



ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-232>

© ОЖМЕГОВА Е.Н., КУЗНЕЦОВА А.И., ЛЕБЕДЕВ А.В., АНТОНОВА А.А., КИМ К.В., МУНЧАК Я.М., ТУМАНОВ А.С., КАЗЕННОВА Е.В., 2024

Эффективность схем АРТ первой линии на основе TDF у ВИЧ-инфицированных пациентов с предсуществующей мутацией А62V в обратной транскриптазе

Ожмегова Е.Н.[✉], Кузнецова А.И., Лебедев А.В., Антонова А.А., Ким К.В., Мунчак Я.М., Туманов А.С., Казеннова Е.В.

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Резюме

Введение. А62V в обратной транскриптазе была идентифицирована как мутация, коррелирующая с вирусологической неудачей у пациентов, получавших терапию первой линии, включая тенофовир (TDF) или тенофовир алафенамид (TAF). А62V представляет собой типично полиморфную мутацию суб-субтипа А6 ВИЧ-1, который является наиболее распространенным вариантом вируса в России.

Материалы и методы. По результатам запроса к общеевропейской базе данных EuResist (EIDB) были сформированы две эквивалентные группы пациентов: 1-я группа – пациенты с А62V на исходном уровне, получавшие TDF или TAF в терапии первой линии; 2-я группа – пациенты без А62V на исходном уровне, получавшие TDF или TAF в терапии первой линии. В каждую группу входило по 23 пациента.

Результаты. Статистической разницы между двумя группами по вирусологической эффективности через 4, 12 и 24 нед после начала антиретровирусной терапии (АРТ) и по частоте вирусологических неудач не выявлено.

Заключение. Проведенное исследование имело некоторые ограничения, в связи с чем роль А62V в эффективности АРТ первой линии на основе TDF нуждается в уточнении и заслуживает дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ВИЧ-1; А62V; обратная транскриптаза; схема АРТ первого ряда; TDF/TAF

Для цитирования: Ожмегова Е.Н., Кузнецова А.И., Лебедев А.В., Антонова А.А., Ким К.В., Мунчак Я.М., Туманов А.С., Казеннова Е.В. Эффективность схем АРТ первой линии на основе TDF у ВИЧ-инфицированных пациентов с предсуществующей мутацией А62V в обратной транскриптазе. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(3): 231–240. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-232> EDN: <https://elibrary.ru/lnmvih>

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23–15–00027, <https://rscf.ru/project/23-15-00027/>, дата договора 15 мая 2023 г.

Благодарности. Авторы благодарят EuResist Network за предоставление данных из базы данных Euresist.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-232>

Efficacy of first-line ART regimens based on tenofovir in HIV-infected patients with pre-existing A62V mutation in reverse transcriptase

Ekaterina N. Ozhmegova[✉], Anna I. Kuznetsova, Aleksey V. Lebedev, Anastasiia A. Antonova, Kristina V. Kim, Yana M. Munchak, Alexandr S. Tumanov, Elena V. Kazennova

National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, 123098, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The amino acid substitution A62V in reverse transcriptase was identified as a mutation correlated with virologic failure in patients on first-line therapy including tenofovir (TDF) and tenofovir alafenamide (TAF). A62V is a typically polymorphic mutation in HIV-1 sub-subtype A6, which is the most widespread virus variant in Russia.

Materials and methods. The European EuResist (EIDB) database was queried to form two equivalent groups of patients: group 1 – patients with A62V at baseline treated with TDF or TAF on the first-line therapy, group 2 – patients without A62V at baseline treated with TDF or TAF on the first-line therapy. Each group included 23 patients. **Results.** There was no statistical difference between the two groups in virologic efficacy in 4, 12, and 24 weeks after the start of antiretroviral therapy (ART) and in the frequency of virologic failures.

Conclusion. This study has some limitations, and the exact role of A62V in the efficacy of the first-line ART based on tenofovir deserves further investigation.

Keywords: *HIV-1; A62V; reverse transcriptase; first-line ART regimen; TDF/TAF*

For citation: Ozhmegova E.N., Kuznetsova A.I., Lebedev A.V., Antonova A.A., Kim K.V., Munchak Ya.M., Tumanov A.S., Kazennova E.V. Efficacy of first-line ART regimens based on tenofovir in HIV-infected patients with pre-existing A62V mutation in reverse transcriptase. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(3): 231–240. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-232> EDN: <https://elibrary.ru/lnmvih>

Funding. The research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 23–15–00027, <https://rscf.ru/project/23-15-00027/>, date of agreement 15 May 2023.

Acknowledgement. The authors thank Euresist Network for providing the data from the Euresist database.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

A62V в обратной транскриптазе (ОТ) является дополнительной мутацией, связанной с лекарственной устойчивостью (ЛУ) ВИЧ-1 [1, 2]. Она входит в состав мультирезистентных мутационных комплексов: комплекса Q151M (A62V, V75I, F77L, F116Y и Q151M) и инсерционного комплекса T69SSS (M41L, A62V, T69SSS, K70R и T215Y), которые влияют практически на все препараты нуклеозидных ингибиторов ОТ (НИОТ), включая широко используемые ламивудин (ЗТС), эмтрицитабин (ФТС) и тенофовир (ТДФ) [3]. Также A62V часто встречается в сочетании с мутацией K65R, вызывающей ЛУ к ТДФ, абакавиру (АВС), ставудину (d4Т), диданозину (ddI) и редко к ЗТС [4]. Было показано, что A62V улучшает приспособленность устойчивых к лекарствам вирусов [3, 4]. A62V является непалиморфной мутацией для всех подтипов ВИЧ-1, за исключением подтипа А [3]. До сих пор неизвестно, может ли ранее существовавшая мутация A62V влиять на появление основных мутаций ЛУ ВИЧ-1 у пациентов, находящихся на первой линии терапии. Однако некоторые авторы определили A62V как одну из мутаций, коррелирующих с вирусологической неудачей у пациентов, получающих терапию первой линии, включая ТДФ, и подчеркнули необходимость дальнейшего изучения возможности влияния A62V на ЛУ к ТАФ [5]. В странах, где пациенты в основном инфицированы вариантами, отличными от А, A62V редко выявлялся исходно, до начала терапии [6, 7]. Кроме того, A62V в ОТ, как правило, представляет собой полиморфную мутацию подтипа А6, который является наиболее распространенным вариантом ВИЧ-1 в России [8, 9]. В период 2006–2022 гг. в России A62V был выявлен у 39,9% ранее не получавших лечения пациентов [9].

Целью данного исследования было сравнение эффективности схем антиретровирусной терапии (АРТ) первой линии с использованием ТДФ в двух группах: 1) в группе людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с мутацией A62V в ОТ ВИЧ-1 на исходном уровне

и 2) в группе ЛЖВ без мутации A62V в ОТ ВИЧ-1 на исходном уровне.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники

Из интегрированной общеевропейской базы данных EuResist (EuResist Integrated DataBase, EIDB), одной из крупнейших доступных баз данных генотипов ВИЧ и клинических результатов действия АРТ, все доступные данные были загружены 21 марта 2023 г.¹ Демографическая информация о пациентах являлась недоступной; все данные были полностью анонимными. Этическое одобрение в данном случае не требовалось.

Загруженный набор данных включал нуклеотидные последовательности и соответствующую им клиническую информацию о 151 109 пациентах. Были сформированы две группы.

Первая группа (A62V+) – группа ЛЖВ с мутацией A62V в ОТ ВИЧ-1 на исходном уровне – была сформирована по следующим критериям:

а) мутация A62V в ОТ ВИЧ-1 исходно до начала терапии первой линии;

б) отсутствие мутаций устойчивости к препаратам НИОТ на исходном уровне до начала терапии первой линии;

в) отсутствие мутаций ЛУ ВИЧ-1 к классам основных препаратов терапии первой линии (ненуклеозидных ингибиторов ОТ (ННИОТ), ингибиторов протеазы (ИП) или ингибиторов интегразы (ИИ)) на исходном уровне до начала терапии первой линии;

г) терапия первой линии на основе ННИОТ/ИП/ИИ с двумя НИОТ в качестве основы, одним из которых является ТДФ/ТАФ;

д) нахождение на терапии первой линии более 4 нед.

В итоге 23 пациента из EIDB соответствовали вышеперечисленным критериям.

¹The Euresist Integrated Database (EIDB). Available at: <https://euresist.org/eidb>

Число пациентов во 2-й группе (A62V-) – группе ЛЖВ без мутации A62V в ОТ ВИЧ-1 на исходном уровне – было эквивалентно группе A62V+: 23 пациента. Группа A62V- была сформирована на основе случайной выборки по следующим критериям:

а) отсутствие мутации A62V в ОТ ВИЧ-1 исходно до начала лечения;

б) отсутствие мутаций устойчивости ВИЧ к НИОТ на исходном уровне до начала терапии первой линии;

в) отсутствие мутаций ЛУ ВИЧ-1 к классам основных препаратов (ННИОТ, ИП или ИИ) на исходном уровне до начала терапии первой линии;

г) терапия первой линии, основанная на ННИОТ/ИП/ИИ с двумя НИОТ в качестве основы, одним из которых является TDF/TAF;

д) нахождение на терапии первой линии более 4 нед.

Пациенты, включенные в исследование, наблюдались в разных европейских центрах, и ни один из пациентов не был из России.

Для каждого пациента загружали следующие данные: последовательность гена *pol* для протеазы и ОТ перед началом терапии первой линии и для интегразы, если пациент находился на терапии первой линии на основе ИИ; дата секвенирования образца, субтип ВИЧ, список мутаций (основные и дополнительные мутации к ИП, НИОТ, ННИОТ и ИИ в соответствии со Стэнфордской базой данных), данные АРТ (состав терапии первой линии, дата начала терапии и прекращения) и динамика вирусной нагрузки (ВН).

Эффективность АРТ первой линии сравнивали в двух группах согласно определениям вирусологического ответа в российских и европейских руководствах (табл. 1) [10, 11].

Вирусологическую эффективность АРТ через 4, 12 и 24 нед оценивали на основании определения, приведенного в российских руководствах. Для определения случаев вирусологической неудачи критерии двух руководств были объединены. ВН < 50 копий РНК/мл использовали в качестве порогового или неопределяемого уровня ВН (вирусологическая супрессия).

Под вирусологическим всплеском «virologic blip» подразумевалось достижение уровня ВН < 50 копий РНК/мл с последующим кратковременным увеличением уровня ВН выше неопределяемого уровня с дальнейшим возвращением к уровню менее 50 копий РНК/мл.

Под вирусологической неудачей понимали невозможность достижения ВН < 50 копий/мл через 24 нед терапии или повторное выявление определяемого уровня ВН через 6 мес лечения и более у пациентов, достигших вирусологической супрессии. Также оценивали промежуточные результаты действия АРТ первой линии через 4, 12 и 24 нед после начала терапии в двух группах.

Статистический анализ проводили для сравнения частоты случаев вирусологической эффективности в двух группах в каждый момент времени.

Далее в каждой группе были выявлены случаи вирусологической неудачи. Статистический анализ проводили с целью определения разницы в частоте вирусологической неудачи в двух группах.

Статистический анализ и визуализация

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica v. 6.0 (StatSoft Inc., США). Представление количественных данных в настоящем

Таблица 1. Определение вирусологического ответа на АРТ в российских и европейских руководствах

Table 1. Virologic response definitions to ART in Russian and European guidelines

Руководство Guidelines	Вирусологическая эффективность Virologic efficacy			Вирусологический всплеск Virologic blip	Вирусологический неуспех Virologic failure
	через 4 нед in 4 weeks	через 12 нед in 12 weeks	через 24 нед in 24 weeks		
Российское руководство Russian guidelines	Снижение ВН на ≥ 1 lg VL decrease by ≥ 1 lg	ВН < 400 копий РНК/мл VL < 400 copies/ mL	ВН < 50 копий РНК/мл VL < 50 copies/ mL	После неопределяемой ВН (< 50 копий/мл) повышение ВН до уровня менее 200 копий РНК/мл After undetectable VL (< 50 copies/mL) an isolated rising of VL to a level of less than 200 copies/ml	Невозможность достижения ВН < 50 копий РНК/мл, или после вирусологической супрессии подтвержденный обнаруживаемый уровень ВН > 50 копий РНК/мл через 24 нед или более после начала АРТ The inability to achieve VL < 50 copies/ml or after virologic suppression confirmed detectable VL > 50 copies/ml in 24 weeks or more after ART starting
Европейское руководство European guidelines	Н.д. N/a	Н.д. N/a	Н.д. N/a	После подтверждения неопределяемой ВН обнаруживаемый уровень ВН с последующим возвращением к неопределяемому уровню After confirmed undetectable VL an isolated detectable VL level followed by a return to an undetectable level	Невозможность достижения или поддержания ВН < 200 копий/мл The inability to achieve or maintain VL < 200 copies/ml

исследовании осуществляли с использованием следующей описательной статистики: размера выборки (*n*), медианы и межквартильного интервала (IQR; в виде 25% и 75% процентилей). Статистическую значимость различий между наблюдаемыми параметрами оценивали с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Уровень значимости (*p*), принятый в данной работе, составил 0,05 (или 5,0%). Визуализацию выполняли в программе GraphPad Prism v. 5.0 (GraphPad Software Inc., США).

Результаты

В каждую группу вошли 23 пациента (табл. 2).

Большинство пациентов принимали FTC + TDF + EFV: 30,4% (7/23) в 1-й группе и 52,2% (12/23) во 2-й группе. ВН исходно была выше в 1-й группе (медиана 5,4 копий РНК/мл), чем во 2-й группе (4,6 копий РНК/мл). В 1-й группе больные ранее были инфицированы суб-субтипом А6 (87,0%), а во 2-й группе – субтипом В (82,6%). В среднем пациенты без А62V проходили более длительную терапию (168 нед).

Проанализированы результаты измерений ВН через 4 ± 2, 12 ± 4 и 24 ± 4 нед после начала АРТ. В табл. 3 представлены результаты измерения ВН у пациентов обеих групп. Значения ВН через 4 нед после начала АРТ были доступны у 36 пациентов

Таблица 2. Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Table 2. Characteristics of the patients who participated in the study

Схема первого ряда АРТ ART first-line regimen	A62V+ (n=23)	A62V- (n=23)	<i>p</i>
3TC + TDF + DTG, <i>n</i> (%)	1 (4,3)	–	0,98
FTC + TAF + DRV, <i>n</i> (%)	1 (4,3)	–	0,98
3TC + TDF + EFV, <i>N</i> (%)	1 (4,3)	–	0,98
FTC + TDF + DRV/rtv, <i>n</i> (%)	1 (4,3)	2 (8,7)	0,97
FTC + TDF + RPV, <i>n</i> (%)	2 (8,7)	1 (4,3)	0,97
FTC + TDF + LPV/rtv, <i>n</i> (%)	2 (8,7)	1 (4,3)	0,97
FTC + TDF + FPV/rtv, <i>N</i> (%)	2 (8,7)	–	0,5
FTC + TDF + EFV, <i>n</i> (%)	7 (30,4)	12 (52,2)	0,48
FTC + TDF + DTG, <i>n</i> (%)	3 (13,0)	–	0,27
FTC + TAF + BIC, <i>n</i> (%)	1 (4,3)	–	0,98
FTC + TDF + ATV, <i>n</i> (%)	1 (4,3)	3 (13,0)	0,66
FTC + TAF + DRV + cob, <i>n</i> (%)	1 (4,3)	2 (8,7)	0,97
FTC + TDF + NVP, <i>n</i> (%)	–	1 (4,3)	0,97
FTC + TDF + RAL, <i>n</i> (%)	–	1 (4,3)	0,97
3TC + TDF + LPV/rtv, <i>n</i> (%)	–	1 (4,3)	0,97
Медиана [IQR] ВН на исходном уровне, log10 копий РНК/мл Median [IQR] VL at baseline, log10 RNA copies/ml	5,4 [2,9–6,3]	4,6 [1,7–5,6]	0,99
Медиана [IQR] продолжительности терапии, нед Median [IQR] duration of therapy, weeks	86,0 [46,0–152,0]	168,0 [128,0–176,0]	0,33
Субтип Subtype			
A6	20 (87,0)	1 (4,3)	0,001
B	–	19 (82,6)	0,003
G	2 (8,7)	–	0,5
CRF01_AE	1 (4,3)	–	0,98
CRF09_cpx	–	1 (4,3)	0,97
F	–	1 (4,3)	0,97
CRF02_AG	–	1 (4,3)	0,97

Примечание. TDF – тенофовира дизопроксила фумарат; TAF – тенофовира алафенамид; FTC – эмтрицитабин; 3TC – ламивудин; DRV – дарунавир; RPV – рилпивирин; LPV – лопинавир; FPV – фосампренавир; EFV – эфавиренц; DTG – долутегравир; BIC – биктегравир; ATV – атазанавир; NVP – невирапин; RAL – ралтегравир; RTV – ритонавир; cob – кобицистат; IQR – межквартильный размах; ВН – вирусная нагрузка.

Note. TDF – tenofovir disoproxil fumarate; TAF – tenofovir alafenamide; FTC – emtricitabine; 3TC – lamivudine; DRV – darunavir; RPV – rilpivirine; LPV – lopinavir; FPV – fosamprenavir; EFV – efavirenz; DTG – dolutegravir; BIC – bictegravir; ATV – atazanavir; NVP – nevirapine; RAL – raltegravir; rtv – ritonavir; cob – cobicistat; IQR – interquartile range; VL – viral load.

Таблица 3. Результаты измерения вирусной нагрузки (ВН)

Table 3. Results of viral load (VL) measurement

Номер пациента Patient No.	ВН на исходном уровне, копий РНК/мл VL at baseline, RNA copies/ml	Срок наблюдения, мес Follow-up period, months	Срок наблюдения, нед Follow-up period, weeks	Число измерений ВН за период наблюдения Number of VL measurements during the observation period	ВН через 4 нед, копий РНК/мл VL in 4 weeks, RNA copies/ml	ВН через 4 нед (ΔLog_{10}) VL decrease in 4 weeks (ΔLg)	ВН через 12 нед, копий РНК/мл VL in 12 weeks, RNA copies/ml	ВН через 24 нед, копий РНК/мл VL in 24 weeks, RNA copies/ml
A62V+								
1v	4683	4	16	2	–	–	40	–
2v	7852	6	24	2	–	–	–	69 200
3v	726	5	20	2	–	–	–	40
4v	6520	23	92	5	40	2,2	40	–
5v	5817	45	180	12	–	–	5817	99
6v	6660	80	320	19	0	> 1 lg	0	130
7v	77 006	94	376	31	587	2,1	40	40
8v	157 783	2	8	2	–	–	40	–
9v	64 201	63	252	19	528	2,1	275	40
10v	32 200	7	28	4	315	2,0	10	10
11v	92 000	28	112	9	830	2,0	33	15
12v	49 437	130	520	37	597	1,9	–	40
13v	7286	15	60	5	1	3,8	130 120	–
14v	16 200	5	20	3	0	> 1 lg	0	–
15v	42 400	3	12	3	459	1,9	34	–
16v	12 454	2	8	2	–	–	50	–
17v	41 225	30	120	29	330	2,1	–	40
18v	211 000	27	108	7	469	2,6	6 150 000	–
19v	209 136	6	24	3	25	3,9	–	20
20v	2 080 000	58	232	15	233	3,9	38	40
21v	160 000	43	172	14	478	2,5	0	0
22v	1 740 000	61	244	11	2180	2,9	–	0
23v	155 707	45	180	20	1579	1,9	219	40
A62V–								
1a	78 000	28	112	5	–	–	–	25
2a	69 000	51	204	10	390	2,2	50	25
3a	134 896	22	88	7	1413	2,0	813	129
4a	61 000	30	120	15	50	3,1	50	25
5a	67 000	40	160	14	990	1,8	50	50
6a	34 000	32	128	7	3900	0,9	50	50
7a	230 000	35	140	16	57	3,6	50	50
8a	910 000	23	92	4	3700	2,4	–	150
9a	398 107	20	80	6	2754	2,1	282	63
10a	360 000	49	196	10	850	2,6	–	25
11a	490 000	56	224	14	850	2,7	50	50
12a	425 187	7	28	2	1191	2,5	–	40
13a	3000	31	124	6	50	1,8	50	25
14a	9900	15	60	5	140	1,9	50	50
15a	50	77	308	13	–	–	–	–
16a	3000	50	200	11	50	1,8	50	50
17a	6600	29	116	9	50	2,1	50	50
18a	490	53	212	11	–	–	50	50
19a	14 000	17	68	4	–	–	50	50
20a	14 000	60	240	15	50	1,6	50	50
21a	26 915	3	12	4	631	1,6	65	–
22a	4100	33	132	8	50	1,9	–	25
23a	17 000	45	180	9	56	2,5	–	25

(у 17 в 1-й группе у 19 во 2-й группе). У всех пациентов 1-й группы и у 18 из 19 пациентов 2-й группы наблюдалось снижение ВН более чем на 1 lg. Только у одного пациента (6а) во 2-й группе было зарегистрировано снижение Δ Lg ВН менее чем на 1 lg, составившее 0,9. Статистической разницы между двумя группами не было найдено ($p = 0,95$).

Через 12 нед результаты измерений ВН были получены у 33 пациентов (у 17 в 1-й группе, у 16 во 2-й группе). В 1-й группе у 14 из 17 больных ВН была менее 400 копий/мл, во 2-й группе – у 15/16. Статистической разницы между двумя группами не было найдено ($p = 0,6$).

Через 24 нед результаты измерения ВН были получены у 36 пациентов (у 15 в 1-й группе, у 21 во 2-й группе). В 1-й группе у 12 из 15 пациентов ВН была менее 50 копий/мл, во 2-й группе – у 18/21. Статистической разницы между двумя группами не было найдено ($p = 0,7$).

Динамика ВН у пациентов двух групп за весь период наблюдения представлена на **рисунке**.

На основании динамики ВН в период наблюдения выявлены и проанализированы случаи вирусологической неудачи в обеих группах.

Так, в когорте А62V+ у 16 пациентов (1v, 3v, 4v, 6v, 7v, 8v, 10v, 11v, 13v, 14v, 15v, 16v, 19v, 20v, 21v, 22v) ВН достигла неопределяемого уровня (< 50 копий/мл). У 3 пациентов (5v, 9v, 12v) наблюдалась вирусологическая супрессия, за которой последовали всплески ВН. У 2 пациентов (17v, 23v) ВН достигла неопределяемого уровня с последующим подтвержденным вирусологическим неуспехом. У 2 пациентов (2v, 18v) ВН не достигла неопределяемого уровня. Следовательно, в когорте А62V+ вирусологическая неудача была выявлена у 4 (2v, 17v, 18v, 23v) из 23 пациентов.

В когорте А62V– у 19 пациентов (2а, 4а, 5а, 6а, 7а, 8а, 9а, 10а, 11а, 12а, 13а, 14а, 15а, 16а, 17а, 18а, 19а, 20а, 23а) была достигнута вирусологическая супрессия. У одного пациента (1а) ВН достигла неопределяемого уровня с последующим неподтвержденным всплеском ВН. У одного пациента (21а) ВН не достигла неопределяемого уровня. При этом через 12 нед ВН снизилась до 65 копий/мл, что соответствует вирусологической эффективности, а в последующий период наблюдения результаты измерения ВН не были доступны. Этот результат не был интерпретирован как вирусологическая неудача. У 2 пациентов (3а, 22а) ВН упала ниже порогового уровня с последующим подтвержденным восстановлением. Следовательно, в когорте А62V– вирусологическая неудача была выявлена у 2 (3а, 22а) из 23 пациентов.

Многофакторный логистический регрессионный анализ в обеих группах не обнаружил связи между вирусологической неудачей и такими переменными, как состав АРТ, субтип ВИЧ-1 и продолжительность АРТ.

Статистической разницы в случаях вирусологической неудачи в двух группах не было найдено ($p = 0,66$; двусторонний критерий Фишера).

Обсуждение

Варианты ВИЧ-1, распространенные в России, отличаются от вариантов вируса, циркулирующих в Европе, Азии и Северной Америке [12]. Примечательно, что наиболее распространенным вариантом ВИЧ-1 в России является суб-субтип А6, выявляемый в 78,6% случаев [9]. Суб-субтип А6 имеет ряд типичных полиморфных мутаций, связанных с ЛУ: Е138А и А62V в ОТ, L74I в интегразе [8, 9, 13]. В одной из предыдущих работ мы изучали влияние ранее существовавшей мутации Е138А в ОТ на эффективность схем АРТ первой линии [14]. Настоящее исследование сосредоточено на А62V в ОТ.

В более ранних исследованиях в России А62V в ОТ суб-субтипа А6 была обнаружена в 63% случаев у наивных пациентов и в 78% случаев у пациентов, имеющих опыт АРТ [15, 16]. Несмотря на то что в настоящее время наблюдается тенденция, указывающая на снижение частоты встречаемости А62V, ее распространенность остается относительно высокой. Так, в эпиднадзорном исследовании, проведенном в России на основе клинических образцов, собранных от ВИЧ-инфицированных пациентов до начала лечения в 2017–2019 гг., А62V была обнаружена в 37,1% случаев [17].

Недавнее исследование в России выявило потенциальную связь между А62V и вирусологическим прорывом «virological breakthrough» [18], что коррелирует с результатами предыдущего исследования [5]. Это первое исследование, в котором эффективность терапии первой линии, включающей TDF/TAF, сравнивали в двух группах: ЛЖВ с ранее существовавшей А62V в ОТ на исходном уровне до начала терапии первой линии и без нее.

В России генотипирование ВИЧ перед началом АРТ не является обязательным и, как правило, не проводится в плановом порядке [10]. В связи с этим для формирования двух групп пациентов мы обратились к общеевропейской интегрированной базе данных EIDB.

Результаты показали, что между двумя группами не было статистических различий по вирусологической эффективности через 4, 12 и 24 нед после начала АРТ, а также по частоте вирусологических неудач. Однако вирусологическая неудача наблюдалась у 4 пациентов в группе А62V+ и у 2 – в группе А62V–.

Основным ограничением настоящего исследования являлось отсутствие генотипов вируса в конце терапии первой линии у пациентов с вирусологической неудачей. Таким образом, не было возможности оценить, была ли вирусологическая неудача связана с появлением основных мутаций ЛУ ВИЧ, ассоциированных с А62V, или она была связана с другими мутациями ЛУ ВИЧ, а также недостаточной приверженностью пациентов. Кроме того, среди 4 пациентов с вирусологической неудачей в группе А62V+ один пациент (2v) принимал ЗТС + TDF + EFV и 3 пациента (17v, 18v, 23v) получали АРТ на основе ИП: FTC + TAF + DRV + cob, FTC + TDF + FPV/rtv и FTC + TDF + LPV/rtv соответственно. Два пациента с вирусологической неудачей

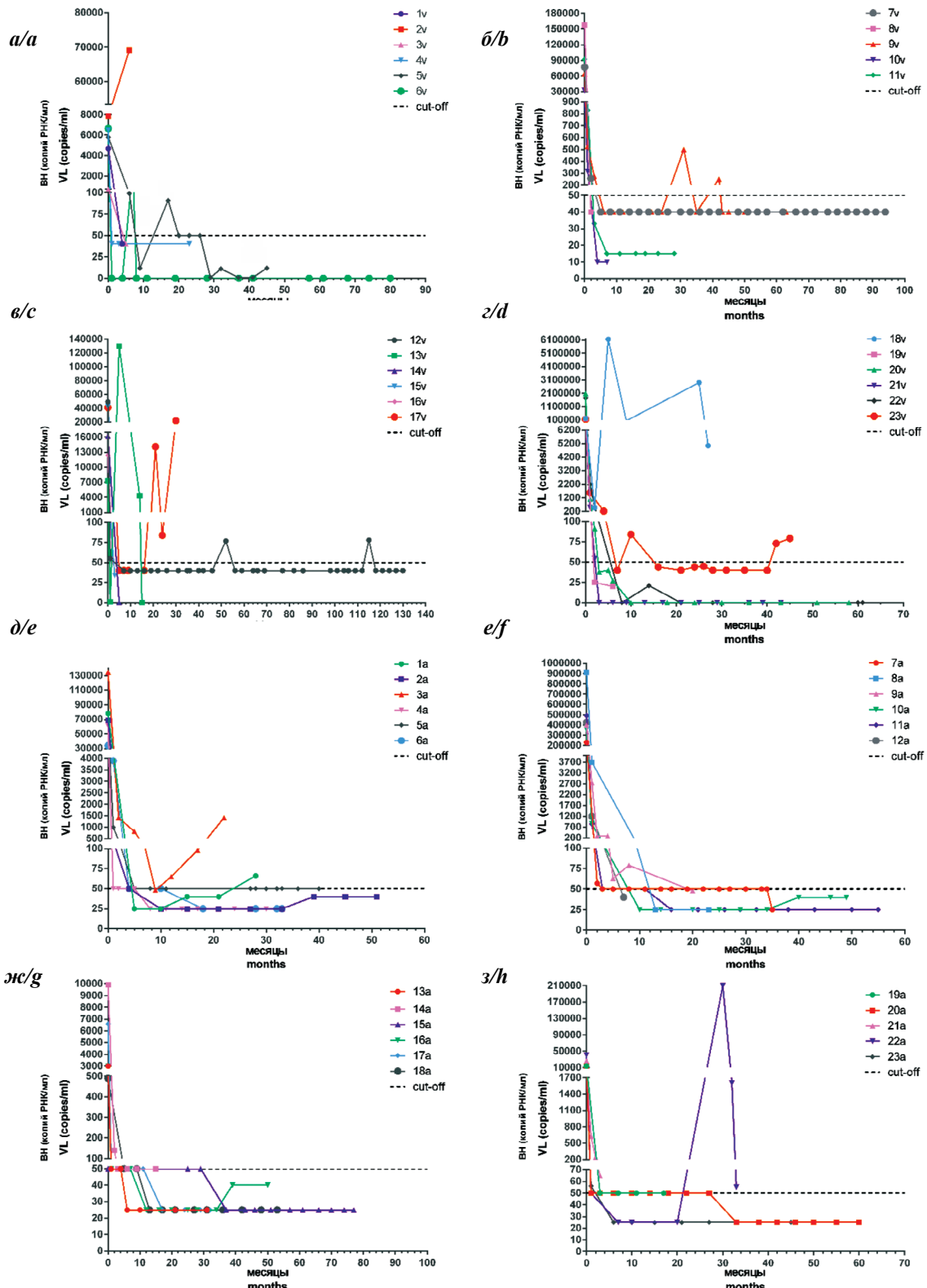


Рисунок. Динамика ВН в период наблюдения.

Уровень ВН ниже 50 копий/мл определялся как пороговый. *a-z* (группа A62V+): *a* – пациенты 1v, 2v, 3v, 4v, 5v, 6v; *b* – пациенты 7v, 8v, 9v, 10v, 11v; *c* – пациенты 12v, 13v, 14v, 15v, 16v, 17v; *d* – пациенты 18v, 19v, 20v, 21v, 22v, 23v; *d-э* (группа A62V-): *d* – пациенты 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a; *e* – пациенты 7a, 8a, 9a, 10a, 11a; *ж* – пациенты 12a, 13a, 14a, 15a, 16a, 17a; *з* – пациенты 18a, 19a, 20a, 21a, 22a, 23a.

Figure. The dynamics of VLs during the follow-up period.

The VL level below 50 copies/ml was defined as a cut-off. *a-d* (A62V+ group): *a* – patients 1v, 2v, 3v, 4v, 5v, 6v; *b* – patients 7v, 8v, 9v, 10v, 11v; *c* – patients 12v, 13v, 14v, 15v, 16v, 17v; *d* – patients 18v, 19v, 20v, 21v, 22v, 23v; *e-h* (A62V- group): *e* – patients 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a; *f* – patients 7a, 8a, 9a, 10a, 11a; *g* – patients 12a, 13a, 14a, 15a, 16a, 17a; *h* – patients 18a, 19a, 20a, 21a, 22a, 23a.

в группе А62V– (3а, 22а) принимали FTC + TDF + EFV. При этом примерно у 50% пациентов EFV вызывает нейropsychиатрические побочные эффекты [19], что может повлиять на приверженность к лечению. Наиболее распространенным проявлением токсичности ИП является воздействие на желудочно-кишечный тракт, в частности диарея; более того, предпочтительный режим приема ИП – 2 раза в день, что может создать потенциальные проблемы для пациентов с точки зрения приверженности [20].

Еще одним ограничением настоящего исследования является то, что пациенты двух групп были инфицированы разными типами ВИЧ-1: в группе А62V+ – в 87,0% (20/23) случаев суб-субтипом А6, а в группе А62V– – в 82,6% (19/23) случаев субтипом В. В настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии субтипа ВИЧ-1 на патогенез и развитие ЛУ. Результаты ряда исследований подтвердили гипотезу о том, что разные варианты ВИЧ-1 могут иметь разные клинические характеристики [21]. Кроме того, поскольку исследование носило ретроспективный характер, измерение ВН и последующее наблюдение за пациентами не были запланированы последовательно и на всех контрольных точках можно было наблюдать ограниченное число участников.

Заключение

Проведено первое пилотное исследование, направленное на оценку эффективности схем АРТ первой линии на основе TDF у ВИЧ-инфицированных пациентов с уже существующей мутацией А62V в ОТ. Результаты этого исследования позволяют приблизиться к пониманию риска вирусологической неудачи в присутствии А62V в ОТ. Показано, что А62V в ОТ на исходном уровне неочевидно снижает эффективность схем первой линии, содержащих TDF или TAF. Однако роль этой мутации заслуживает дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Stanford University HIV Drug Resistance Database. Available at: <http://hivdb.stanford.edu>
- Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F., Charpentier C., Günthard H.F., Paredes R., et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top. Antivir. Med.* 2022; 30(4): 559–74.
- Maldonado J.O., Mansky L.M. The HIV-1 reverse transcriptase A62V mutation influences replication fidelity and viral fitness in the context of multi-drug-resistant mutations. *Viruses*. 2018; 10(7): 376. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10070376>
- Svarovskaia E.S., Feng J.Y., Margot N.A., Myrick F., Goodman D., Ly J.K., et al. The A62V and S68G mutations in HIV-1 reverse transcriptase partially restore the replication defect associated with the K65R mutation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008; 48(4): 428–36. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31817bbe93>
- Rhee S.Y., Varghese V., Holmes S.P., Van Zyl G.U., Steegen K., Boyd M.A., et al. Mutational correlates of virological failure in individuals receiving a WHO-recommended Tenofovir-containing first-line regimen: an international collaboration. *EBioMedicine*. 2017; 18: 225–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.024>
- Wagner T., Zuckerman N.S., Halperin T., Chemtob D., Levy I., Elbirt D., et al. Epidemiology and transmitted HIV-1 drug resistance among treatment-naïve individuals in Israel, 2010–2018. *Viruses*. 2021; 14(1): 71. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14010071>
- Zhukova A., Dunn D., Gascuel O. Modeling drug resistance emergence and transmission in HIV-1 in the UK. *Viruses*. 2023;


- 15(6): 1244. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15061244>
8. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Естественные полиморфизмы гена *pol* варианта ВИЧ-1 IDU-A. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 4(4): 44–51. EDN: <https://elibrary.ru/pjowuj>
9. Кириченко А.А., Киреев Д.Е., Шлыкова А.В., Лопатухин А.Э., Лаповок И.А., Салеева Д.В. и др. Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ в России (2013–2021 гг.). *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2021; 11(3): 53–62. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62> EDN: <https://elibrary.ru/uqiumi>
10. Минздрав России. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых»; 2020. Available at: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2022/11/KR79.pdf>
11. Clinicalinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>
12. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2019; 14(3): 153–60. DOI: <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000534>
13. Kirichenko A., Lapovok I., Baryshev P., van de Vijver D., van Kampen J.J.A., Boucher C.A.B., et al. Genetic features of HIV-1 integrase sub-subtype A6 predominant in Russia and predicted susceptibility to INSTIs. *Viruses*. 2020; 12(8): 838. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12080838>
14. Kuznetsova A., Lebedev A., Gromov K., Kazennova E., Zazzi M., Incardona F., et al. Pre-existing singleton E138A mutations in the reverse transcriptase gene do not affect the efficacy of first-line ART regimens using rilpivirine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin. Case Rep.* 2022; 10(2): e05373. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.5373>
15. Суханова А.Л., Рудинский Н.И., Богословская Е.В., Круглова А.И., Башкирова Л.Ю., Цыганова Г.М. и др. Полиморфизм области генома, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу, вариантов ВИЧ-1 подтипа А, распространенных на территории СНГ. *Молекулярная биология*. 2005; 39(6): 1063–71. EDN: <https://elibrary.ru/hsjkol>
16. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P., Bobkova M.R., Shafer R.W. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *Aids*. 2014; 28(17): F1–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000000485>
17. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., Murzakova A., Lapovok I., Saleeva D., et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries. *PLoS One*. 2022; 17(1): e0257731. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257731>
18. Щемелев А.Н., Останкова Ю.В., Валутите Д.Э., Серикова Е.Н., Зуева Е.Б., Семенов А.В. и др. Риск неэффективности терапии первой линии у пациентов с ВИЧ в Северо-Западном федеральном округе России. *Инфекция и иммунитет*. 2023; 13(2): 302–8. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-RAO-2122> EDN: <https://elibrary.ru/ciclmu>
19. Costa B., Vale N. Efavirenz: history, development and future. *Biomolecules*. 2022; 13(1): 88. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13010088>
20. Lv Z., Chu Y., Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl.)*. 2015; 7: 95–104. DOI: <https://doi.org/10.2147/hiv.S79956>
21. Salvaña E.M.T., Dungca N.T., Arevalo G., Li K., Francisco C., Penalosa C., et al. HIV-1 subtype shift in the Philippines is associated with high transmitted drug resistance, high viral loads, and fast immunologic decline. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 122: 936–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.048>

REFERENCES

1. Stanford University HIV Drug Resistance Database. Available at: <http://hivdb.stanford.edu>
2. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F., Charpentier C., Günthard H.F., Paredes R., et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top. Antivir. Med.* 2022; 30(4): 559–74.
3. Maldonado J.O., Mansky L.M. The HIV-1 reverse transcriptase A62V mutation influences replication fidelity and viral fitness in the context of multi-drug-resistant mutations. *Viruses*. 2018; 10(7): 376. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10070376>

4. Svarovskaia E.S., Feng J.Y., Margot N.A., Myrick F., Goodman D., Ly J.K., et al. The A62V and S68G mutations in HIV-1 reverse transcriptase partially restore the replication defect associated with the K65R mutation. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2008; 48(4): 428–36. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31817bbe93>
5. Rhee S.Y., Varghese V., Holmes S.P., Van Zyl G.U., Steegen K., Boyd M.A., et al. Mutational correlates of virological failure in individuals receiving a WHO-recommended Tenofovir-containing first-line regimen: an international collaboration. *EBioMedicine*. 2017; 18: 225–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.024>
6. Wagner T., Zuckerman N.S., Halperin T., Chemtob D., Levy I., Elbirt D., et al. Epidemiology and transmitted HIV-1 drug resistance among treatment-naïve individuals in Israel, 2010–2018. *Viruses*. 2021; 14(1): 71. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14010071>
7. Zhukova A., Dunn D., Gascuel O. Modeling drug resistance emergence and transmission in HIV-1 in the UK. *Viruses*. 2023; 15(6): 1244. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15061244>
8. Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Y., Vasilyev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *VICh-infektsiya i immunosuppressii*. 2012; 4(4): 44–51. EDN: <https://elibrary.ru/pjowuj> (in Russian)
9. Kirichenko A.A., Kireev D.E., Shlykova A.V., Lopatukhin A.E., Lapovok I.A., Saleeva D.V., et al. HIV-1 drug resistance in patients with virological inefficiency on ART in Russia in 2013–2021. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2021; 11(3): 53–62. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.53-62> EDN: <https://elibrary.ru/uqiuni> (in Russian)
10. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical Guidelines «HIV Infection in Adults»; 2020. Available at: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2022/11/KR79.pdf> (in Russian)
11. Clinicalinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Available at: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>
12. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga D. HIV subtype diversity worldwide. *Curr. Opin. HIV AIDS*. 2019; 14(3): 153–60. DOI: <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000534>
13. Kirichenko A., Lapovok I., Baryshev P., van de Vijver D., van Kampen J.J.A., Boucher C.A.B., et al. Genetic features of HIV-1 integrase sub-subtype A6 predominant in Russia and predicted susceptibility to INSTIs. *Viruses*. 2020; 12(8): 838. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12080838>
14. Kuznetsova A., Lebedev A., Gromov K., Kazennova E., Zazzi M., Incardona F., et al. Pre-existing singleton E138A mutations in the reverse transcriptase gene do not affect the efficacy of first-line ART regimens using rilpivirine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin. Case Rep.* 2022; 10(2): e05373. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccr3.5373>
15. Sukhanova A.L., Rudinskii N.I., Bogoslovskaya E.V., Kruglova A.I., Bashkirova L.Yu., Tsyganova G.M., et al. Polymorphism of the genome region coding for protease and reverse transcriptase in HIV type 1 subtype a variants prevailing in CIS countries. *Molekulyarnaya biologiya*. 2005; 39(6): 934–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11008-005-0115-8> EDN: <https://elibrary.ru/ljarpmp>
16. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P., Bobkova M.R., Shafer R.W. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *Aids*. 2014; 28(17): F1–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000000485>
17. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., Murzakova A., Lapovok I., Saleeva D., et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries. *PLoS One*. 2022; 17(1): e0257731. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257731>
18. Shchemelev A.N., Ostankova Yu.V., Valutite D.E., Serikova E.N., Zueva E.B., Semenov A.V., et al. Risk assessment of first-line treatment failure in untreated HIV patients in Northwestern federal district of the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet*. 2023; 13(2): 302–8. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-RAO-2122> EDN: <https://elibrary.ru/ciclmu> (in Russian)
19. Costa B., Vale N. Efavirenz: history, development and future. *Biomolecules*. 2022; 13(1): 88. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13010088>
20. Lv Z., Chu Y., Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl.)*. 2015; 7: 95–104. DOI: <https://doi.org/10.2147/hiv.S79956>
21. Salvaña E.M.T., Dungca N.T., Arevalo G., Li K., Francisco C., Penalosa C., et al. HIV-1 subtype shift in the Philippines is associated with high transmitted drug resistance, high viral loads, and fast immunologic decline. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 122: 936–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.048>

Информация об авторах:

Ожмегова Екатерина Никитична  – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: ozhmegova.eka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3110-0843>

Кузнецова Анна Игоревна – канд. биол. наук, заведующая лабораторией вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: a-muznikova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3110-0843>

Лебедев Алексей Владимирович – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов подразделения Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: lebedevalsha236@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6787-9345>

Антонова Анастасия Александровна – канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: anastaseika95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9180-9846>

Ким Кристина Вячеславовна – младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: kimsya99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4150-2280>


Мунчак Яна Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: yanka.zabavnaa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4792-8928>

Туманов Александр Сергеевич – научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: desep@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6221-5678>

Казеннова Елена Валерьевна – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: kazennova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7912-4270>

Участие авторов: Ожмегова Е.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка текста; Кузнецова А.И. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка текста; Лебедев А.В. – интерпретация данных; Антонова А.А. – интерпретация данных; Ким К.В. – интерпретация данных; Мунчак Ю.М. – интерпретация данных; Туманов А.С. – интерпретация данных; Казеннова Е.В. – окончательное одобрение статьи к публикации.

Information about the authors:

Ekaterina N. Ozhmegova  – PhD, researcher at the laboratory of leukemia viruses of the department of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: ozhmegova.eka@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3110-0843>

Anna I. Kuznetsova – PhD, Head of the Laboratory of Leukemia Viruses of the Department of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: a-myznikova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3110-0843>

Alexey V. Lebedev – PhD, researcher at the Laboratory of Leukemia Viruses of the Department of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: lebedevalesha236@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6787-9345>

Anastasia A. Antonova – PhD, researcher at the Laboratory of Leukemia Viruses of the Department of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: anastaseika95@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9180-9846>

Kristina V. Kim – junior researcher at the laboratory of leukemia viruses, division of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: kimsya99@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4150-2280>

Yana M. Munchak – junior researcher at the laboratory of leukemia viruses, division of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: yanka.zabavnaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4792-8928>

Alexander S. Tumanov – researcher at the laboratory of leukemia viruses of the department of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: desep@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6221-5678>

Elena V. Kazennova – doctor of science, leading researcher at the Laboratory of Leukemia Viruses of the Department of the Institute of Virology named after. DI. Ivanovsky National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia. E-mail: kazennova@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7912-4270>

Contribution: Ozhmegova E.N. – the study concept and design, analysis and interpretation of the data, preparing of the text; Kuznetsova A.I. – the study concept and design, analysis and interpretation of the data, preparing of the text; Lebedev A.V. – interpretation of the data; Antonova A.A. – interpretation of the data; Kim K.V. – interpretation of the data; Munchak Y.M. – interpretation of the data; Tumanov A.S. – interpretation of the data; Kazennova E.V. – final approval of the article for publication.

Received 21 February 2024
Accepted 15 April 2024
Published 30 June 2024