

3. Pyenko V., Panov A.G., Prozorova I.N. et al. Biologic and immunogenic properties of Japanese B encephalitis. *Am. J. Epidemiol.* 1972; 95: 148–56.
4. Погодина В.В., Чумаков М.П., Киселева Л.А., Левина и др. Характеристика аттенуированного m-мутанта вируса ЯЭ в аспекте генетической стабильности, однородности и культуральных особенностей. В кн.: *Арбовирусы, передаваемые комарами*. М.; 1969: 174–84.
5. Логинова Н.В. Характеристика вариантов вируса японского энцефалита по ряду генетических признаков. В кн.: *Материалы XV научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов*. М.; 1968; вып. 3: 230–1.
6. Логинова Н.В. *Биология флавивирусов подгруппы японского энцефалита*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.: 1985.
7. Дерябин П.Г., Логинова Н.В. Высокопродуктивный аттенуированный вариант вируса японского энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 1995; 6: 265–8.
8. Логинова Н.В., Дерябин П.Г., Тихомиров Е.Е., Карпова Е.Ф. Инактивированная культуральная вакцина для профилактики японского энцефалита (экспериментально лабораторная схема производства и контроля). *Вопросы вирусологии*. 2007; 3: 26–9.
9. Дерябин П.Г., Логинова Н.В. *Патент № 1751203 на изобретение: Штамм Virus japonici encephalitis для приготовления диагностических и профилактических препаратов. Патент 1751203 РФ*. Зарегистрировано в Гос. Реестре изобретений 28 июля 1993.
10. Гайдамович С.Я., Никифоров Л.П., Громашевский В.Л. и др. Выделение арбовирусов из групп А и В в Азербайджане. В кн.: *Материалы XV научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов*. М.; 1968; вып. 3: 185–6.
11. Weissenbröck H., Bakonyi T., Rossi G., Mani P., Nowotny N. Usutu virus, Italy, 1996. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19 (2): 274–7.
2. Inoue Y.K. An attenuated Japanese encephalitis Vaccine. *Progr. Med. Virol.* 1975; 19: 247–56.
3. Pyenko V., Panov A.G., Prozorova I.N. et al. Biologic and immunogenic properties of Japanese B encephalitis. *Am. J. Epidemiol.* 1972; 95: 148–56.
4. Pogodina V.V., Chumakov M.P., Kiseleva L.A. et al. The characteristic of an attenuated m-mutant of virus JE in aspect of genetic stability, uniformity and cultural features. *Arbovirusy, peredavaemye komarami*. Moscow; 1969: 174–84. (in Russian)
5. Loginova N.V. The characteristic of strains of a virus of Japanese encephalitis on a number of genetic signs. *Proc. XV scientific session of Institute of poliomyelitis and virus encephalitis*. Moscow; 1968: 230–1. (in Russian)
6. Loginova N.V. Biology flavivirus subgroups of Japanese encephalitis. Dr. med. Sci. Diss. Moscow; 1985. (in Russian)
7. Deryabin P.G., Loginova N.V. Highly productive attenuated variant of Japanese encephalitis virus. *Voprosy virusologii*. 1995; 6: 265–8. (in Russian)
8. Loginova N.V., Deryabin P.G., Tihomirov E.E., Karpova E.F. Tissue culture inactivated vaccine for the prevention of Japanese encephalitis: experimental and laboratory process and control layout. *Voprosy virusologii*. 2007; 3: 26–9. (in Russian)
9. Patent N. 1751203 for the invention: «Virus japonici encephalitis strain for preparation of diagnostic and preventive preparations. The Patent holder of the D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the Russian Academy of Medical Science. Country: Russian Federation. Authors: Deryabin P.G., Loginova N.V. It is registered in State. register of inventions on July 28, 1993, is valid from July 28.
10. Gaydamovich S.Ya., Nikiforov L.P., Gromashevskiy V.L. et al. Allocation of arboviruses from groups A and B in Azerbaydzhan. *Proc. XV scientific session of Institute of poliomyelitis and virus encephalitis*. Moscow; 1968: 185–6. (in Russian)
11. Weissenbröck H., Bakonyi T., Rossi G., Mani P., Nowotny N. Usutu virus, Italy, 1996. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19 (2): 274–7.

REFERENCES

1. Inoue Y.K. An attenuated mutant of Japanese encephalitis virus. *Bull. World Health Organization*. 1964; 30: 181–5.

Поступила 23.05.13

Received 2305.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.828.61-092:612.017.1.064]-085.015.8

Колomeец А.Н.^{1,2}, Довгополюк Е.С.², Сергеева И.В.², Ястребов В.К.¹, Тюменцев А.Т.²

Показатели лекарственной устойчивости вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных лиц в Сибирском федеральном округе в 2010–2012 гг.

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644080, Омск;

²Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, 644080, Омск

Исследовали распространенность мутаций лекарственной устойчивости к основным трем классам антиретровирусных (АРВ) препаратов у пациентов, получающих АРВ-терапию. Среди основных мутаций лекарственной устойчивости за весь период наблюдения отмечена высокая частота мутаций M184V, K101E, K103N, Y181C и G190S, влияющих на развитие устойчивости ВИЧ-1 к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ). Освещены проблемы практического применения результатов исследования лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в регионах Сибирского федерального округа (СФО).

Ключевые слова: ВИЧ-1; лекарственная устойчивость; генотипирование; секвенирование.

Для цитирования: *Вопросы вирусологии*. 2015; 60 (1): 20–23.

Kolomeets A.N.^{1,2}, Dovgopolyuk E.S.², Sergeeva I.V.², Yastrebov V.K.¹, Tyumentsev A.T.²

Indicators of the human immunodeficiency virus drug resistance to antiretroviral drugs in HIV-infected individuals in the Siberian federal district in 2010-2012

¹Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 644080, Omsk, Russia; ²Siberian Federal District Center for AIDS Prevention, 644080, Omsk, Russia

Для корреспонденции: Колomeец Анна Николаевна, канд. мед. наук; e-mail: arbitasfoc2@gmail.com
Correspondence to: Anna Kolomeets, MD, PhD; e-mail: arbitasfoc2@gmail.com

The prevalence of the mutations of resistance to the main three classes of antiretroviral agents in patients receiving antiretroviral therapy was tested. Among the main drug resistance mutations for the entire period of observation was a high frequency of the occurrence M184V mutation, K101E, K103N, Y181C, and G190S influencing the development of the HIV resistance to nucleoside and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. The problems of the practical application of the study of HIV drug resistance in the regions of the Siberian Federal District were emphasized.

Key words: HIV; drug resistance; genotyping; sequencing.

Citation: *Voprosy virusologii. 2015; 60(1): 20–23. (In Russ.)*

Постоянное дивергентное развитие ВИЧ-1, приводящее к росту заболеваемости до эпидемического уровня, происходит за счет большого разнообразия квазивидов ВИЧ-1 у каждого инфицированного [1–4].

Лекарственная устойчивость ВИЧ-1 к антиретровирусным (АРВ) препаратам – сложный феномен, который включает мутации, возникающие под селективным давлением АРВ-препаратов, и взаимодействие между мутациями. Формирование мутантных квазивидов ВИЧ-1, устойчивых к АРВ-препаратам, наблюдается примерно у 30–40% получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) пациентов [5]. На формирование лекарственной устойчивости оказывают влияние несколько факторов, в том числе особенности репликации ВИЧ-1, которая характеризуется высокой скоростью [6, 7], большим количеством ошибок [8, 9] и происходит даже на фоне АРВ-терапии [10, 11]. Также отмечается высокая частота рекомбинаций между штаммами при суперинфекции [12, 13]. АРВ-терапия представляет собой эффективный инструмент для контроля прогрессирования ВИЧ-1-инфекции, хотя и ограничена развитием лекарственной устойчивости. Определение лекарственной устойчивости к АРВ-препаратам является важным дополнением в общей схеме ВААРТ, так как в большинстве случаев позволяет объяснить причину неэффективности терапии и назначить оптимальную комбинацию препаратов. Смена АРВ-препаратов без учета данных о развившейся устойчивости может привести к развитию перекрестной устойчивости ВИЧ-1, что еще больше затруднит выбор схемы терапии. Нужно отметить, что немаловажную роль в смене схемы терапии без клинических показаний играет также несовершенная система менеджмента АРВ-терапии в России, в частности система закупок и поставок препаратов [14].

Материалы и методы

Нами были проанализированы 475 образцов плазмы крови, полученные от ВИЧ-1-инфицированных пациентов из различных регионов Сибирского федерального округа (СФО), с целью выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ), а также ингибиторам протеазы (ИП) ВИЧ-1. Отбор пациентов, определение степени их приверженности к лечению и назначение необходимых предварительных исследований (вирусная нагрузка) проводили лечащие врачи центров по профилактике и борьбе со СПИД субъектов РФ (центров СПИД). Последним было предложено отбирать пациентов для исследования в соответствии с методическими рекомендациями [15]. Большинство пациентов получали ВААРТ с необходимостью ее коррекции из-за вирусологической или иммунологической неудачи. Исключение составили двое «наивных» пациентов в 2011 г. из Новосибирской области и трое «наивных» пациентов в 2012 г. из Иркутской области, для которых также было проведено стандартное исследование. Приверженность пациентов к лечению определяли их лечащие врачи соответственно рекомендациям ВОЗ на основании метода подсчета таблеток. Кровь за-

бирали непосредственно в центрах СПИД в пробирку с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) с последующим отделением плазмы, которую затем транспортировали в Сибирский федеральный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД. До исследования образцы плазмы хранили при -82°C . Параллельно проанализированы схемы ВААРТ обследованных пациентов, показатели и сроки определения вирусной нагрузки (ВН).

Выделение РНК ВИЧ-1, обратнотранскриптазную полимеразную цепную реакцию (ОТ-ПЦР), секвенирующую ПЦР (целостный протеазный ген ВИЧ-1 с кодонов 1–99 и 2/3 гена обратной транскриптазы с кодонов 1–335) проводили с использованием модуля коммерческой тест-системы ViroSeq «HIV-1 Genotyping System» v. 2.0 («Celera Diagnostics», «Abbott», США), согласно инструкции производителя. Секвенирование очищенных фрагментов проводили на генетическом анализаторе ABI Prism 3100-Avant в 2010–2011 гг. и 3500xL в 2012 г. («Applied Biosystems», США). Для выявления и анализа мутаций, ведущих к лекарственной устойчивости ВИЧ-1, использовали программу ViroSeq v. 2.8, а также программу HIVdb Program v.6.3.0 (<http://sierra2.stanford.edu/sierra/servlet/JSierra?action=sequencelinput>). Для анализа распространенности основных мутаций резистентности ВИЧ-1 руководствовались списком, размещенным на сайте Стэнфордской базы данных лекарственной устойчивости [16]. Для определения подтипов ВИЧ-1 на основе полученных нуклеотидных последовательностей были использованы программы: Comet HIV-1 v.0.5 (<http://comet.retrovirology.lu/>) и HIV BLAST (http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html).

Статистическая обработка данных осуществлена с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 с использованием параметрических критериев описательной статистики. Величины нормированных отклонений были приняты равными 2 ($t = 2$), что соответствует уровню значимости 0,05. Ошибку репрезентативности определяли по формуле:

$$m_p = \pm \sqrt{pq} / n.$$

Результаты и обсуждение

Проведено выделение РНК из всех доставленных на исследование проб, но получить ПЦР-продукт удалось только для 384 ($80,8 \pm 4,0\%$) образцов. При этом довольно высокой оказалась доля нуклеотидных последовательностей, в которых не было выявлено конкретных мутаций ни к одному препарату из групп НИОТ, ННИОТ и ИП (табл. 1), несмотря на ожидаемую лекарственную устойчивость.

Причиной отсутствия мутаций ВИЧ-1, ассоциированных с лекарственной устойчивостью у пациентов, получавших ВААРТ, может быть недостаточное селективное давление АРВ-препаратов из-за низкой приверженности пациентов к лечению или из-за иных причин прерывания либо изменения схемы терапии [13]. В результате, в популяции вируса доминирует дикий штамм, не несущий мутаций лекарственной устойчивости, а устойчивые квазивиды ВИЧ-1 находятся в минорном состоянии.

Структура различных вариантов лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРВ-препаратам (в %) в 2010–2012 гг.

Год	Вариант резистентности			Не удалось получить ПЦР-продукт
	высокая лекарственная устойчивость хотя бы к одному препарату какой-либо группы АРВ-препаратов	любая другая лекарственная устойчивость, кроме высокой	нет лекарственной устойчивости ни к одному препарату	
2010	42,8±8,8	4,0±3,5	27,0±7,9	26,2±7,8
2011	41,2±7,7	4,8±3,3	40,0±7,6	14,0±5,4
2012	47,0±7,4	9,0±4,2	23,0±6,2	21,0±6,0

Наличие таких квазивидов невозможно обнаружить с использованием секвенирования, если они составляют менее 20–30% всей вирусной популяции [17].

Анализ степени приверженности терапии среди всех участвовавших в исследовании пациентов свидетельствовал о ее низких показателях (табл. 2).

Образцы с отсутствием каких-либо мутаций лекарственной устойчивости были получены в основном от пациентов с умеренной приверженностью терапии (38,0 ± 10,0% в 2010 г.; 36,0 ± 7,5% в 2011 г.; 52,0 ± 7,4% в 2012 г.).

Невозможность проанализировать некоторые образцы посредством секвенирования из-за отсутствия ПЦР-продукта могла быть связана с порогом чувствительности используемой тест-системы и, что закономерно, с ВН у обследуемого пациента. Так, чувствительность тест-системы HIV-1 Genotyping System v. 2.0 такова, что ее рекомендовано применять при ВН не ниже 1000 копий в 1 мл плазмы человека. При анализе образцов,

Таблица 1

давших отрицательный результат в ОТ-ПЦР за 2010–2012 гг., было установлено, что 18 ± 7,9% образцов имели ВН при последнем обследовании менее 1000 копий/мл, т. е. ниже порога чувствительности тест-системы. Что касается срока определения ВН до момента взятия крови для исследования резистентности, то 41,5 ± 4,5% образцов были получены с превышением рекомендуемого срока, т. е. > 2 нед, что также повлияло на результаты исследования.

Среди основных мутаций лекарственной устойчивости за весь период наблюдения отмечена высокая частота встречаемости мутаций M184V, K101E, K103N, Y181C и G190S, влияющих на развитие резистентности ВИЧ-1 к НИОТ и ННИОТ (табл. 3).

Особенно часто встречалась мутация M184V, ведущая к развитию лекарственной устойчивости высокого уровня к НИОТ (ламивудину и эмтрицитабину (35,2 ± 7,9–49,3 ± 8,3%)). Что касается мутаций к препаратам группы ННИОТ, на первый план выступили мутации: K101E, ведущая к развитию средней лекарственной устойчивости к невирапину и низкой лекарственной устойчивости к эфавирензу, этравирину и рилливируну; K103N и G190S, вызывающие высокую лекарственную устойчивость к невирапину и эфавирензу. Лекарственную устойчивость к ИП выявляли значительно реже, что объясняется наличием высокого генетического барьера у препаратов данной группы [17]. Полученные результаты согласовывались с наиболее часто применяемыми режимами АРВ-терапии. Так, в 2010 г. 1-е место по частоте назначения среди обследованных на наличие лекарственной устойчивости пациентов занимала схема ЗТС+АЗТ+ЕФВ (25,6 ± 7,8%); 2-е место принадлежало схеме ЗТС+АЗТ+ЛПВ/г (11,6 ± 5,7%), несколько меньше назначали схемы ЗТС+АЗТ+НВП (9,3 ± 5,2%) и ЗТС+d4Т+ЛПВ/г (7,0 ± 4,5%). В 2011 г. 1-е и 2-е место осталось также за схемами ЗТС+АЗТ+ЕФВ (18,0 ± 6,0%) и ЗТС+АЗТ+ЛПВ/г (11,3 ± 5,0%). На 3-м месте оказалась схема ЗТС+d4Т+ЛПВ/г (6,0 ± 3,7%). В 2012 г. 1-е место заняла схема ЗТС+АЗТ+ЛПВ/г (12,0 ± 4,8%), 2-е – ЗТС+АВС+ЛПВ/г (7,0 ± 3,8%), а на схемы

Таблица 2

Показатели приверженности к лечению среди пациентов, у которых проведено исследование резистентности ВИЧ-1 (в %)

Год	Степень приверженности			Не указана
	высокая	средняя	низкая	
2010	17,5 ± 7,9	46,0 ± 10,3	27,0 ± 9,2	9,5 ± 6,1
2011	20,4 ± 6,7	45,5 ± 8,3	26,9 ± 7,4	7,2 ± 4,3
2012	17,0 ± 6,2	54,0 ± 8,2	22,0 ± 6,8	7,0 ± 4,2

Частота выявления основных мутаций к АРВ-препаратам

Год	Мутации к НИОТ и частота их выявления, %									
	K65R	D67N	K70R	L74V	Y115F	Q151M	M184I	M184V	T215F	T215Y
2010	1,1 ± 2,2	3,2 ± 3,6	5,4 ± 4,7	0 ± 2,1	0 ± 2,1	0 ± 2,1	0 ± 2,1	43,0 ± 10,3	3,2 ± 3,6	2,2 ± 3,0
2011	0 ± 1,4	5,5 ± 3,8	4,8 ± 3,6	1,4 ± 1,9	0,7 ± 1,4	1,4 ± 1,9	0 ± 1,4	35,2 ± 7,9	0,7 ± 1,4	0 ± 1,4
2012	0 ± 1,4	1,4 ± 1,9	0 ± 1,4	8,2 ± 4,5	3,4 ± 3,0	0 ± 1,4	2,7 ± 2,7	49,3 ± 8,3	0 ± 1,4	0 ± 1,4
	Мутации к ННИОТ и частота их выявления, %									
	K101E	K101N	K103N	E138A	E138G	E138K	Y181C	G190A	G190Q	G190S
2010	14,0 ± 7,2	1,1 ± 2,2	7,5 ± 5,5	2,2 ± 3,0	2,2 ± 3,0	0 ± 2,1	6,5 ± 5,1	2,2 ± 3,0	1,1 ± 2,2	19,4 ± 8,2
2011	6,2 ± 4,0	0,7 ± 1,4	9,0 ± 4,8	1,4 ± 1,9	0 ± 1,4	0,7 ± 1,4	1,4 ± 1,9	1,4 ± 1,9	0 ± 1,4	12,4 ± 5,5
2012	6,2 ± 4,0	0 ± 1,4	12,3 ± 5,4	0 ± 1,4	0 ± 1,4	0 ± 1,4	4,8 ± 3,5	2,1 ± 2,4	0 ± 1,4	8,9 ± 4,7
	Мутации к ИП и частота их выявления, %									
	L33F	M46I	M46L	I47V	I50L	I50V	L76V	I84V		
2010	0 ± 2,1	2,2 ± 3,0	0 ± 2,1	0 ± 2,1	1,1 ± 2,2	6,5 ± 5,1	0 ± 2,1	0 ± 2,1		
2011	1,4 ± 1,9	2,8 ± 2,7	0,7 ± 1,4	0,7 ± 1,4	0 ± 1,4	2,1 ± 2,4	0,7 ± 1,4	0 ± 1,4		
2012	2,7 ± 2,7	0 ± 1,4	0 ± 1,4	0,7 ± 1,4	0 ± 1,4	0 ± 1,4	0 ± 1,4	0 ± 1,4		2,1 ± 2,4

Таблица 3

ЗТС+АЗТ+ЕФВ, ЗТС+АВС+ЕФВ и ЗТС+ддI+ЕФВ приходилось по 6,0 ± 3,5%. Нужно отметить, что в общем по России основными назначаемыми в 2012 г. схемами были ЗТС+АЗТ+ЛПВг и ЗТС+АЗТ+ЕФВ [14].

Что касается «наивных» пациентов, ни в одном случае не было выявлено мутаций, рекомендуемых в качестве индикаторов передаваемой лекарственной устойчивости.

При генотипировании в большинстве случаев доминировал подтип А-1 (97,8 ± 3,0% в 2010 г., 86,9 ± 5,6% в 2011 г. и 77,4 ± 6,9% в 2012 г.). С 2011 г. в структуре субтипов стала нарастать доля циркулирующей рекомбинантной формы 02_AG (1,1 ± 2,2% в 2010 г., 11,0 ± 5,2% в 2011 г., 18,5 ± 6,4% в 2012 г.). Основная часть таких образцов (100,0 ± 1,4% в 2011 г.; 74,0 ± 7,2% в 2012 г.) была получена из Новосибирской области.

Выводы

1. В период 2010–2012 гг. среди пациентов, получающих ВААРТ, наибольшее распространение имели мутации, ассоциированные с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 к препаратам групп НИОТ и ННИОТ.

2. В регионах СФО доминирует подтип А-1 ВИЧ-1.

3. Проведенные исследования свидетельствуют о недостаточно отработанной системе менеджмента АРВ-терапии, в частности использования в клинической практике такой опции, как исследование лекарственной устойчивости ВИЧ-1 к АРВ-препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков Н.А., Рахманова А.Г., ред. *Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей*. 2-е изд. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр; 2011.
2. Покровский В.В., ред. *ВИЧ-1-инфекция и СПИД: клинические рекомендации*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2010.
3. Львов Д.К., ред. *Медицинская вирусология*. М.: МИА; 2008.
4. Урываев Л.В., Бобкова М.Р., Лаповок И.А. ВИЧ-1-инфекция – вызов человечеству. Есть ли шансы победить заболевание? *Вопросы вирусологии*. 2012; Приложение 1: 104–26.
5. Maldarelli F. HIV Drug Resistance. In: Zeichner S., Read J., eds. *Textbook of Pediatric HIV Care*. Cambridge: 2006 : 334–54.
6. Sato H., Orenstein J., Dimitrov D., Martin M. Cell-to-cell spread of HIV-1 occurs within minutes and may not involve the participation of virus particles. *Virology*. 1992; 2 (186): 712–24.
7. Mittler J.E., Markowitz M., Ho D.D., Perelson A.S. Improved estimates for HIV-1 clearance rate and intracellular delay. *AIDS*. 1999; 11 (13): 1415–7.
8. Paoloni-Giacobino A., Rossier C., Pappasavvas M.P., Antonarakis S.E. Frequency of replication/transcription errors in (A)(T) runs of human genes. *Hum. Genet.* 2001; 1 (109): 40–7.
9. O'Neil P.K., Sun G., Yu H., Ron Y., Dougherty J.P., Preston B.D. Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to viral mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 2002; 41 (277): 38 053–61.
10. Persaud D., Pierson T., Ruff C., Finzi D., Chadwick K.R., Margolick J.B. et al. A stable latent reservoir for HIV-1 in resting CD4(+) T lymphocytes in infected children. *J. Clin. Invest.* 2000; 7 (105): 995–1003.
11. Ruff C.T., Ray S.C., Kwon P., Zinn R., Pendleton A., Hutton N. et al. Persistence of wild-type virus and lack of temporal structure in the latent reservoir for human immunodeficiency virus type 1 in pediatric patients with extensive antiretroviral exposure. *J. Virol.* 2002; 18 (76): 9481–92.
12. Kellam P., Larder B.A. Retroviral recombination can lead to linkage of reverse transcriptase mutations that confer increased zidovudine resistance. *J. Virol.* 1995; 2 (69): 669–74.
13. Gomez Carrillo M., Avila M., Hierholzer J., Pando M., Martinez P.L., McCutchan F.E. et al. Mother to child HIV type 1 transmission

in Argentina: BF recombinants have predominated in infected children since the mid-1980s. *AIDS Res. Hum. Retrovirus*. 2002; 7 (18): 477–83.

14. *Лечить нельзя отказывать: отчет по результатам исследований силами сообщества людей, живущих с ВИЧ-1*. Available at: http://itpcru.org/netcat_files/10/196/Zakupki_FINAL.pdf.
15. *Определение чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам: Методические рекомендации № 5956-РХ*: утв. зам. Министра здравоохранения и соц. развития Российской Федерации 06.08.2007.
16. *Major HIV Drug Resistance Mutations*. Available at: http://hivdb.stanford.edu/pages/download/resistanceMutations_handout.pdf.
17. Wolf E. HIV Resistance testing. In: Hoffmann C., Rockstroh J.K., Kamps B.S., eds. *HIV Medicine*. 2007: 321–52.

REFERENCES

1. Belyakov N.A., Rakhmanova A.G. eds. *Human immunodeficiency virus – medicine: a guide for physicians* [Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей]. 2nd ed. St. Petersburg: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr; 2011. (in Russian)
2. Pokrovsky V.V., ed. *HIV infection and AIDS : clinical guidelines* [ВИЧ-1-инфекция и СПИД: клинические рекомендации]. 2nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-MED; 2010. (in Russian)
3. L'vov D.K., ed. *Medical Virology* [Meditsinskaya virusologiya]. Moscow: MIA; 2008. (in Russian)
4. Uryvaev L.V., Bobkova M.R., Lapovok I.A. HIV infection – a challenge to humanity. Is there any chance of defeating the disease? *Voprosy virusologii*. 2012; Prilozhenie 1: 104–26. (in Russian)
5. Maldarelli F. HIV Drug Resistance. In: Zeichner S., Read J., eds. *Textbook of Pediatric HIV Care*. Cambridge: 2006 : 334–54.
6. Sato H., Orenstein J., Dimitrov D., Martin M. Cell-to-cell spread of HIV-1 occurs within minutes and may not involve the participation of virus particles. *Virology*. 1992; 2 (186): 712–24.
7. Mittler J.E., Markowitz M., Ho D.D., Perelson A.S. Improved estimates for HIV-1 clearance rate and intracellular delay. *AIDS*. 1999; 11 (13): 1415–7.
8. Paoloni-Giacobino A., Rossier C., Pappasavvas M.P., Antonarakis S.E. Frequency of replication/transcription errors in (A)(T) runs of human genes. *Hum. Genet.* 2001; 1 (109): 40–7.
9. O'Neil P.K., Sun G., Yu H., Ron Y., Dougherty J.P., Preston B.D. Mutational analysis of HIV-1 long terminal repeats to explore the relative contribution of reverse transcriptase and RNA polymerase II to viral mutagenesis. *J. Biol. Chem.* 2002; 41 (277): 38 053–61.
10. Persaud D., Pierson T., Ruff C., Finzi D., Chadwick K.R., Margolick J.B. et al. A stable latent reservoir for HIV-1 in resting CD4(+) T lymphocytes in infected children. *J. Clin. Invest.* 2000; 7 (105): 995–1003.
11. Ruff C.T., Ray S.C., Kwon P., Zinn R., Pendleton A., Hutton N. et al. Persistence of wild-type virus and lack of temporal structure in the latent reservoir for human immunodeficiency virus type 1 in pediatric patients with extensive antiretroviral exposure. *J. Virol.* 2002; 18 (76): 9481–92.
12. Kellam P., Larder B.A. Retroviral recombination can lead to linkage of reverse transcriptase mutations that confer increased zidovudine resistance. *J. Virol.* 1995; 2 (69): 669–74.
13. Gomez Carrillo M., Avila M., Hierholzer J., Pando M., Martinez P.L., McCutchan F.E. et al. Mother to child HIV type 1 transmission in Argentina: BF recombinants have predominated in infected children since the mid-1980s. *AIDS Res. Hum. Retrovirus*. 2002; 7 (18): 477–83.
14. *Treat you can not refuse: a report on the results of research by a community of people living with HIV*. Available at: http://itpcru.org/netcat_files/10/196/Zakupki_FINAL.pdf. (in Russian)
15. *Determination of the sensitivity of the human immunodeficiency virus to drugs*. Guidelines number 5956-BC: approved. Deputy. Minister of Health of the Russian Federation and social Development 06.08.2007. (in Russian)
16. *Major HIV Drug Resistance Mutations*. Available at: http://hivdb.stanford.edu/pages/download/resistanceMutations_handout.pdf.
17. Wolf E. HIV Resistance testing. In: Hoffmann C., Rockstroh J.K., Kamps B.S., eds. *HIV Medicine*. 2007: 321–52.

Получена 14.08.13

Received 14.08.13