al. CYP3A5, ABCB1, and SLCO1B1 polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir/ritonavir in HIV-infected children. *Ther Drug Monit*. 2011; 33(4): 417-424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f

30. Liu X, Ma Q, Zhao Y, Mu W, Sun X, Cheng Y, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on plasma concentrations of efavirenz and lopinavir/ritonavir in Chinese children infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9): 1073-1080. doi: 10.1002/phar.1988

31. Bellusci CP, Rocco C, Aulicino P, Mecikovsky D, Curras V, Hegoburu S, et al. Influence of MDR1 C1236T polymorphism on lopinavir plasma concentration and virological response in HIV-1-infected children. *Gene*. 2013; 522(1): 96-101. doi: 10.1016/j.gene.2013.03.020

Сведения об авторах

Самбялова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Манаenkova Татьяна Леонидовна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; врач-инфекционист, ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», e-mail: vodnay.stihay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9201-7288>

Бельских Алексей Владимирович – кандидат химических наук, инженер лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Беляева Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Ершова Оксана Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Кумратов Дмитрий Витальевич – лаборант лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Парамонов Алексей Игоревич – лаборант-исследователь функциональной группы геномных исследований и биоинформационного анализа, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: paramonov_a.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7156-4036>

Плотникова Юлия Кимовна – кандидат медицинских наук, главный врач, ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», e-mail: aids@aids38.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

Колomeец Лариса Викторовна – врач-инфекционист, ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», e-mail: lar.colom@yandex.ru

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Information about the authors

Aleksandra Yu. Sambyalova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Tatiana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Tatiana L. Manaenkova – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Infectiologist, Irkutsk Regional AIDS Centre, e-mail: vodnay.stihay@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9201-7288>

Aleksey V. Belskikh – Cand. Sc. (Chem.), Engineer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alex590750@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3678-7274>

Elena V. Belyaeva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Oksana A. Ershova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Dmitry V. Kumratov – Laboratory Assistant at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Aleksey I. Paramonov – Research Assistant at the Group of Genomic Studies and Bioinformation Analysis, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: paramonov_a.i@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7156-4036>

Yulia K. Plotnikova – Cand. Sc. (Med.), Head Physician, Irkutsk Regional AIDS Centre, e-mail: aids@aids38.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2912-9118>

Larisa V. Kolomeets – Infectiologist, Irkutsk Regional AIDS Centre, e-mail: lar.colom@yandex.ru

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Статья опубликована в рамках V Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии».