

Развитие резистентности ВИЧ-1 у пациентов с неэффективностью антиретровирусной терапии в Республике Узбекистан

Т-М. К. Юлдашев¹, С. Э. Умиров², К. Х. Юлдашев², И. П. Осипова³,
Д. А. Бабошко³, В. Е. Екушов³, А. В. Тотменин³, Н. М. Гашникова^{*3}

¹ Республиканский центр по борьбе со СПИД, Ташкент, Республика Узбекистан

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

³ ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская область, Кольцово, Россия

Резюме

Актуальность. В Республике Узбекистан реализуется Национальная программа по борьбе с распространением ВИЧ, расширяется охват антиретровирусной терапией (АРТ) ВИЧ-инфицированных жителей, впервые в Республиканском Центре по борьбе со СПИД в клиническую практику внедряется анализ резистентности ВИЧ.

Цель. Изучить распространенность среди жителей Узбекистана с неуспешной терапией ВИЧ-инфекции ВИЧ-1 с мутациями резистентности к антиретровирусным препаратам. **Материалы и методы.** Выполнен анализ развития резистентности ВИЧ-1 у 194 ВИЧ-инфицированных жителей Узбекистана с вирусологической неэффективностью лечения. Нуклеотидные последовательности области гена *pol*, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу ВИЧ-1, получали секвенированием амплифицированных фрагментов вируса. Мутационный анализ проводили с использованием специализированного программного ресурса. **Результаты и обсуждение.** В 42,3 % образцов периферической крови, отобранных у инфицированных ВИЧ-1, у вируса не обнаружено мутаций резистентности, что указывает на низкую приверженность пациентов к лечению или скрытый отказ от терапии. Мутации резистентности ВИЧ-1 обнаружены в 112 из 194 образцов (57,7%); резистентность вируса к двум классам препаратов найдена в 59,8 % образцов, к трем классам – в 3,6 %. Из 112 пациентов 66 имели концентрацию РНК ВИЧ-1 в крови, превышающую 50 000 копий РНК/мл, а выделенные у них вирусы обладали средним и высоким уровнем резистентности к препаратам АРТ, что создает предпосылки для распространения резистентных вирусов. **Заключение.** Внедрение анализа резистентности ВИЧ-1 в клиническую практику является важнейшим мероприятием комплексной программы противодействия эпидемии, направленным на решение проблемы формирования и распространения в стране лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ-1.

Ключевые слова: ВИЧ-1, мутации лекарственной устойчивости ВИЧ, приобретенная резистентность ВИЧ-1, приверженность к АРТ, Республика Узбекистан

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Юлдашев Т-М. К., Умиров С. Э., Юлдашев К. Х. и др. Развитие резистентности ВИЧ-1 у пациентов с неэффективностью антиретровирусной терапии в Республике Узбекистан. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2025;24(6):57-67
<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2025-24-6-57-67>

Evolution of HIV-1 Resistance Patients Failing Antiretroviral Therapy in the Republic of Uzbekistan

TMK Yuldashev¹, SE Umirov², KKh Yuldashev², IP Osipova³, DA Baboshko³, VE Ekushov³, AV Totmenin³, NM Gashnikova^{*3}

¹Republican center on struggle with AIDS, Tashkent, Republic of Uzbekistan

²Center for the development of professional qualification of medical workers Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Novosibirsk region, Koltsovo, Russia

* Для переписки: Гашникова Наталья Матвеевна, к. б. н., заведующий отделом ретровирусов ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, Россия, Новосибирская обл., р.п. Кольцово. +7 (913) 940-54-79, факс +7 (383) 363-47-14, ngash@vector.nsc.ru, nmgashnikova@gmail.com. ©Юлдашев Т-М. К. и др.

** For correspondence: Gashnikova Natilya M., Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Retroviruses, State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector” of Rospotrebnadzor, Koltsovo, Novosibirsk region, 630559, Russia. +7 (913) 940-54-79, fax: +7 (383) 363-47-14, ngash@vector.nsc.ru, nmgashnikova@gmail.com. ©Yuldashev TMK, et al.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Abstract

Relevance. The Republic of Uzbekistan is implementing a national programme to prevent the spread of HIV and expand treatment coverage for HIV-infected residents, HIV resistance testing is being introduced into clinical practice for the first time at the Republican AIDS Centre. **The aim of the study** is to investigate the prevalence of HIV-1 mutations associated with viral resistance to antiretroviral drugs among residents who have failed therapy. **Materials and methods.** HIV-1 resistance development was performed for 194 patients with registered virological treatment failure. The nucleotide sequences of the pol gene encoding HIV-1 protease and reverse transcriptase were obtained by sequencing amplified fragments of the virus. Mutational analysis was performed using specialized software. **Results and discussion.** In 42.3% of cases HIV-1 did not have any resistance mutations, which indicates low patient adherence to treatment or covert rejection of therapy. HIV-1 resistance mutations were detected in 112 of the 194 samples (57.7%); mutations to two classes of drugs were found in 59.8% of cases, in 3.6% to three classes. Of the 112 patients 66 had HIV RNA concentrations in their blood exceeding 50,000 copies/ml, and the viruses isolated from them had medium and high levels of resistance to ART drugs, which creates the conditions for the transmission of resistant viruses. **Conclusion.** The introduction of HIV resistance testing into clinical practice is a key measure in the comprehensive program to combat the epidemic, aimed at resolving the problem of the emergence and spread of drug-resistant strains of HIV-1 in the country.

Keywords: HIV-1, HIV drug resistance mutations, acquired HIV-1 resistance, ART adherence, Republic of Uzbekistan

Конфликт интересов не заявлен.

For citation: Yuldashev TMK, Umirov ES, Yuldashev KKh et al. Evolution of HIV-1 resistance patients failing antiretroviral therapy in the Republic of Uzbekistan. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2025;24(6):57-67 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-6-57-67>

Введение

В последние годы в мире появились новые стратегии в борьбе с ВИЧ-инфекцией. Эффективность программы в большой степени зависит от выбора адекватных мер контроля инфекции [1–3]. В настоящее время во многих странах мира сообщается о росте передачи ВИЧ, имеющих мутации, снижающие чувствительность вируса к антиретровирусным препаратам (АРВП) [4–6].

Изменение генетических характеристик ВИЧ-1, связанное, в том числе, с распространением мутаций резистентности, может оказывать влияние на качество терапии ВИЧ-инфекции [7–11]. Поэтому наиболее важным направлением в повышении эффективности антиретровирусной терапии (АРТ) служит организация выявления факторов, влияющих на возникновение и распространение вирусов, устойчивых к действию АРВП.

В Узбекистане эпидемия ВИЧ-инфекции находится в концентрированной стадии. Республика прилагает все усилия для достижения целей стратегии «95-95-95», выдвинутой объединенной программой ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС). В стране реализуется Национальная программа по борьбе с распространением ВИЧ, услуги по лечению и социальной поддержке ВИЧ-инфицированных предоставляются на бесплатной основе*.

До 2022 г. в Узбекистане большинству людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), назначалось лечение по схеме, содержащей 2 препарата НИОТ (нуклеозидных/нуклеотидных ингибитора обратной транскриптазы) + 1 препарат ННИОТ (ненуклеозидный

ингибитор обратной транскриптазы). В некоторых случаях схемы АРТ содержали препараты класса ингибиторов протеазы вируса (ИП). Начиная с 2022 г. в стране в схему лечения ЛЖВ начали включать препарат из группы ингибиторов интегразы (ИИ) вируса – долутегравир (DTG).

Вместе с тем изучение развития резистентности ВИЧ-1 и распространения на территории Узбекистана резистентных вирусов носили эпизодический характер [12–15].

В настоящее время впервые анализ резистентности ВИЧ внедряется в клиническую практику Республиканского центра по борьбе со СПИД Узбекистана (РЦСПИД).

Цель работы – изучение распространенности среди жителей Узбекистана с неуспешной терапией ВИЧ-инфекции мутаций резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам.

Материалы и методы

С 2022 по 2024 гг. в Республике Узбекистан на базе РЦ СПИД Узбекистана было проведено исследование по выявлению резистентных к АРТ штаммов ВИЧ-1.

В исследовании участвовали 194 ЛЖВ, находящихся на диспансерном наблюдении в центрах по борьбе со СПИДом и получающих АРТ, включающей НИОТ, ННИОТ и ИП.

Критерии включения в исследование

Жители Узбекистана старше 18 лет, инфицированные ВИЧ-1, состоящие на диспансерном учете в центрах по борьбе со СПИД;

ВИЧ-инфицированные, принимающие терапию более 6 месяцев, с выявленной неэффективностью терапии (которые имели данные обследования в диспансерных картах показателей вирусной

* Постановление Президента Республики Узбекистан от 20-января 2023 г. №14 «О мерах по дальнейшему усилению системы противодействия заболеванию, вызываемому вирусом иммунодефицита человека». Национальная база данных законодательства, 21.01.2023 г., № 07/23/14/0042

нагрузки (ВН) выше 500 коп/мл и снижение показателя СД4⁺-лимфоцитов в динамике);

Подписанное информированное согласие на участие в исследовании;

В виде исключения вовлекались дети до 18 лет по клиническим показаниям с согласия опекуна (состояние, угрожающее жизни ребенка).

Критерии исключения

Отсутствие информированного согласия на участие в исследовании;

Невозможность пациента полностью понять содержание и смысл процедуры анкетирования (в связи с психическим расстройством, состоянием алкогольной или наркотической интоксикации, или другими состояниями).

Из 194 участников исследования: 46,9 % составили женщины, 53,1 % – мужчины; 50,3 % – сельские жители, 49,7 % – городах. Распределение по возрасту представлено на рисунке 1.

Исследование проводилось в соответствии с Протоколом, одобренным Этическим комитетом Республики Узбекистан с соблюдением конфиденциальности персональных данных пациентов.

Забор образцов периферической крови проводился в рамках одного визита пациента с его информированного согласия. Забор крови из вены проводили натощак в пробирки, содержащие этилендиаминетрауксусную кислоту (ЭДТА) в качестве антикоагуланта, в объеме 4–8 мл. Кровь центрифугировали в низкоскоростной центрифуге 1500 об/мин 10 мин, отделяли плазму и замораживали при -70 °C.

Опрос пациентов проводился квалифицированным специалистом ЦСПИД для выяснения социально-демографических, поведенческих и эпидемиологических данных. Сбор клинических данных выполнялся в системе электронного слежения, внесяенной в службу ЦСПИД Республики Узбекистан.

Суммарная РНК из образцов плазмы была выделена с помощью набора РНК РИБО-золь-Е (АмплиСенс, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Выделенную РНК использовали для получения фрагмента гена pol ВИЧ-1

протяженностью 1400 нт, кодирующего протеазу и обратную транскриптазу. Для получения вирусноспецифического фрагмента применяли схему гнездовой ПЦР с использованием набора АмплиСенс® HIV-Resist-Seq (АмплиСенс, Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Последовательность нуклеотидов полученных фрагментов определяли методом прямого секвенирования по обеим цепям с помощью автоматического генетического анализатора (Applied Biosystems, США).

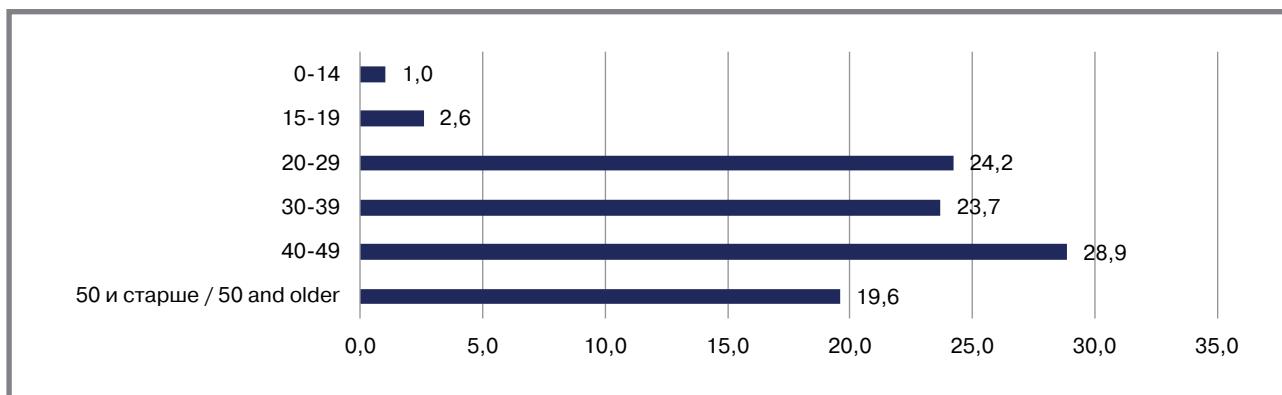
Расшифрованные фрагменты ВИЧ-1 собирали в целые последовательности в программном обеспечении Sequencher 4.1 (GeneCodesCorporation, Ann Arbor, Мичиган, США). Собранные последовательности фрагментов pol (PR-RT) сравнивали с соответствующими эталонными последовательностями различных подтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из международной базы данных Los Alamos National Laboratory HIV [16] с использованием программного обеспечения MEGA11 [17]. Анализ наличия мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1, проводили с помощью специализированного интернет-ресурса Stanford HIV Drug Resistance Database (HIVdb Program) [18], на основе рекомендаций ВОЗ по эпидемиологическому надзору за перечнем мутаций лекарственной устойчивости.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010. Для выявления возможных связей частоты развития резистентности ВИЧ среди отдельных групп лиц, вовлеченных в исследование, с учетом пути заражения пациентов ВИЧ, использовался критерий Фишера.

Результаты и их обсуждение

Среди участников исследования доминировал половозрастной путь передачи ВИЧ, на втором месте – артифициальный и неустановленный. Среди лиц, сообщивших об употреблении инъекционных наркотических препаратов, абсолютное большинство составляли мужчины (23 человека). Также были

Рисунок 1. Возрастная структура пациентов с ВИЧ-инфекцией, включенных в исследование, % (n = 194)
Figure 1. Age structure of patients with HIV infection included in the study, % (n = 194)



пациенты, инфицированные ВИЧ вертикальным путем (4 пациента). Распределение участников исследования в зависимости от пути передачи ВИЧ-инфекции представлено на рисунке 2.

Для каждого клинического образца были получены ВИЧ-специфические фрагменты, включающие область, кодирующую протеазу и обратную транскриптазу ВИЧ. Филогенетический анализ расшифрованных нуклеотидных последовательностей ВИЧ позволил отнести 101 вариант ВИЧ к генетической группе специфических для Центральной Азии вирусов CRF02_AG_{CA} (52,1 %), к суб-субтипу A6, широко распространенному в России – 75 (38,7 %) , 17 (8,8 %) – уникальные рекомбинантные формы ВИЧ-1, возникшие в результате повторного инфицирования вирусами суб-субтипа A6 и CRF02_AG_{CA} и в одном случае был выделен специфический для сибирского региона России CRF63_02A6 ВИЧ-1 [19–21].

Для выявления мутаций ВИЧ-1, ассоциированных с резистентностью вируса к антиретровирусной терапии, каждый выделенный вирус подвергался расшифровке и анализу геномных областей, которые кодируют мишени для ингибиторов протеазы и обратной транскриптазы.

На сегодняшний день в результате анализа резистентности ВИЧ-1, выполненного в исследовании с участием 194 пациентов, мутации резистентности вируса были обнаружены у 112 человек (57,7 %).

Данные по выявленным мутациям ВИЧ-1 и прогнозируемая резистентность ВИЧ к НИОТ в соответствии с описанными мутациями представлены на рисунках 3 и 5.

Наиболее часто встречаемой мутацией, вызывающей лекарственную устойчивость ВИЧ к препаратам группы НИОТ, была мутация M184V, формирующая высокий уровень устойчивости *in vitro* к ламивудину (ЗТС) и эмтрицитабину (FTC) и низкий уровень устойчивости к диданозину (DDI) и абакавиру (ABC). Выявление мутаций M184V/I не всегда является противопоказанием для продолжения лечения ЗТС или FTC, поскольку они повышают восприимчивость к AZT, TDF и d4T и связаны с клинически значимым снижением репликации ВИЧ-1 [22,23].

Тем не менее, клиническое воздействие мутации M184V далеко не однозначно, так как ее наличие у ВИЧ может иметь последствия как для людей, не получавших лечение, так и для тех, кто принимает АРТ. У лиц, находящихся на АРТ, появление мутации M184V требует коррекции лечения вирусологической неудачи и выбор терапии спасения. Сниженная восприимчивость к ЗТС и FTC ставит под угрозу эффективность этих препаратов в последующих схемах лечения, что требует использования альтернативных НИОТ или других классов препаратов с сохраненной активностью против вируса с мутацией M184V.

Высокая частота появления ВИЧ с M184V при неэффективной АРТ увеличивает вероятность передачи таких вирусов при последующих инфекциях. У пациентов, не получавших лечение, наличие мутации M184V может влиять на выбор начальных схем АРТ. Поскольку ЗТС и FTC включаются в схемы первой линии в силу их эффективности и переносимости, наличие этой мутации может ограничить выбор НИОТ [23,24].

Рисунок 2. Распределение пациентов, включенных в исследование, по путям передачи ВИЧ-инфекции, %
Figure 2. Distribution of patients included in the study by routes of HIV infection transmission, %

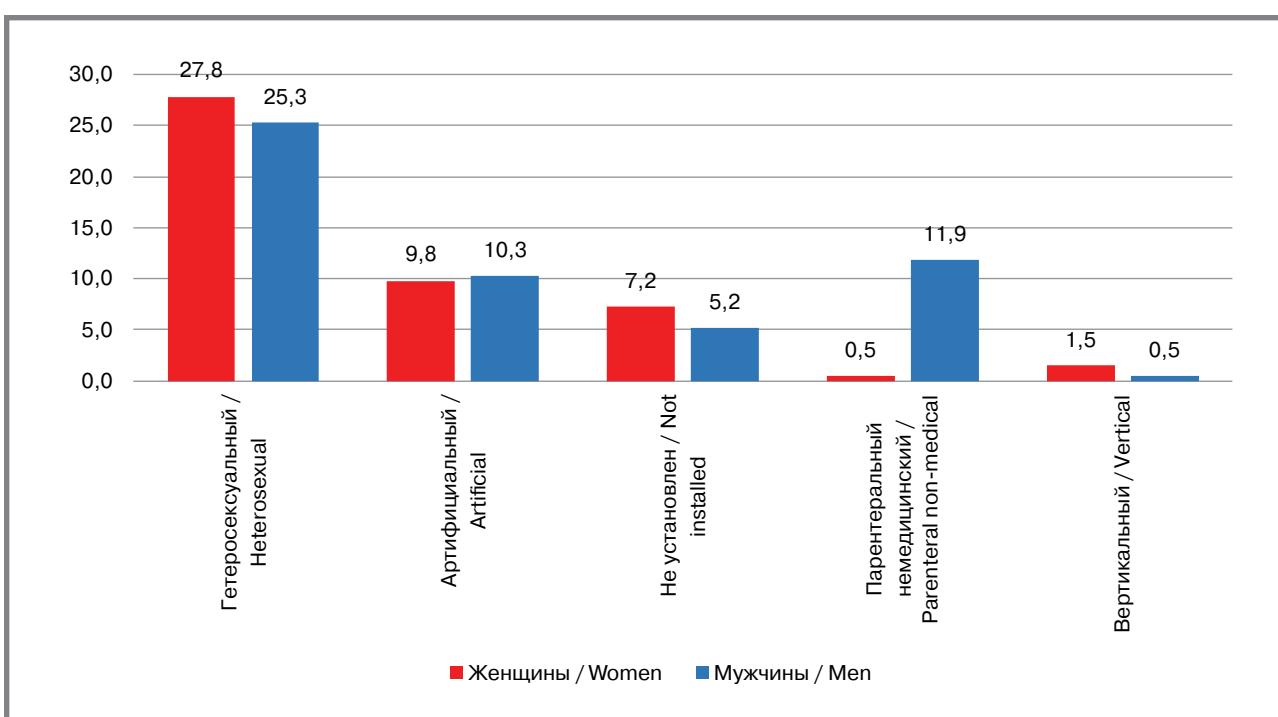


Рисунок 3. Выявленные мутации резистентности ВИЧ-1 к препаратам НИОТ при вирусологической неэффективности АРТ среди ЛЖВ Республики Узбекистан, %

Figure 3. Identified mutations of HIV-1 resistance to NRTI drugs in case of virological ineffectiveness of ART among PLHIV in the Republic of Uzbekistan,

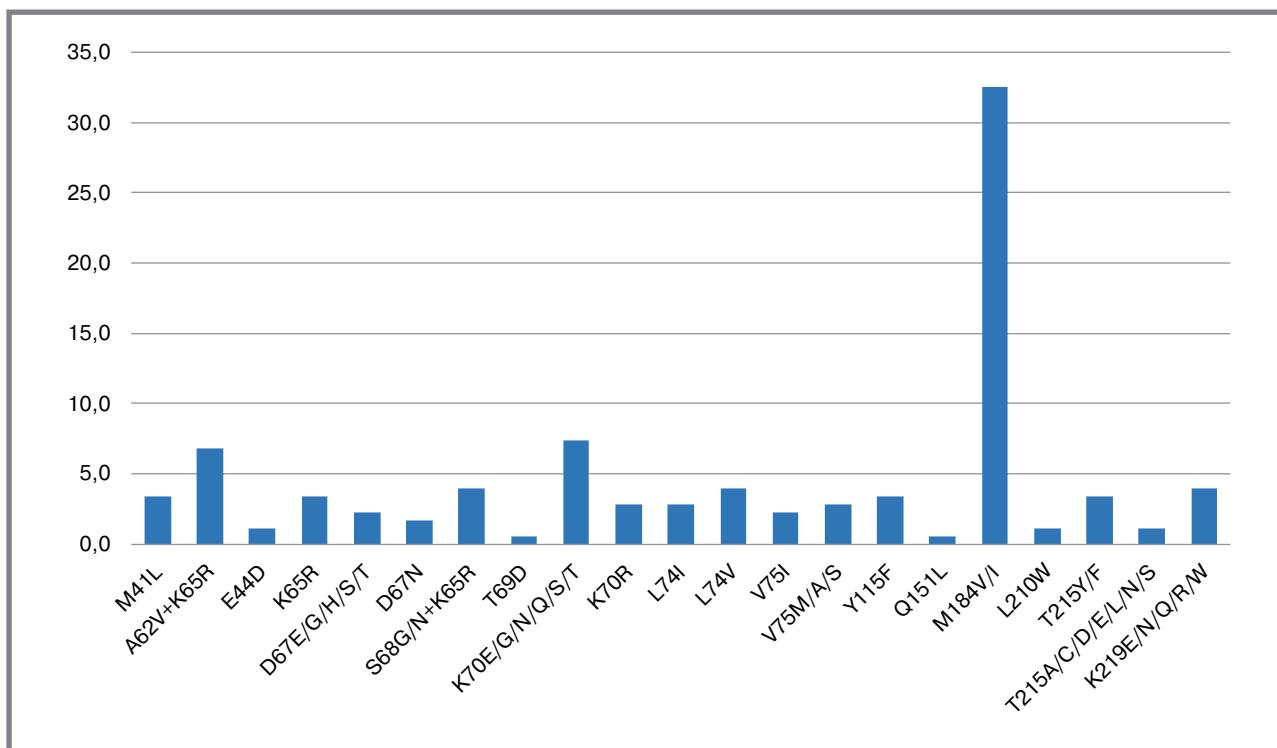
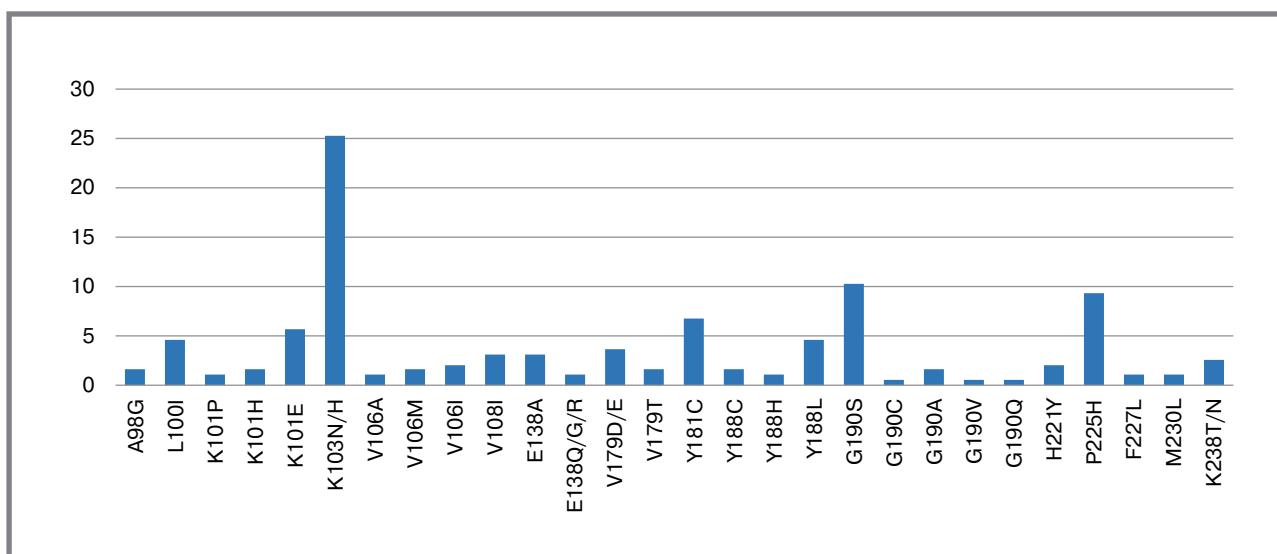


Рисунок 4. Выявленные мутации резистентности ВИЧ-1 к препаратам ННИОТ при вирусологической неэффективности АРТ среди ЛЖВ Республики Узбекистан, %

Figure 4. Identified mutations of HIV-1 resistance to NNRTI drugs in case of virological ineffectiveness of ART among PLHIV in the Republic of Uzbekistan, %

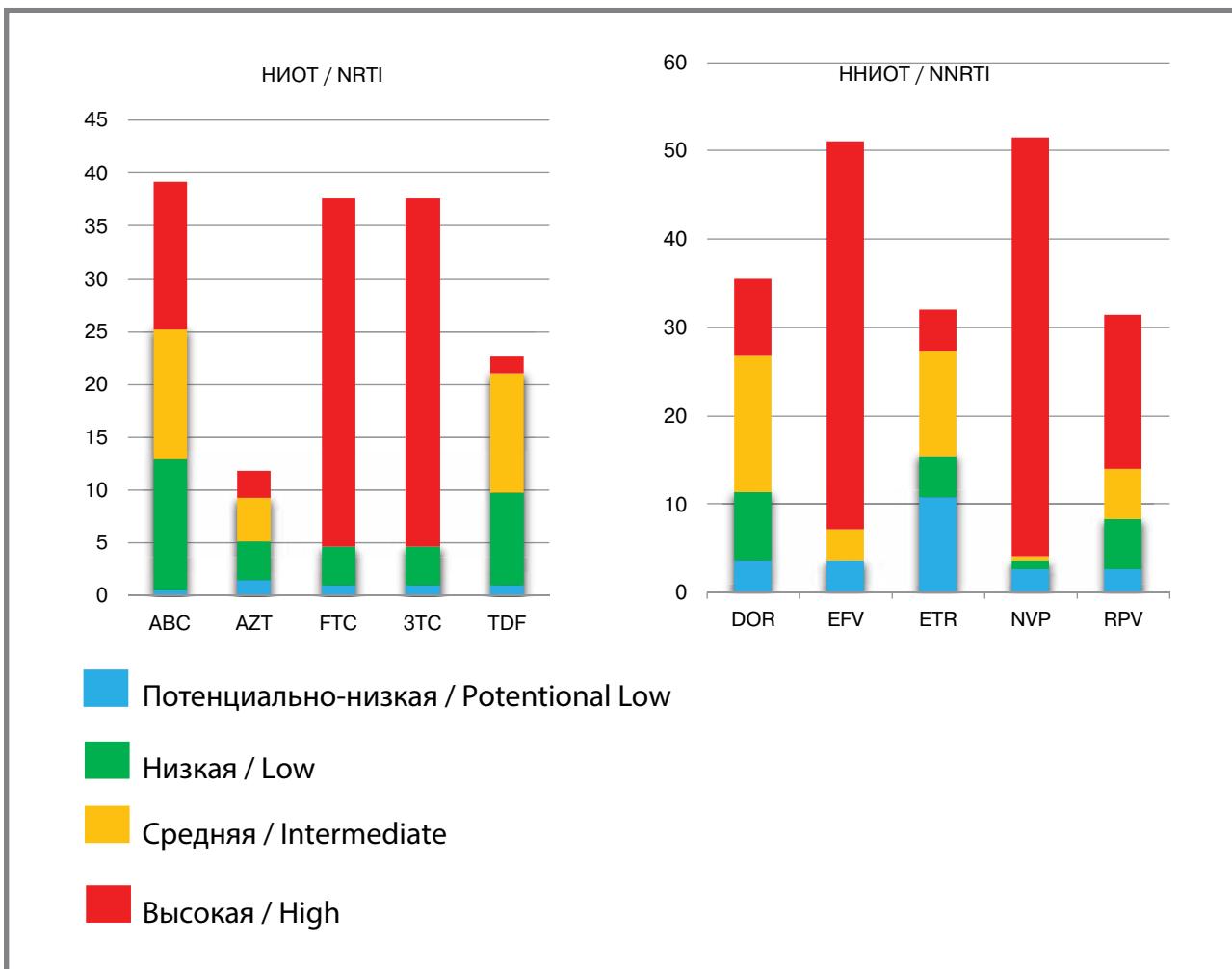


Мутация M184V может приводить к снижению репликационной способности вируса, однако влияние этой мутации на фитнесс вируса может различаться как в зависимости от полиморфизма в области гена pol у отдельных геновариантov ВИЧ, так и под влиянием факторов хозяина [22,23,25]. Продолжение приема ЗТС/FTC при наличии вируса M184V будет создавать условия для формирования

и отбора дополнительных мутаций резистентности, что приведет к улучшению фитнесса ВИЧ и дальнейшему развитию множественной лекарственной устойчивости, и, как следствие, к дальнейшему ограничению вариантов лечения [22,26].

Данные по выявленным мутациям ВИЧ-1 и прогнозируемая резистентность ВИЧ к ННИОТ приведены на рисунках 4 и 5. Чаще других в изученных

Рисунок 5. Прогнозируемая резистентность ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ, определенная на основе выявленных мутаций,
Figure 5. Predicted HIV-1 resistance to NRTIs and NNRTIs, determined on the basis of identified mutations, %



образцах ВИЧ регистрировалась мутация K103N. Эта мутация относится к наиболее распространенным мутациям ВИЧ, связанным с лекарственной устойчивостью к НИОТ, вызывающая резистентность высокого уровня к невирапину (NVP) и эфавирензу (EFV). Многие исследования доказали, что высокая частота возникновения этой мутации отражается на первичной резистентности ВИЧ. Мутация K103N относится к наиболее распространенным мутациям резистентности ВИЧ во многих странах мира, что оказывает влияние на эффективность применения в схемах первой линии АРТ ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [27,28].

Реже в выборке исследованных ВИЧ встречались замены G190A/S/C/Q. Эти замены не относятся к полиморфным, они снижают восприимчивость ВИЧ к NVP более чем в 50 раз, а восприимчивость к EFV — в 5–10 раз. Ранее было показано, что G190S, благодаря естественному полиморфизму, быстро развивается у специфического для России геноварианта суб-субтипа A6 ВИЧ-1, в нашем случае эта мутация также значительно чаще

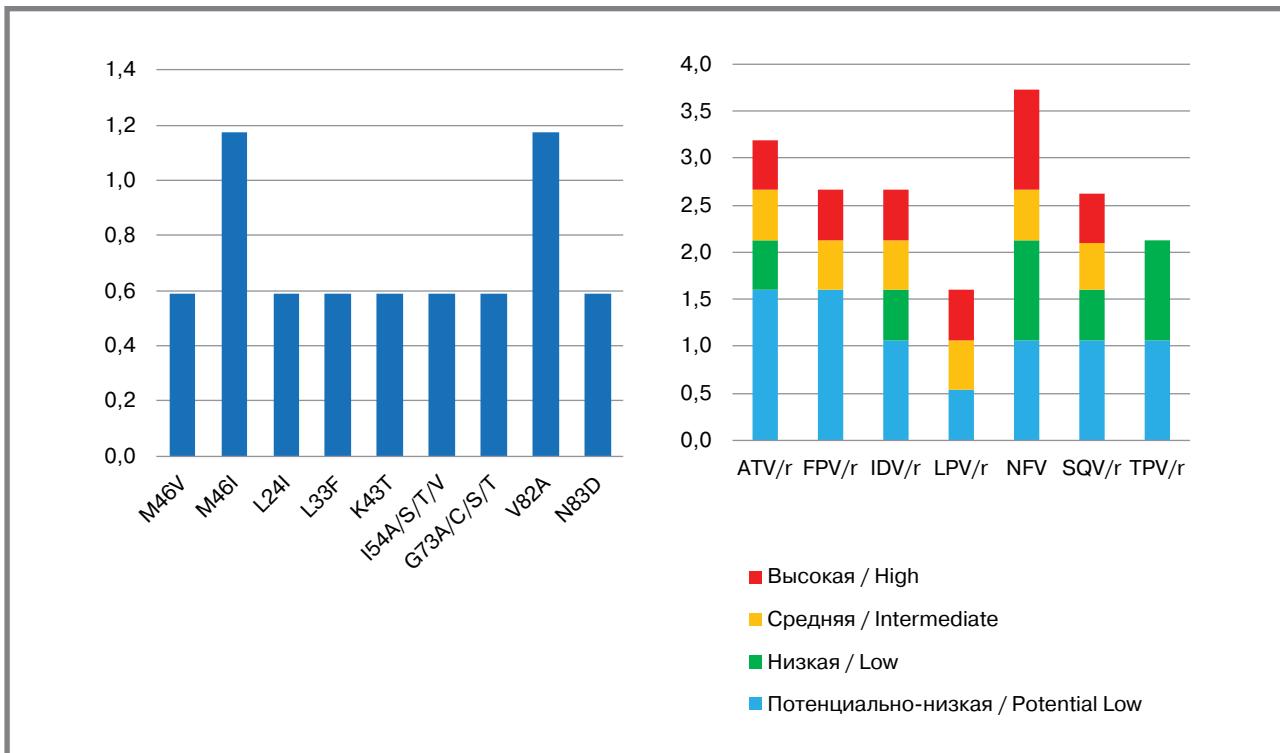
регистрировалась среди геновариантов ВИЧ-1 A6 [29].

Мутации в геноме ВИЧ-1, связанные со снижением чувствительности к ингибиторам протеазы вируса, среди пациентов с неэффективной АРТ встречались в единичных случаях, что связано с высоким генетическим барьером препаратов данного класса и их не частым назначением. Данные по выявленным мутациям вируса к ингибиторам протеазы (ИП) и прогнозируемой в соответствии с мутациями резистентности ВИЧ приведены на рисунке 6. Чаще других встречались V82A и M46I, при этом они выявлялись одновременно у пациентов, имеющих в схеме АРТ ингибиторы протеазы вируса. В результате возникновения этих мутаций у ВИЧ прогнозировался высокий уровень резистентности ко всем ИП за исключением дарунавира (DRV) и тиранавира (TPV). По данным литературы замена M46I встречается примерно у 20 % пациентов, получающих лечение ИП, она связана с пониженной восприимчивостью ВИЧ к атазанавиру (ATV) и лопинавиру (LPV) [30].

Полученные нами результаты несколько отличаются от результатов аналогичного исследования,

Рисунок 6. Выявленные мутации резистентности ВИЧ-1 к препаратам класса ингибиторов протеазы вируса при вирусологической неэффективности АРТ среди ЛЖВ Республики Узбекистан и прогнозируемая резистентность ВИЧ-1 к ингибиторам протеазы, определенная на основе выявленных мутаций, %

Figure 6. Identified mutations of HIV-1 resistance to drugs of the viral protease inhibitor class in case of virological ineffectiveness of ART among PLHIV in the Republic of Uzbekistan and predicted HIV-1 resistance to protease inhibitors, determined on the basis of identified mutations, %



проведенного в Республике Узбекистан в 2015–2016 гг. [12]. В исследовании 2015–2016 гг. было проанализировано 106 образцов крови, полученных от лиц с опытом АРТ. Из 106 образцов 82 (77,4 %) ВИЧ содержали по крайней мере одну мутацию резистентности к препаратам АРТ. Наиболее распространными мутациями были M184V/I (49,1 %), K65R (18,9 %), K103N (23,6 %) и G190S (22,6 %). В нашем исследовании в выборку были включены ВИЧ-инфицированные лица, имеющие зарегистрированную неэффективность АРТ. Резистентные ВИЧ были найдены у 57,7 % добровольцев (112 из 194). Перечень наиболее распространенных мутаций резистентности ВИЧ остался прежним, несколько изменилась частота их встречаемости: M184V/I (32,6 %), K65R (14,3 %), K103N (25,3 %) и G190S (10,3 %).

На рисунке 7 представлено общее распределение выявленных в нашем исследовании мутаций, связанных с развитием резистентности вируса к различным классам препаратов АРТ. Мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 у 112 изученных вирусов были представлены как единичными заменами в различных участках гена pol, так и несколькими мутациями, ведущими к возникновению резистентности к двум или более классам препаратов.

У большинства пациентов (58,0 %) были обнаружены мутации ВИЧ, вызывающие лекарственную

устойчивость к НИОТ и ННИОТ одновременно, на втором – к ННИОТ (26,8 %).

Важно подчеркнуть, что в абсолютном большинстве пациентов при наличии ВИЧ с мутациями регистрировалась значимая резистентность вируса к препаратам АРТ (средний и высокий уровень).

Сопоставление данных резистентности ВИЧ и клинических проявлений инфекции у пациентов позволило заключить, что среди пациентов с вирусологической неудачей АРТ причиной неэффективности лечения не всегда являлись мутации резистентности вируса. У 42,3 % пациентов (41,5 % женщин и 58,5 % мужчин) отмечалась высокая концентрация ВИЧ-1 в крови, при этом у вирусов отсутствовали какие-либо мутации резистентности. Вирусологическая неэффективность среди этой когорты пациентов, скорее всего, была связана с крайне низкой приверженностью к лечению либо скрытым отказом пациентов от терапии.

Пациенты, у которых был выделен ВИЧ, чувствительный ко всем препаратам АРТ (без мутаций резистентности), и ВИЧ со значимым уровнем резистентности (средний и высокий уровень), были поделены на группы по показателю вирусной нагрузки (концентрации РНК ВИЧ в плазме крови) с учетом пути заражения пациентов ВИЧ (табл. 1).

Ни путь передачи ВИЧ ($p = 0,5185$), ни уровень вирусной нагрузки ($p = 0,8420$) не имели

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 7. Развитие лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к различным классам АРВП среди исследованной выборки ЛЖВ Республики Узбекистан, % (выявлено у 112 из 194)

Figure 7. Development of HIV-1 drug resistance to various classes of ARV drugs among the studied sample of PLHIV in the Republic of Uzbekistan, % (detected in 112 out of 194)

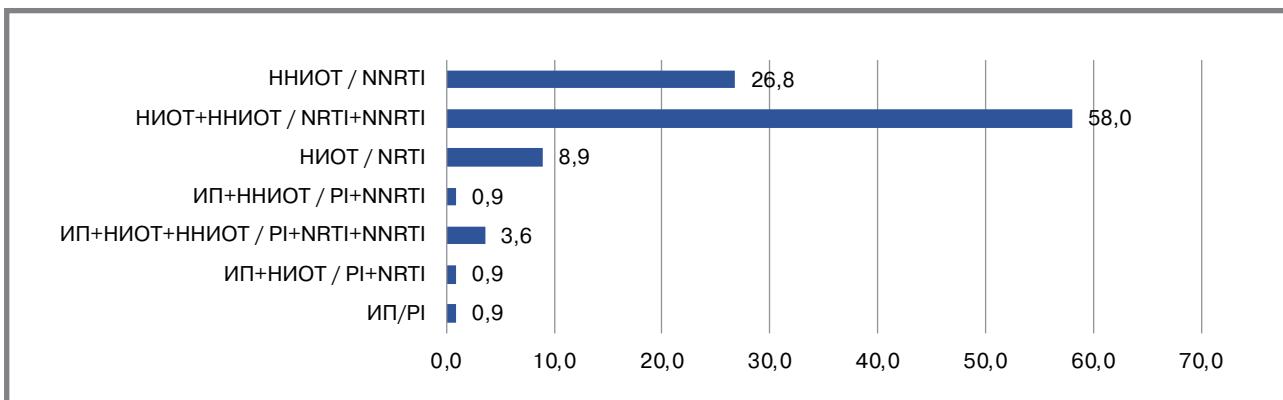


Таблица 1. Распределение пациентов по уровню вирусной нагрузки, наличию значимой резистентности ВИЧ-1 и пути инфицирования

Table 1. Distribution of patients by viral load level, presence of significant HIV-1 resistance and route of infection

Путь передачи Route of transmission	Уровень концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови пациентов The level of HIV-1 RNA concentration in the blood plasma of patients					
	Ниже 1000 (копий/мл) Below 1000 (copies/ml) (n = 5)		От 1000 до 50000 (копий/мл) From 1000 to 50000 (copies/ml) (n = 60)		Выше 50000 (копии/мл) Above 50,000 (copies/ml) (n = 119)	
	Чувствит. ВИЧ* Sensit. HIV* (n=3)	Резист. ВИЧ** Resist. HIV** (n=2)	Чувствит. ВИЧ* Sensit. HIV* (n=27)	Резист. ВИЧ** Resist. HIV** (n=33)	Чувствит. ВИЧ* Sensit. HIV* (n=53)	Резист. ВИЧ** Resist. HIV** (n=66)
Гетеросексуальный Heterosexual	1	1	14	14	32	32
Артифициальный Artificial	2	1	4	7	6	13
Не установлен Not installed			5	6	8	11
Парентеральный немедицинский Parenteral non-medical			4	4	6	8
Вертикальный Vertical				2	1	2

Примечание. *ВИЧ, чувствительный к препаратам АРТ; ** - ВИЧ, имеющий мутации, обуславливающие средний или высокий уровень его резистентности к препаратам АРТ

Note. *HIV sensitive to ART drugs; ** - HIV with mutations that cause intermediate or high levels of resistance to ART drugs.

статистически значимой связи с развитием резистентности у ВИЧ.

Обращает на себя внимание факт, что из 19 человек с высокой вирусной нагрузкой (ВН), инфицированных артифициально, 68,4 % имели ВИЧ со средним или высоким уровнем резистентности к АРВП. Нами было выдвинуто предположение о том, что при артифициальном пути передачи инфекции в ряде случаев могло иметь место заражение первично резистентными ВИЧ. Однако полученные результаты по регистрации резистентных ВИЧ для этой группы ЛЖВ также не показали статистической значимости ($p = 0,6873$). Вероятно, собранных данных недостаточно для выявления

обоснованных закономерностей при исследовании развития резистентности ВИЧ, так как выполненные различные подходы к статистической обработке данных не выявили достоверных связей.

Среди лиц с ВН от 1000 до 50 000 копий РНК/мл было 60 человек, из них 39,6 % мужчин и 60,4 % женщин. В группе, где ВН пациентов превышала 50 000 копий РНК/мл и были выделены резистентные ВИЧ, преобладали мужчины – из 66 ЛЖВ мужчины составили 60,0 %, женщины 40,0 %.

Последняя группа ЛЖВ вызывает наибольшее беспокойство, так как входящие в нее пациенты имеют ВИЧ с высоким или очень высоким уровнем репродукции. При этом более, чем у 50 %

этих пациентов вирусы содержат мутации резистентности среднего или высокого уровня, то есть каждый из этих ВИЧ-инфицированных жителей является потенциальным очагом распространения резистентных ВИЧ, что делает актуальным изучение передаваемой резистентности ВИЧ в стране.

Согласно данным оценки первичной резистентности ВИЧ, выполненной на ограниченных выборках недавно выявленных жителей с ВИЧ-инфекцией в 2015–2018 гг., распространение резистентных ВИЧ в те годы регистрировалось на уровне 2,6–2,8 % [12,13].

Заключение

Актуальность слежения за эффективностью АРТ и изучения формирующейся в ответ на лечение резистентности ВИЧ-1 определяется ростом эпидемии ВИЧ-инфекции в Узбекистане, изменением спектра применяемых АРВП, проблемой формирования лекарственно-устойчивых штаммов вирусов, а также необходимостью повышения эффективности применяемых препаратов в каждом случае лечения и на уровне популяции.

Начиная с 2023 г. анализ резистентности ВИЧ внедряется в рутинную клиническую практику Центра СПИД Узбекистана. Впервые в Республике выполняются исследования резистентности ВИЧ-1 к применяемым противовирусным препаратам, на основе выявленных мутаций резистентности ВИЧ специалистами ЦСПИД проводится корректировка АРТ. Внедрение молекулярно-генетических методов анализа ВИЧ способствует повышению эффективности лечения ВИЧ-инфекции, что должно повлечь за собой и снижение темпов передачи ВИЧ.

В настоящей работе представлены обобщенные результаты по развитию резистентности ВИЧ в сложных случаях АРТ с зарегистрированной вирусологической неэффективностью терапии. Описаны спектр и распространенность мутаций ВИЧ-1, выявлена высокая частота развития резистентности ВИЧ среднего и высокого уровней в основном за счет снижения чувствительности ВИЧ к препаратам

классов нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов вируса как вместе, так и отдельно. Обращает на себя внимание факт преобладания мутаций M184V/I и K103N, для которых доказана длительная сохранность таких мутантных вариантов вируса в клетках инфицированного человека в отсутствии давления препарата, что способствует распространению резистентных ВИЧ в популяции людей [28].

Описанные клинические характеристики пациентов с неудачей АРТ и генетические особенности выделенных у них ВИЧ также создают предпосылки для передачи резистентных вирусов. В этой связи актуальным является выполнение периодического мониторинга передаваемой резистентности ВИЧ.

Показано, что более 40 % случаев неуспеха АРТ, вероятно, связано с крайне низкой приверженностью жителей к лечению либо со скрытым отказом от АРТ, так как выделенные у лиц с длительным периодом высокой виремии ВИЧ не имеют никаких мутаций, снижающих чувствительность вируса к препаратам. Поэтому важным направлением деятельности по стабилизации эпидемии остается работа специалистов по повышению приверженности ЛЖВ к терапии.

Результаты выполненных исследований подчеркивают важность расширения доступа ЛЖВ Узбекистана к тестированию ВИЧ на устойчивость к АРВП. Реализуемое в настоящее время внедрение анализа резистентности ВИЧ в рутинную клиническую практику является крайне важным и восребованым.

Работа выполнена в соответствии с меморандумом между Республиканским центром по борьбе со СПИД и ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора от 31.05.2023 г. и на основании соглашения между Правительством Российской Федерации и Правительством Республики Узбекистан о сотрудничестве в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Исследования проведены в рамках ГЗ 6-21 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Литература

1. Global AIDS Strategy 2021–2026 // UNAIDS. Geneva: World Health Organization. 2021. P. 164.
2. Hitchcock A.M., Kufel W.D., Dwyer K.A.M., et al. Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor // International Journal Antimicrob Agents. 2024. Vol. 63, N. 1. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107009 Доступно по: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857923002832> Ссылка активна на 1 октября 2025.
3. Excision BioTherapeutics Receives FDA Fast Track Designation for EBT-101, a First-in-Class CRISPR-Based Gene Therapy Candidate to Functionally Cure HIV-1. Доступно по: <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/07/20/2708048/0/en/Excision-BioTherapeutics-Receives-FDA-Fast-Track-Designation-for-EBT-101-a-First-in-Class-CRISPR-Based-Gene-Therapy-Candidate-to-Functionally-Cure-HIV-1.html> Ссылка активна на 1 октября 2025.
4. Chen G.J., Cheng C.Y., Yang C.J., et al. Trends of pre-treatment drug resistance in antiretroviral-naïve people with HIV-1 in the era of second-generation integrase strand-transfer inhibitors in Taiwan // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2024. Vol. 79. N. 5. P. 1157–1163. doi: 10.1093/jac/dkae131
5. Lu X., Li Y., Liu M., et al. Drug resistance mutations to integrase inhibitors, proteinase, and reverse transcriptase inhibitors in newly diagnosed HIV-1 infections in Hebei province, China, 2018–2022 // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2025. N. 15. doi: 10.3389/fcimb.2025.1510916 Доступно по: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2025.1510916> Ссылка активна на 1 октября 2025.
6. Ozhmegova E., Lebedev A., Antonova A., et al. Prevalence of HIV drug resistance at antiretroviral treatment failure across regions of Russia // HIV Medicine. 2024. Vol. 25. N. 7. P. 862–872. doi: 10.1111/hiv.13642.
7. Sivay M.V., Maksimenko L.V., Nalimova T.M., et al. HIV drug resistance among patients experiencing antiretroviral therapy failure in Russia, 2019–2021 // International Journal of Antimicrobial Agents. 2024. V. 63. N. 2. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107074 Доступно по: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857923003631> Ссылка активна на 1 октября 2025.
8. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67. №3. С. 193–205. doi: 10.36233/0507-4088-113.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

9. Kapustin D.V., Nalimova T.M., Ekushov V.E., et al. Patterns of HIV-1 drug resistance among HIV-infected patients receiving first-line antiretroviral therapy in Novosibirsk Region, Russia // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2023. Vol. 35. doi: 10.1016/j.jgar.2023.07.013 Доступно по: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716523001170> Ссылка активна на 1 октября 2025.
10. Miranda M.N.S., Pingarilho M., Pimentel V., et al. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fmicb.2022.846943 Доступно по: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.846943> Ссылка активна на 1 октября 2025.
11. Troyano-Hernández P., Reinosa R., Holguín A. Genetic Diversity and Low Therapeutic Impact of Variant-Specific Markers in HIV-1 Pol Proteins // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fmicb.2022.866705. Доступно по: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.866705> Ссылка активна на 1 октября 2025.
12. Mamakulov A., Kazakova E., Ibadullaeva N., et al. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2021. Vol. 37. №1. P. 38–43. doi: 10.1089/AID.2020.0096.
13. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries // *PLoS One*. 2022. Vol. 17. №1. doi: 10.1371/journal.pone.0257731 Ссылка активна на 1 октября 2025.
14. Юлдашев К.Х., Умиров С.Э., Юлдашев Т-М.К. Генетические варианты вируса иммунодефицита человека, циркулирующие на территории Узбекистан // Журнал службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан. 2022. №4. С. 80–82.
15. Юлдашев Т-М.К., Игамбердиев Б.Н., Юлдашев К.Х., и др. Генетическое разнообразие и распространенность резистентных к антиретровирусным препаратам генетических вариантов ВИЧ-1, выделенных в Республике Узбекистан // Журнал службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан. 2024. №4. С. 142–147.
16. Los Alamos National Laboratory HIV Sequence Database. Доступно по: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/mainpage.html> Ссылка активна на 1 октября 2025.
17. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA11: molecular evolutionary genetics analysis version 11 // *Molecular Biology and Evolution*. 2021. Vol. 38. N. 7. P. 3022–3027. doi: 10.1093/molbev/msab120
18. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F., et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1 // *Top Antivir Med*. 2022. Vol. 30. N. 4. P. 559–574.
19. Sivay M.V., Totmenin A.V., Zyryanova D.P., et al. Characterization of HIV-1 Epidemic in Kyrgyzstan // *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12. doi: 10.3389/fmicb.2021.753675 Доступно по: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.753675> Ссылка активна на 1 октября 2025.
20. Abidi S.H., Aibekova L., Davlidova S., et al. Origin and evolution of HIV-1 subtype A6 // *PLoS One*. 2021. Vol. 16. N. 12. doi: 10.1371/journal.pone.0260604 Доступно по: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0260604> Ссылка активна на 1 октября 2025.
21. Sivay M.V., Maksimenko L.V., Osipova I.P., et al. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 CRF63_02A6 sub-epidemic // *Frontiers in Microbiology*. 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fmicb.2022.946787 Доступно по: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.946787> Ссылка активна на 1 октября 2025.
22. Gregson J., Rhee S.Y., Dairis R., et al. Human Immunodeficiency Virus-1 Viral Load Is Elevated in Individuals With Reverse-Transcriptase Mutation M184V/I During Virological Failure of First-Line Antiretroviral Therapy and Is Associated With Compensatory Mutation L74I // *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 222. N. 7. P. 1108–1116. doi: 10.1093/infdis/jzg631.
23. Mintsoudis I., Tsachouridou O., Akinosoglou K., et al. Treatment Management Challenges in Naïve and Experienced HIV-1-Infected Individuals Carrying the M184V Mutation // *Viruses*. 2024. Vol. 16. N. 9. P. 1392. doi: 10.3390/v16091392.
24. Palich R., Teyssou E., Sayon S., et al. Kinetics of Archived M184V Mutation in Treatment-Experienced Virally Suppressed HIV-Infected Patients // *The Journal of Infectious Diseases*. 2022. Vol. 225. N. 3. P. 502–509. doi: 10.1093/infdis/jiab413.
25. Johnson M.M., Jones C.E., Clark D.N. The Effect of Treatment-Associated Mutations on HIV Replication and Transmission Cycles // *Viruses*. 2022. Vol. 15. N. 1. P. 107. doi: 10.3390/v15010107.
26. Hauser A., Goldstein F., Reichmuth M.L., et al. Acquired HIV drug resistance mutations on first-line antiretroviral therapy in Southern Africa: Systematic review and Bayesian evidence synthesis // *Journal of Clinical Epidemiology*. 2022. Vol. 148. P. 135–145. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.02.005.
27. Reddy N., Papathanasopoulos M., Steegen K., et al. K103N, V106M and Y188L Significantly Reduce HIV-1 Subtype C Phenotypic Susceptibility to Doravirine // *Viruses*. 2024. Vol. 16. N. 9. P. 1493. doi: 10.3390/v16091493.
28. Metzner K.J., Leemann C., Di Giallonardo F., et al. Reappearance of minority K103N HIV-1 variants after interruption of ART initiated during primary HIV-1 infection // *PLoS One*. 2011. Vol. 6. N. 7. doi: 10.1371/journal.pone.0021734 Доступно по: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021734> Ссылка активна на 1 октября 2025.
29. 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. Vol. 28. N. 17. P. F1–F8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000485.
30. Sherry D., Pandian R., Sayed Y. Non-active site mutations in the HIV protease: Diminished drug binding affinity is achieved through modulating the hydrophobic sliding mechanism // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022. Vol. 217. P. 27–41. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.033.

References

1. Global AIDS Strategy 2021–2026. UNAIDS. Geneva: World Health Organization. 2021; 164
2. Hitchcock AM, Kufel WD, Dwyer KAM, et al. Lenacapavir: A novel injectable HIV-1 capsid inhibitor. *International Journal Antimicrob Agents*. 2024;63(1):107009. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107009 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857923002832> Accessed: 1 oct 2025.
3. Excision BioTherapeutics Receives FDA Fast Track Designation for EBT-101, a First-in-Class CRISPR-Based Gene Therapy Candidate to Functionally Cure HIV-1. Available at: <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/07/20/2708048/0/en/Excision-BioTherapeutics-Receives-FDA-Fast-Track-Designation-for-EBT-101-a-First-in-Class-CRISPR-Based-Gene-Therapy-Candidate-to-Functionally-Cure-HIV-1.html> Accessed: 1 oct 2025.
4. Chen GJ, Cheng CY, Yang CJ, et al. Trends of pre-treatment drug resistance in antiretroviral-naïve people with HIV-1 in the era of second-generation integrase strand-transfer inhibitors in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;79(5):1157–1163. doi: 10.1093/jac/dkae131
5. Lu X, Li Y, Liu M, et al. Drug resistance mutations to integrase inhibitors, proteinase, and reverse transcriptase inhibitors in newly diagnosed HIV-1 infections in Hebei province, China, 2018–2022. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025;15:1510916. doi: 10.3389/fcimb.2025.1510916 Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2025.1510916> Accessed: 1 oct 2025.
6. Ozhemegova EN, Lebedev A, Antonova A, et al. Prevalence of HIV drug resistance at antiretroviral treatment failure across regions of Russia. *HIV Medicine*. 2024; 25(7):862–872. doi: 10.1111/hiv.13642
7. Sivay MV, Maksimenko LV, Nalimova TM, et al. HIV drug resistance among patients experiencing antiretroviral therapy failure in Russia, 2019–2021. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024;63(2):107074. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.107074 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857923003631> Accessed: 1 oct 2025.
8. Ozhmegova EN, Bobkova MR. HIV drug resistance: past and current trends. *Problems of Virology*. 2022;67(3):193–205. doi: 10.36233/0507-4088-113 (In Russ).
9. Kapustin DV, Nalimova TM, Ekushov VE, et al. Patterns of HIV-1 drug resistance among HIV-infected patients receiving first-line antiretroviral therapy in Novosibirsk Region, Russia. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2023;35:1–5. doi: 10.1016/j.jgar.2023.07.013 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716523001170> Accessed: 1 oct 2025.
10. Miranda M.N.S., Pingarilho M., Pimentel V., et al. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:846943. doi: 10.3389/fmicb.2022.846943 Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.846943> Accessed: 1 oct 2025.
11. Troyano-Hernández P., Reinosa R., Holguín A. Genetic Diversity and Low Therapeutic Impact of Variant-Specific Markers in HIV-1 Pol Proteins. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:866705. doi: 10.3389/fmicb.2022.866705 Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.866705> Accessed: 1 oct 2025.
12. Mamakulov A., Kazakova E., Ibadullaeva N., et al. Prevalence of Antiretroviral Drug Resistance Mutations Among Pretreatment and Antiretroviral Therapy-Failure HIV Patients in Uzbekistan. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2021;37(1):38–43. doi: 10.1089/AID.2020.0096.
13. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries. *PLoS One*. 2022;17(1):e0257731. doi: 10.1371/journal.pone.0257731 Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257731> Accessed: 1 oct 2025.
14. Yuldashev K.Kh., Umurov S.E., Yuldashev T-M.K. Genetic variants of the human immunodeficiency virus circulating in Uzbekistan. *Journal of the Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health Service of the Republic of Uzbekistan*. 2022;4:80–82. (In Russ).
15. Yuldashev T-M.K., Igamberdiev B.N., Yuldashev K.Kh., et al. Genetic diversity and prevalence of HIV-1 genetic variants resistant to antiretroviral drugs isolated in the Republic of Uzbekistan. *Journal of the Service for Sanitary and Epidemiological Well-Being and Public Health of the Republic of Uzbekistan*. 2024;4:142–147. (In Russ).
16. Los Alamos National Laboratory HIV Sequence Database. Available at: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/mainpage.html> Accessed: 1 oct 2025.
17. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA11: molecular evolutionary genetics analysis version 11. *Molecular Biology and Evolution*. 2021;38(7):3022–3027. doi: 10.1093/molbev/msab120
18. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 2022;30(4):559–574.

19. Sivay MV, Totmenin AV, Zyryanova DP, et al. Characterization of HIV-1 Epidemic in Kyrgyzstan. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:753675. doi: 10.3389/fmicb.2021.753675 Available at: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.753675> Accessed: 1 oct 2025.
20. Abidi SH, Aibekova L, Davidova S, et al. Origin and evolution of HIV-1 subtype A6. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260604. doi: 10.1371/journal.pone.0260604 Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260604> Accessed: 1 oct 2025.
21. Sivay MV, Maksimenko LV, Osipova IP, et al. Spatiotemporal dynamics of HIV-1 CRF63_02A6 sub-epidemic. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:946787. doi: 10.3389/fmicb.2022.946787 Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.946787> Accessed: 1 oct 2025.
22. Gregson J, Rhee SY, Dattat R, et al. Human Immunodeficiency Virus-1 Viral Load Is Elevated in Individuals With Reverse-Transcriptase Mutation M184V/I During Virological Failure of First-Line Antiretroviral Therapy and Is Associated With Compensatory Mutation L74I. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;222(7):1108–1116. doi: 10.1093/infdis/jiz631.
23. Mimsoudis I, Tsachouridou O, Akinosoglou K, et al. Treatment Management Challenges in Naive and Experienced HIV-1-Infected Individuals Carrying the M184V Mutation. *Viruses*. 2024;16(9):1392. doi: 10.3390/v16091392.
24. Palich R, Teyssou E, Sayon S, et al. Kinetics of Archived M184V Mutation in Treatment-Experienced Virally Suppressed HIV-Infected Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;225(3):502–509. doi: 10.1093/infdis/jiab413.
25. Johnson MM, Jones CE, Clark DN. The Effect of Treatment-Associated Mutations on HIV Replication and Transmission Cycles. *Viruses*. 2022;15(1):107. doi: 10.3390/v15010107.
26. Hauser A, Goldstein F, Reichmuth ML, et al. Acquired HIV drug resistance mutations on first-line antiretroviral therapy in Southern Africa: Systematic review and Bayesian evidence synthesis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2022;148:135–145. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.02.005.
27. Reddy N, Papathanasopoulos M, Steegen K, et al. K103N, V106M and Y188L Significantly Reduce HIV-1 Subtype C Phenotypic Susceptibility to Doravirine. *Viruses*. 2024;16(9):1493. doi: 10.3390/v16091493.
28. Metzner KJ, Leemann C, Di Giallonardo F, et al. Reappearance of minority K103N HIV-1 variants after interruption of ART initiated during primary HIV-1 infection. *PLoS One*. 2011;6(7):e21734. doi: 10.1371/journal.pone.0021734 Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021734> Accessed: 1 oct 2025.
29. Kolomeets AN, 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):F1–8. doi: 10.1097/QAD.0000000000000485.
30. Sherry D, Pandian R, Sayed Y. Non-active site mutations in the HIV protease: Diminished drug binding affinity is achieved through modulating the hydrophobic sliding mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022;217:27–41. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.07.033.

Об авторах

- **Темур-Малик Каҳраманович Юлдашев** – врач-лаборант Республиканского центра по борьбе со СПИД, Ташкент, Республика Узбекистан. temurmalik.yuldashev91@gmail.com. ORCID: 0009-0007-2436-6508.
- **Сафар Эргашевич Умиров** – доцент курса «Проблемы ВИЧ-инфекции» при кафедре эпидемиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан. safarumirov11@gmail.com. ORCID: 0009-0009-9858-0974.
- **Кахрамон Холдарович Юлдашев** – заведующий курсом «Проблемы ВИЧ-инфекции» при кафедре эпидемиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан. kahramon.yuldashev5924@gmail.com. ORCID: 0009-0007-9494-7922.
- **Ирина Павловна Осипова** – младший научный сотрудник отдела ретровирусов Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия. osipova_ip@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-1507-485X.
- **Дмитрий Алексеевич Бабошко** – младший научный сотрудник отдела ретровирусов Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия. baboshko_da@vector.nsc.ru. ORCID: 0009-0003-9052-6427.
- **Василий Евгеньевич Екушов** – научный сотрудник отдела ретровирусов Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия. ekushov_ve@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-0465-1260.
- **Алексей Владимирович Тотменин** – к. н., ведущий научный сотрудник отдела ретровирусов Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия. totmenin@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-7418-4872.
- **Наталья Матвеевна Гашникова** – к. н., ведущий научный сотрудник отдела ретровирусов, и.о. заведующего отделом ретровирусов Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия. ngash@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-0891-0880.

Поступила: 05.10.2025. Принята к печати: 05.11.2025.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Temur-Malik Kahramanovich Yuldashev** – Laboratory Physician, Republican center on struggle with AIDS, Tashkent, Republic of Uzbekistan. temurmalik.yuldashev91@gmail.com. ORCID: 0009-0007-2436-6508.
- **Safar Ergashovich Umirov** – Associate Professor, HIV Infection Problems Course, Department of Epidemiology, Center for the development of professional qualification of medical workers Republic of Uzbekistan, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. safarumirov11@gmail.com. ORCID: 0009-0009-9858-0974.
- **Kakhramon Kholdarovich Yuldashev** – Head of the HIV Infection Problems Course at the Epidemiology Department of the Center for the development of professional qualification of medical workers Republic of Uzbekistan of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan. kakhramon.yuldashev5924@gmail.com. ORCID: 0009-0007-9494-7922.
- **Irina Pavlovna Osipova** – Junior Researcher, Retrovirus Department, State Scientific Center of Virology and Biotechnology Vector of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia. osipova_ip@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-1507-485X.
- **Dmitry Alekseevich Baboshko** – Junior Researcher, Retrovirus Department, State Research Center of Virology and Biotechnology Vector of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia. baboshko_da@vector.nsc.ru. ORCID: 0009-0003-9052-6427.
- **Vasily Evgenievich Ekushov** – Researcher, Retrovirus Department, State Research Center of Virology and Biotechnology Vector of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia. ekushov_ve@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-0465-1260.
- **Aleksey Vladimirovich Totmenin** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Retrovirus Department, State Research Center of Virology and Biotechnology Vector, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia. totmenin@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-7418-4872.
- **Natalya Matveyevna Gashnikova** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Acting Head of Retrovirus Department, State Research Center of Virology and Biotechnology Vector, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Russia. ngash@vector.nsc.ru. ORCID: 0000-0002-0891-0880.

Received: 05.10.2025. Accepted: 05.11.2025.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

