

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-120-128

УДК 616.98:578.828HIV(470.11)

Ю.В. Останкова, В.С. Давыденко, А.Н. Щемелев, Е.Б. Зуева, П.А. Виrolайнен, Арег А. Тотолян

Определение тропизма ВИЧ у лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель работы – определение на основании анализа нуклеотидной последовательности V3-петли гена *env* тропизма ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области. **Материалы и методы.** Материалом исследования служили образцы плазмы крови 76 ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии. Методом ПЦР с последующим секвенированием исследовали нуклеотидную последовательность региона C2-V3-C3 гена *env* ВИЧ. Определение генотипа исследуемых штаммов проводили на основании анализа их филогенетических отношений с референсными последовательностями из международной базы данных GenBank, а также с использованием специализированных программ. Для прогнозирования вирусного тропизма применяли правило Гарридо и биоинформатический онлайн-инструмент Geno2Pheno[coreceptor], который на основании анализа нуклеотидной последовательности V3-петли гена *env* определяет коэффициент отсека ложноположительных результатов (false positive rate – FPR). **Результаты и обсуждение.** Показана более низкая представленность R5X4/X4-тропных вариантов ВИЧ у длительное время инфицированных лиц с вирусом субсубтипа А6 по сравнению с вирусом субтипа В. Для всех алгоритмов отсека FPR наблюдали достоверную корреляцию между субтипом и тропизмом ВИЧ ($p=0,0014$ и $p=0,013$ для FPR 10 % и FPR 20 % соответственно). В то время как среди штаммов субтипа В по меньшей мере 57 % определены как R5X4/X4-тропные варианты (для FPR 10 %), в том числе два штамма отнесены к X4-тропным, среди ВИЧ субсубтипа А6 даже при FPR 20 % частота R5X4/X4-тропных образцов лишь незначительно превышала 22 %. Можно предположить, что динамика изменения тропности ВИЧ зависит от субтипа вируса. Показаны достоверные отличия распределения аминокислотных остатков последовательности V3-региона в обследуемой группе между R5-тропными и R5X4/X4-тропными штаммами субсубтипа А6 для позиций 18 ($\chi^2=7,616$, $p=0,0058$), 21 ($\chi^2=7,281$, $p=0,007$), 24 ($\chi^2=5,587$, $p=0,0181$) и 34 ($\chi^2=5,144$, $p=0,0233$). Среди R5X4/X4-тропных штаммов субсубтипа А6 представлены аминокислотные замены в позициях 6, 19, 21, 26, 29, 30, не обнаруженные у R5-тропных штаммов А6. Высокая частота встречаемости ряда мутаций, ранее описанных как связанные с устойчивостью к маравироку и подобным ему препаратам, может свидетельствовать о характерном для субсубтипа А6 естественном полиморфизме, не имеющем корреляции с резистентностью к антагонистам корцептора CCR5.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), корцепторный тропизм ВИЧ, CCR5, CXCR4, антагонисты рецептора CCR5, ген *env*, генотипическая диагностика.

Корреспондирующий автор: Останкова Юлия Владимировна, e-mail: shenna1@yandex.ru.

Для цитирования: Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Виrolайнен П.А., Тотолян Арег А. Определение тропизма ВИЧ у лиц с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области. Проблемы особо опасных инфекций. 2022; 3:120–128. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-120-128

Поступила 05.06.2022. Принята к публ. 02.09.2022.

Yu.V. Ostankova, V.S. Davydenko, A.N. Shchemelev, E.B. Zueva, P.A. Virolainen, Areg A. Totolyan

Determination of HIV Tropism in Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Arkhangelsk Region

Saint-Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to determine the tropism of the human immunodeficiency virus in patients with virological failure of antiretroviral therapy (ART) from the Arkhangelsk Region based on the analysis of the *env* gene V3 loop nucleotide sequence. **Materials and methods.** We used blood plasma samples obtained from 76 HIV-infected persons from the Arkhangelsk Region with virological failure of antiretroviral therapy. The nucleotide sequences of the HIV *env* gene C2-V3-C3 region were studied by PCR followed by sequencing. The genotype of the studied strains was determined based on the analysis of their phylogenetic relations with reference sequences from the international GenBank database, as well as using specialized programs. To predict viral tropism, the Garrido rule and the online bioinformatic tool Geno2Pheno[coreceptor] were used. The Geno2Pheno[coreceptor] algorithm, determines the false positive rate (FPR) based on the analysis of the *env* gene V3 loop nucleotide sequence. **Results and discussion.** Significantly lower representation of R5X4/X4-tropic HIV variants in long-term infected persons with subsubtype A6 virus compared to subtype B virus has been shown. For all FPR cut-off algorithms, a significant correlation between subtype and HIV tropism was observed ($p=0.0014$ and $p=0.013$ for FPR 10 % and FPR 20 %, respectively). While among subtype B strains, at least 57 % were identified as R5X4/X4-tropic variants (for an FPR of 10 %), including two strains classified as X4-tropic; among HIV subsubtype A6 even at an FPR of 20 %, the frequency of R5X4/X4-tropic samples only slightly exceeded 22 %. It can be assumed that the dynamics of changes in HIV tropism depends on the virus subtype. Significant differences in the distribution of amino acid residues of the V3 region sequences in the examined group between R5-

tropic and R5X4/X4-tropic strains of subtype A6 for positions 18 ($\chi^2=7.616$, $p=0.0058$), 21 ($\chi^2=7.281$, $p=0.007$), 24 ($\chi^2=5.587$, $p=0.0181$), and 34 ($\chi^2=5.144$, $p=0.0233$) have been demonstrated. Among the R5X4/X4-tropic strains of the A6 subtype, amino acid substitutions were registered at positions 6, 19, 21, 26, 29, 30, which were not found in the R5-tropic A6 strains. The high occurrence frequency of a number of mutations previously described as presumably associated with resistance to maraviroc and similar drugs may indicate a natural polymorphism characteristic of the A6 subtype, which does not correlate with resistance to CCR5 co-receptor antagonists.

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), HIV co-receptor tropism, CCR5, CXCR4, CCR5 receptor antagonists, *env* gene, genotypic diagnostics.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Yulia V. Ostankova, e-mail: shenna1@yandex.ru.

Citation: Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Virolainen P.A., Totolyan Areg A. Determination of HIV Tropism in Patients with Antiretroviral Therapy Failure in Arkhangelsk Region. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 3:120–128. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-120-128

Received 05.06.2022. Accepted 02.09.2022.

Ostankova Yu.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>
Shchemelev A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3139-3674>

Zueva E.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0579-110X>
Totolyan Areg A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

В настоящее время болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается глобальной проблемой здравоохранения всего мира. Программы последних лет сформулировали определяющие прогресс в диагностике и терапии цели – 90–90–90, означающие, что 90 % людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), знают о своем ВИЧ-статусе, 90 % знают свой ВИЧ-положительный статус и получают лечение и 90 % получающих лечение имеют подавленную вирусную нагрузку. Однако, согласно данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, сокращенно UNAIDS), в 2020 г. зарегистрировано 1,5 млн новых случаев инфицирования ВИЧ, а также немногим менее миллиона смертей, связанных с развитием заболевания. В целом же к 2020 г. в мире насчитывалось около 37,7 млн ЛЖВ, причем, по самым оптимистичным подсчетам, 10,2 млн из них не получали лечения [1]. Помимо проблем низкой информированности и недоступности лечения, дополнительные сложности для достижения цели 90–90–90 привносит вирусологическая неэффективность антиретровирусной терапии (АРТ), зачастую связанная с мутациями лекарственной устойчивости (ЛУ) вируса. По данным ряда исследователей, около 5 млн ЛЖВ не ответили на одну или несколько схем АРТ из-за мутаций резистентности в гене *pol*, кодирующем обратную транскриптазу, протеазу и интегразу, которые являются основными терапевтическими мишенями [2]. В настоящее время, в связи с появлением все большего количества мутаций ЛУ не только среди подвергавшихся АРТ пациентов, но и среди не получавших терапии лиц, пристальное внимание врачей обращено на возможность увеличения эффективности лечения ВИЧ-инфекции с помощью новых классов антиретровирусных препаратов (АРП), направленных на новые мишени. К таким препаратам относятся антагонисты хемокиновых рецепторов, селективно связывающиеся с корецепторами, предотвращая проникновение вируса в клетку.

Оболочка ВИЧ состоит из чередующихся константных (C1 – C5) и вариабельных (V1 – V5) регионов, обеспечивающих структурную и функцио-

нальную целостность вируса, включая функцию связывания с корецептором. Ген оболочки ВИЧ (*env*) протяженностью 2568 п.н. кодирует продукт gp160, синтезируемый в эндоплазматическом ретикулуме в виде белка-предшественника единственного полипептида, гликозилированного и собранного в олигомеры. В дальнейшем в аппарате Гольджи происходит расщепление предшественника gp160 клеточными протеазами на нековалентно связанные gp120 и gp41, кодируемые фрагментами гена *env* протяженностью 1449 п.н. и 1035 п.н. соответственно [3]. Проникновение вируса в клетки осуществляется за счет серии конформационных изменений в гомотримерном комплексе гликопротеинов вирусной оболочки gp120/gp41, опосредованных взаимодействиями с рецептором клетки CD4 и, как правило, с одним из двух корецепторов хемокинов: рецептором CC типа 5 (CCR5) или рецептором CXCR4 типа 4 (CXCR4). Соответственно, различают вирусы трех типов: обладающие тропностью к рецептору CCR5 – R5-тропные вирусы, к рецептору CXCR4 – X4-тропные вирусы и вирусы двойной тропности – R5X4 [4]. Таким образом, препаратами выбора могут быть отрицательные аллостерические модуляторы рецептора CCR5 (основной представитель класса – маравирик), которые, связываясь с корецептором, тем самым блокируют связывание с ним белка gp120 ВИЧ и последующее проникновение вируса в клетку. Очевидно при этом, что активность антагонистов ограничивается тропностью вируса и для успешного лечения с их помощью необходимо проведение анализа, позволяющего прогнозировать использование вирусными штаммами для проникновения в клетку корецептора CCR5, а не CXCR4. В дальнейшем, при широком внедрении этого класса препаратов, раннее выявление изменений тропизма вируса или мутаций устойчивости к маравирику позволит ускорить принятие решения о замене терапии и потенциально предотвратить дальнейшее накопление мутаций резистентности к другим АРП в схеме лечения.

Определение тропизма возможно как крайне дорогостоящими, долгосрочными и сложными фенотипическими методами с использованием клеточных

культур, так и более простыми генотипическими, основанными на анализе нуклеотидных последовательностей фрагментов генома вируса. Анализ ядерного магнитного резонанса показал, что петля V3 гена *env* ВИЧ протяженностью 34–36 аминокислотных остатков в положениях 296–331 штамма HXB2 демонстрирует две основные отличающиеся последовательности и конформации, соответствующие двум группам природных лигандов CCR5 и CXCR4 и отвечающие за избирательное взаимодействие с указанными корецепторами [3]. В связи с вышесказанным тропизм ВИЧ определяют преимущественно анализируя нуклеотидную последовательность гипервариабельной петли V3 в регионе поверхностного белка, кодируемого геном *env*. При этом, несмотря на высокую точность, значимым минусом фенотипических методов является их неспособность давать стабильные результаты при вирусной нагрузке ниже 1000 копий/мл, в то время как применение генотипического метода возможно даже при вирусной нагрузке менее 500 копий/мл, а в качестве матрицы допускается использование как РНК вируса, так и провирусной ДНК [4].

В Российской Федерации в 2020 г. зафиксировано более миллиона ЛЖВ с лабораторно подтвержденным диагнозом, причем встречаемость по крайней мере одной мутации ЛУ к ингибиторам ревертазы, протеазы и интегразы у терапевтически наивных лиц составила 5,5 %, а у пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ, в зависимости от региона и обследуемой группы, достигала 95 % случаев [5]. С 2012 г. в России рекомендовано применение препаратов – антагонистов рецептора CCR5 для лечения ВИЧ-инфицированных лиц с множественной резистентностью вируса к ингибиторам ревертазы, протеазы, интегразы, а также стандартизирована генотипическая методика определения тропизма вируса перед началом терапии [6]. Однако фактически препарат задействован в стандартных схемах незначительно. В том числе из-за того, что преобладающим геновариантом ВИЧ в РФ, как известно, является субтип А субсубтип А6, исследования гена *env* которого немногочисленны, несмотря на значимость типирования вирусного тропизма не только для молекулярно-генетической характеристики циркулирующего вируса, но и для прогнозирования терапевтической применимости антагонистов корецептора CCR5.

Данные о тропности вируса среди лиц с вирусологической неэффективностью АРТ в РФ ограничены, как и ограничены, соответственно, данные о возможности широкого применения новых терапевтических препаратов для лечения таких пациентов.

Цель работы – на основании анализа нуклеотидной последовательности V3-петли гена *env* определить тропизм вируса иммунодефицита человека у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии, проживающих в Архангельской области.

Материалы и методы

В работе использованы образцы плазмы крови 76 пациентов с ВИЧ-инфекцией, жителей Архангельской области, направленные в Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом (СЗО Центр СПИД) на базе Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в 2014–2019 гг. на определение лекарственной устойчивости вируса в связи с вирусологической неэффективностью АРТ (вирусная нагрузка >500 копий/мл после 6 месяцев АРТ или повышение вирусной нагрузки после первичного подавления репликации вируса).

Для определения нуклеотидной последовательности региона C2-V3-C3 гена *env* протяженностью около 426 нт, область 6953–7379 нт, согласно представленному в международной базе данных GenBank штамму HXB2 (K03455.1), применяли набор реагентов «АмплиСенс HIV-Resist-SEQ» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия) согласно инструкции производителя, с использованием генетического анализатора ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Первичный анализ нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI Blast (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA версия 7, используя алгоритм ClustalW. Оценку эволюционного расстояния между последовательностями проводили по модифицированной формуле Тамуры – Ней, для построения филогенетических деревьев и последующего анализа применяли алгоритм Neighbor-joining, позволяющий оптимизацию деревьев в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции», при оценке достоверности филогенетических связей использовали бутстреп-анализ (bootstrap) для 1000 независимых построений каждого древа [7].

Определение генотипа исследуемых штаммов проводили на основании анализа их отношений с референсными последовательностями из международной базы данных GenBank, а также с использованием программ REGA HIV-1 Subtyping Tool 3.0 (<http://bpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool>) и COMET HIV-1 (<http://comet.retrovirology.lu>) [8]. Для прогнозирования вирусного тропизма использовали биоинформатический онлайн-инструмент Geno2Pheno [coreceptor] (<http://coreceptor.geno2pheno.org/index.php>), а также правило Гарридо, включающее в себя алгоритмы 11/25 и «Чистый заряд». Согласно алгоритму 11/25, штамм определяют как X4-тропный при наличии положительно заряженной аминокислоты в положениях 11 и/или 25 V3-петли. Алгоритм «Чистый заряд» характеризует штамм как X4, если общий чистый заряд аминокислотной последовательности V3-петли больше или равен 5 [9].

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ MS Excel, Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Несмотря на общее ухудшение эпидемической ситуации в РФ, Архангельская область относится к территориям с низким уровнем распространения ВИЧ-инфекции. Среди зарегистрированных в регионе ВИЧ-инфицированных лиц мужчины составили 71,3 %, а женщины – 28,7 %, наибольший уровень пораженности показан в возрастной группе от 30 до 44 лет [10].

Возраст пациентов в обследуемой группе варьировал от 19 до 58 лет и составил в среднем $(37,7 \pm 7,5)$ года. Мужчин в группе достоверно больше (65,8 %; 95 % ДИ: 54,01–76,29), чем женщин (34,2 %; 95 % ДИ: 23,71–45,99). Возраст пациентов при первичном выявлении антител к ВИЧ (положительный иммуноблот) варьировал от 18 до 48 лет и составил в среднем $(31,09 \pm 8,59)$ года, отличий между женщинами $(31,29 \pm 8,94)$ года и мужчинами $(31 \pm 8,55)$ года не обнаружено. При этом у 48 % (95 % ДИ: 33,66–62,58) мужчин и 50 % (95 % ДИ: 29,93–70,07) женщин ВИЧ-инфекция впервые была выявлена в возрасте старше 30 лет, что отражает особенность эпидемии последних лет в РФ [11]. Таким образом, обследованная группа по половозрастному составу отражает популяцию ВИЧ-инфицированных больных Архангельской области.

Пациентов обследованной группы можно условно разделить на подгруппы по количеству алгоритмов для АРТ, получаемых с момента введения первой и до настоящего направления образца крови на анализ для выявления мутаций фармакорезистентности и при отсутствии ответа на лечение. В большинстве случаев (43,4 %; 95 % ДИ: 32,08–55,29) использовали одну схему АРТ, в 22,4 % (95 % ДИ: 13,6–33,38) случаев – три, по 11,8 % (95 % ДИ: 5,56–21,29) пациентов применяли две и четыре, 10,5 % (95 % ДИ: 4,66–19,69) использовали пять вариантов АРТ. При этом срок от выявления ВИЧ до начала АРТ варьировал от 0 до 12 лет и в среднем составил $(3,48 \pm 3,47)$ года, а общая протяженность терапии, включая все схемы, составляла от 1 до 13 лет, в среднем $(3,64 \pm 2,36)$ года.

Ранее на основании анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *pol* ВИЧ определено, что в обследованной группе преобладал вирус субтипа А субсубтипа А6 (89,5 %) по сравнению с субтипом В (9,2 %), в одном случае (1,3 %) выявлен вариант CRF03_AB [12]. При филогенетическом ана-

лизе нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *env* в целом отмечено сходное распределение субтипов ВИЧ в группе. Филогенетические отношения между фрагментами гена *env* исследованных штаммов ВИЧ, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРТ из Архангельской области, и референсными последовательностями из международной базы данных GenBank представлены на рис. 1. Для сравнения выбраны ВИЧ субтипов А1, В, С, F, CRF02_AG, CRF03_AB, а также характерные для РФ геноварианты А6 (AFSU) и BFSU, выявленные в разных городах России и странах ближнего зарубежья.

Однако образец Arch82_2017, определенный согласно анализу последовательности фрагмента гена *pol* как ВИЧ субтипа В, при анализе фрагмента гена *env* не обнаруживал достоверного сходства с изолятами кластера, включающего штаммы генотипов В и АВ (индекс поддержки узла составил 95). Тем не менее при анализе последовательности указанного штамма с использованием программ REGA HIV-1 Subtyping Tool 3.0 и COMET HIV-1 образец отнесен к субтипу В.

Медиана попарного генетического сходства для всех проанализированных последовательностей субсубтипа А6 составила 91,33 % (диапазон 86,33–98,33 %). Следует отметить, что среди штаммов субсубтипа А6 очевидны несколько кластеров, собранных независимо от года взятия клинического материала. В том числе несколько кластеров объединяют штаммы ВИЧ, полученные от потребителей инъекционных наркотиков. Кластеризация преимущественно сходна с таковой для фрагмента гена *pol*, отражает, по всей видимости, пути распространения вируса и демонстрирует несколько источников инфицирования, как было показано нами ранее [12].

При определении генетического тропизма штаммов ВИЧ использовали биоинформатический алгоритм Geno2pheno[coreceptor], который на основании анализа нуклеотидной последовательности V3-петли гена *env* определяет коэффициент отсеечения ложноположительных результатов (false positive rate – FPR) в диапазоне от 0 до 100 %. Данный показатель определяет риск того, что анализируемая последовательность будет неверно идентифицирована как отличная от R5, то есть низкий уровень FPR свидетельствует о высокой вероятности не-R5-тропизма исследуемого штамма. Распределение образцов по тропности осуществляли с применением отсеечения FPR на уровнях 10 и 20 %. При величине FPR менее указанного уровня образцы считали не-CCR5-тропными (R5X4 либо X4-тропными). Отметим, что FPR 10 % рекомендован Европейской консенсусной группой по клиническому ведению тестирования на тропизм ВИЧ. Однако, поскольку большинство алгоритмов разработаны преимущественно на основе данных о субтипе В и демонстрируют сравнительно низкую производительность при анализе отличных от В субтипов ВИЧ, для повышения надежности

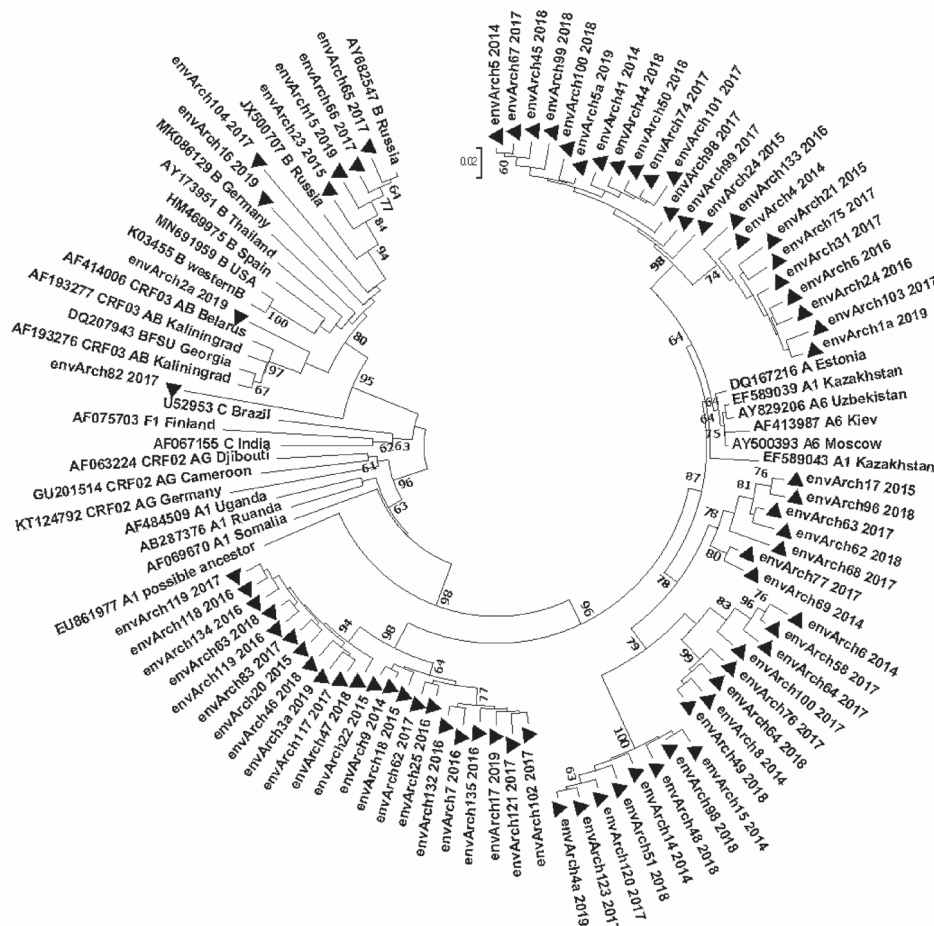


Fig. 1. Phylogenetic analysis of the *env* gene fragment nucleotide sequences in the assessed HIV strains obtained from the patients with virological ART failure from the Arkhangelsk Region in comparison with the reference sequences presented in the GenBank international database. Reference sequences are designated with GenBank codes indicating the subtype and the sample origin. The samples studied in this work are designated as triangles. Bootstrap values >60

Для всех алгоритмов отсекающего FPR наблюдали достоверную корреляцию между субтипом и тропизмом ВИЧ ($p=0,0014$ и $p=0,013$ для FPR 10 % и FPR 20 % соответственно). В то время как среди штаммов субтипа В по меньшей мере 57 % определены как R5X4/X4-тропные варианты, среди ВИЧ субсубтипа А6

Distribution of HIV strains in the studied group by tropism using the Geno2pheno[coreceptor] program at different cut-off levels of false positive rate

Субтип Subtype	FPR 10 %		FPR 20 %	
	R5	R5X4/X4	R5	R5X4/X4
A6	62 (91,18 %)	6 (8,82 %)	53 (77,94 %)	15 (22,06 %)
B	3 (42,85 %)	4 (57,15 %)	1 (14,28 %)	6 (85,72 %)
CRF03_AB	1 (100 %)	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)
χ^2 <i>p</i> value	0,0014		0,0013	
Всего Total	66 (86,84 %)	10 (13,16 %)	55 (72,37 %)	21 (27,63 %)

Согласно литературным данным, основанным на анализе ВИЧ субтипа В, было показано, что R5-тропный вирус доминирует на ранней стадии за-

болевания, но на более поздних почти у половины не получающих терапии пациентов вирус становится Х4-тропным. В связи с этим CXCR4-тропность вируса ассоциируется с прогрессией ВИЧ-инфекции, снижением уровня CD4 Т-лимфоцитов, формированием СПИДа [15, 16]. Однако дальнейшие исследования свидетельствовали, что динамика изменения тропности ВИЧ зависит от субтипа вируса. Так, например, для ВИЧ субтипа D показано преобладание варианта Х4/Р5Х4 даже на ранней стадии заболевания, тогда как ВИЧ субтипа С крайне редко оказывается Х4/Р5Х4-тропным на любой стадии заболевания [17]. Доминирование Р5-тропности вируса среди пациентов с ВИЧ субсубтипа А6 также свидетельствует о генотипспецифичности корецепторного тропизма. Отметим также, что превалирование CCR5-тропизма ранее было показано для ВИЧ субсубтипа А1 и можно бы предположить, что низкая частота встречаемости не-Р5-тропных вирусов характерна для субтипа А [18]. Однако другие исследовательские группы не находят таких отличий и сообщают о сходной частоте встречаемости Р5Х4/Х4-тропизма у находящихся на поздних стадиях заболевания пациентов с субтипами А, В, D [19]. Полученные нами результаты о распространенности у пациентов из Архангельской области Р5-тропных вариантов вируса в 72,37 % случаев в целом и в 77,94 % штаммов субсубтипа А6 согласуются с результатами сходных исследований, где показано преобладание образцов с Р5-тропными ВИЧ, например в Иркутской области (75,3 %) и других регионах России (73,9 %) [20]. На территории бывшего СССР так же показано преобладание Р5-тропности ВИЧ субсубтипа А6, независимо от стадии развития заболевания. Так, например, у пациентов Гродненского региона Республики Беларусь с ВИЧ субсубтипа А6 частота инфицированности Р5-тропным вариантом вируса превышала частоту инфицирования не-Р5-тропными, при этом не выявлено корреляции между клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции, включая наличие СПИДа, и тропизмом вируса [21]. Напротив, исследование соотношения Р5/Х4-тропных вирусов у жителей Дальневосточного федерального округа показало преобладание Р5-тропизма у терапевтически наивных лиц и значительное увеличение Х4-тропизма ВИЧ у пациентов с длительной историей лечения [22].

Таким образом, в целом полученный в настоящей работе показатель высокой распространенности CCR5-тропных вирусов субсубтипа А6 у ВИЧ-инфицированных лиц с вирусологической неэффективностью АРТ в Архангельской области совпадает с таковым в других регионах Российской Федерации, в то время как противоречащие данные связаны, по всей видимости, с особенностями обследованных групп.

Анализируя распространенность мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ среди пациентов с вирусологически неэффективной АРТ в Архангельской области, мы сообщали, что частота встречаемости ЛУ в группе составила 86,8 %, в том

числе к ингибиторам протеазы – 33,3 %, к ингибиторам ревертазы – 92,4 % [12]. Распространенность не-Р5-тропного вируса в группе не коррелировала с указанными мутациями ЛУ. Таким образом, для большинства обследованных лиц терапия с использованием антагонистов корецептора CCR5 может быть потенциально успешным вариантом выбора АРТ.

Казалось бы очевидным, что выявление CXCR4-тропного варианта ВИЧ при неэффективности лечения антагонистами корецептора CCR5 обусловлено исходным его наличием и проведение теста для исключения присутствия Х4-вируса до назначения препаратов позволит оптимизировать терапию. Однако некоторые исследования указывают на недостаточность определения нуклеотидной последовательности V3-петли гена *env* ВИЧ субсубтипа А6 для достоверного подтверждения потенциальной эффективности лечения. Устойчивость вируса к антагонистам корецептора CCR5 может быть следствием не только Р5Х4/Х4-тропизма, но и появления мутаций устойчивости к препаратам типа маравириков, несмотря на отсутствие конверсии CCR5-тропного штамма в CXCR4-тропный [23]. Причем указанные мутации выявляли как у не получавших лечения больных, так и у лиц на АРТ. Штаммы с мутациями устойчивости к маравирику способны связываться с изменившим свою конформацию за счет взаимодействия с препаратом рецептором CCR5 со сниженным уровнем сродства, однако это не позволяет полностью ингибировать вирус даже при увеличении концентрации АРП.

Так, показано, что, помимо замен в положениях 11 и 25 аминокислотной последовательности V3-петли, влияние на чувствительность к антагонистам корецептора CCR5 демонстрируют замены на тирозин в положениях 5 и 7 (5Y, 7Y). В десятку наиболее потенциально значимых мутаций вошли также замены в позициях 13, 18, 22 и 24, не исключено влияние мутаций в позициях 3, 13, 20 и 32 [14]. Проведена оценка распределения встречаемости аминокислотных остатков последовательности V3-региона в обследуемой группе (рис. 2).

Показаны достоверные отличия между Р5-тропными и Р5Х4/Х4-тропными штаммами субсубтипа А6 для позиций 18 ($\chi^2=7,616$, $p=0,0058$), 21 ($\chi^2=7,281$, $p=0,007$), 24 ($\chi^2=5,587$, $p=0,0181$), 34 ($\chi^2=5,144$, $p=0,0233$). Среди Р5Х4/Х4-тропных штаммов субсубтипа А6 представлены аминокислотные замены в позициях 6, 19, 21, 26, 29, 30, не обнаруженные у Р5-тропных штаммов А6. Причем в позициях 6 и 21 появились положительно заряженные аминокислоты К и Н соответственно. Кроме того, наблюдалась тенденция к повышенной встречаемости сходных замен в позициях 10, 18, 32 и 34. Отметим, что ранее показано: среди устойчивых к маравирику Р5-тропных штаммов наиболее часты замены в позициях 10, 13, 14, 18 и 25. Наиболее распространенными заменами в этих положениях были 10R, 13H/P,

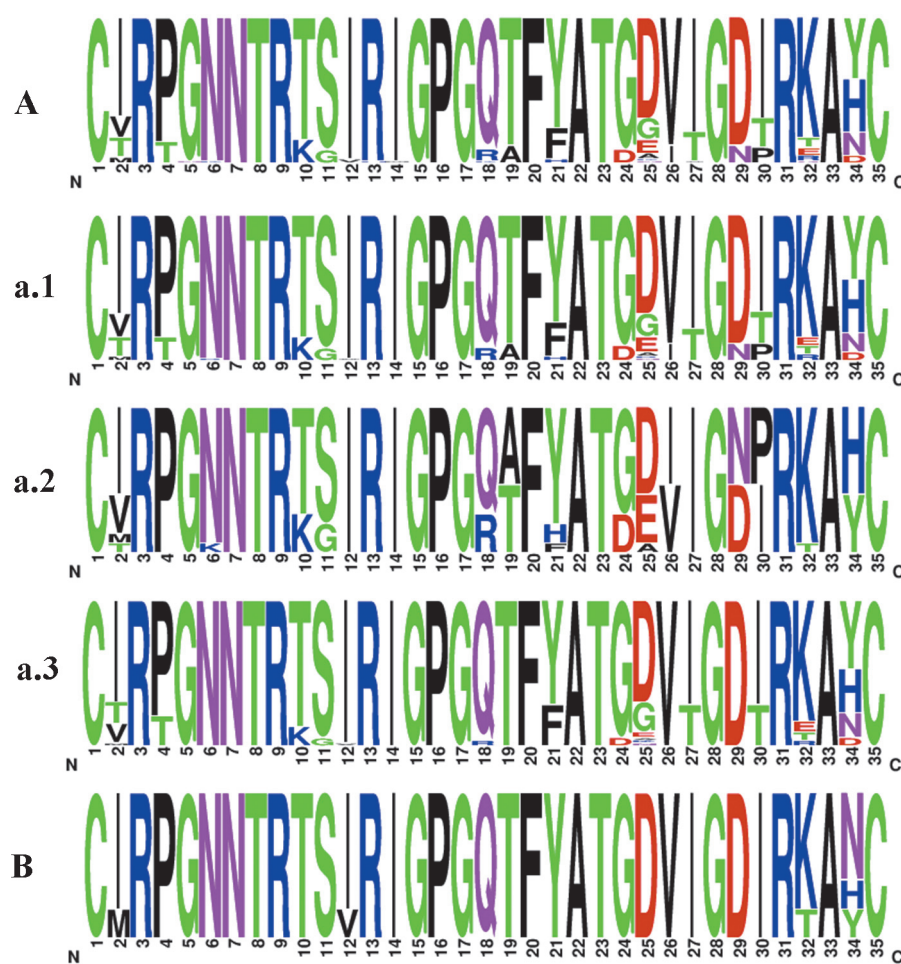


Рис. 2. Относительные частоты появления каждого аминокислотного основания в последовательности V3-петли:

Аминокислоты окрашены в соответствии с их химическими свойствами: полярные (G, S, T, Y, C, Q, N) – зеленые; основные (K, R, H) – синие; кислые (D, E) – красные; гидрофобные (A, V, L, I, P, W, F, M) – черные. *A* – все штаммы; *a.1* – все штаммы субсубтипа A6; *a.2* – R5X4/X4-тропные штаммы субсубтипа A6; *a.3* – R5-тропные штаммы субсубтипа A6; *B* – штаммы субтипа B

Fig. 2. The relative frequencies of each amino acid base occurrence in the V3 loop sequence:

Amino acids are colored according to their chemical properties: polar amino acids (G, S, T, Y, C, Q, N) are green; basic (K, R, H) – blue; acidic (D, E) – red, and hydrophobic (A, V, L, I, P, W, F, M) amino acids are black. *A* – all strains; *a.1* – all strains of subtype A6; *a.2* – R5X4/X4-tropic strains of subtype A6; *a.3* – R5-tropic strains of subtype A6; *B* – strains of subtype B

14I/M, 18R и 25D, часть из которых показана и в нашем исследовании. Однако распространенность этих замен среди устойчивой к антагонистам рецептора CCR5 популяции сравнительно низка (от 9 до 16 %), в зависимости от замены [14]. В обследованной группе в положении 14 во всех исследованных последовательностях представлен изолейцин, а вариант 25D представлен как у R5X4/X4-тропных штаммов, так и у большинства R5-тропных. Кроме того, не выявлены случаи 13H/P, не представлены замены 10R. Однако у 13,5 % R5-тропных штаммов и 26,67 % R5X4/X4-тропных штаммов показаны замены 10K. Замена 18R также представлена у 26,67 % R5X4/X4-тропных штаммов и только у 3,77 % R5-тропных. В то же время, учитывая, что в обследованной группе представлены пациенты, не принимавшие ранее антагонисты CCR5, замены в указанных положениях могут являться характерными для субсубтипа A6 естественными полиморфными вариантами, не связанными с устойчивостью к маравироку и подобным ему препаратам. Это согласуется с результатами M.E. Lewis *et al.*, согласно которым обследованные ими штаммы субсубтипа A6 содержали в V3-регионе несколько аминокислот, ранее описанных как связанные с устойчивостью к маравироку (11S, 20F, 25D, 26V) и, несмотря на это, фенотипически чувствительных к маравироку [24]. Дополнительным подтверждением предположения

может являться исследование, посвященное влиянию на тропизм ВИЧ не только V3-петли, но и вариабельных регионов V1, V2 и V4 [25].

Таким образом, выявление отдельных мутаций предсказанной аминокислотной последовательности V3-региона имеет больше фундаментально научное, чем прикладное, значение. Однако генотипическое определение вирусного тропизма вкпе с анамнестическими данными и анализом нуклеотидной последовательности более широкого региона гена *env* может способствовать прогностической оценке исхода терапии.

Полученные и проанализированные нуклеотидные последовательности C2-V3-C3 участка гена *env* 76 штаммов ВИЧ депонированы в международную базу данных GeneBank под номерами OM240730 – OM240805.

Полученные результаты подтверждают преимущественное изменение тропности ВИЧ с R5 на R5X4/X4 с течением времени у вирусов субтипа B среди пациентов с вирусологически неэффективной антиретровирусной терапией. Впервые показана значительно более низкая представленность R5X4/X4-тропных вариантов ВИЧ у длительное время инфицированных лиц с вирусом субсубтипа A6 по сравнению вирусом субтипа B в Архангельской области. Можно предположить, что динамика изменения тропности ВИЧ зависит от субтипа вируса.

Высокая частота встречаемости ряда мутаций, ранее описанных как предположительно связанные с устойчивостью к маравируку и подобным ему препаратам, может свидетельствовать о характерном для субтипа А6 естественном полиморфизме, не имеющем корреляции с резистентностью к антагонистам корцептора CCR5.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. UNAIDS data 2021. [Электронный ресурс]. URL: https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data (дата обращения 31.05.2022).
2. Rhee S.Y., Kassaye S.G., Jordan M.R., Kouamou V., Katzenstein D., Shafer R.W. Public availability of HIV-1 drug resistance sequence and treatment data: a systematic review. *Lancet Microbe*. 2022; 3(5):e392-e398. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00250-0.
3. Aiamkitsumrit B., Dampier W., Antell G., Rivera N., Martin-Garcia J., Pirrone V., Nonnemacher M.R., Wigdahl B. Bioinformatic analysis of HIV-1 entry and pathogenesis. *Curr. HIV Res.* 2014; 12(2):132–61. DOI: 10.2174/1570162x12666140526121746.
4. Riemenschneider M., Cashin K.Y., Budeus B., Sierra S., Shirvani-Dastgerdi E., Bayanolhagh S., Kaiser R., Gorry P.R., Heider D. Genotypic prediction of co-receptor tropism of HIV-1 subtypes A and C. *Sci. Rep.* 2016; 6:24883. DOI: 10.1038/srep24883.
5. Щемелев А.Н., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Зуева Е.Б., Валутите Д.Э., Семенова Д.А., Давыденко В.С., Тотолан А.А. Генетическое разнообразие и мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1 в Ленинградской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(1):28–37. DOI: 10.36233/0372-9311-216.
6. Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Поляков А.Н., Букин Е.К., Kaiser R., Luebke N., Kuevda D.A., Шипулин Г.А. Первый опыт применения стандартизированной генотипической методики определения тропизма ВИЧ. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 6:46–8.
7. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(7):1870–4. DOI: 10.1093/molbev/msw054.
8. Struck D., Lawyer G., Ternes A.-M., Schmit J.-C., Bercoff D.P. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42(18):e144. DOI: 10.1093/nar/gku739.
9. Seclén E., Garrido C., González M.M., González-Lahoz J., de Mendoza C., Soriano V., Poveda E. High sensitivity of specific genotypic tools for detection of X4 variants in antiretroviral-experienced patients suitable to be treated with CCR5 antagonists. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(7):1486–92. DOI: 10.1093/jac/dkq137.
10. Попова Е.С., Сорокина Т.А. Информационный бюллетень центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Государственного автономного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер». 2018. №1(38). [Электронный ресурс]. URL: http://www.kotlasgb.ru/for_patients/proflact/2017%20%D0%BE%D0%B4%20%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C.doc (дата обращения 04.06.2022).
11. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек; 2014. 288 с.
12. Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Чурина М.А., Валутите Д.Э., Семенов А.В. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019; 11(4):79–90. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90.
13. Martínez-Montesinos Y., Kouri-Cordellá V., Pérez-Santos L., Han R., Pintos-Saavedra Y., Alemán-Campos Y., Soto-Brito Y., Baños-Morales Y., Caturla-Fernández Y. Subtype-dependent co-receptor tropism in Cuban HIV-1-infected patients: implications for maraviroc treatment. *MEDICC Rev.* 2021; 23(3-4):29–36. DOI: 10.37757/MR2021.V23.N3.6.
14. Chen X., Wang Z.X., Pan X.M. HIV-1 tropism prediction by the XGboost and HMM methods. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):9997. DOI: 10.1038/s41598-019-46420-4.
15. Archer J., Braverman M.S., Taillon B.E., Desany B., James I., Harrigan P.R., Lewis M., Robertson D.L. Detection of low-fre-

quency pretherapy chemokine (CXC motif) receptor 4 (CXCR4)-using HIV-1 with ultra-deep pyrosequencing. *AIDS*. 2009; 23(10):1209–18. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283282b4399.

16. Brumme Z.L., Goodrich J., Mayer H.B., Brumme C.J., Henrick B.M., Wynhoven B., Asselin J.J., Cheung P.K., Hogg R.S., Montaner J.S., Harrigan P.R. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naïve individuals. *J. Infect. Dis.* 2005; 192(3):466–74. DOI: 10.1086/431519.

17. Schuitemaker H., Van't Wout A. B., Lusso P. Clinical significance of HIV-1 coreceptor usage. *J. Transl. Med.* 2011; 9 (Suppl 1):S5. DOI: 10.1186/1479-5876-9-S1-S5.

18. Nyamache A.K., Muigai A.W., Ng'ang'a Z., Khamadi S.A. Profile of HIV type 1 coreceptor tropism among Kenyan patients from 2009 to 2010. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2013; 29(8):1105–9. DOI: 10.1089/aid.2012.0284.

19. Esbjörnsson J., Månsson F., Martínez-Arias W., Vincic E., Biague A.J., da Silva Z.J., Fenyö E.M., Norrgren H., Medstrand P. Frequent CXCR4 tropism of HIV-1 subtype A and CRF02_AG during late-stage disease – indication of an evolving epidemic in West Africa. *Retrovirology*. 2010; 7:23. DOI: 10.1186/1742-4690-7-23.

20. Лебедев А.В., Нешумаев Д.А., Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Туманов А.С., Глушенко Н.В., Плотникова Ю.К., Пономарева О.А., Ярыгина Е.И., Бобкова М.Р. Сравнительный анализ генетических вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в Иркутской области в 1999 и 2012 гг. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(3):112–8. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-112-118.

21. Матиевская Н.В., Киреев Д.Е., Дмитрикова М.Ю., Токунова И.О., Кондратович И.А. Клинико-иммунологические и эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от тропизма ВИЧ-1. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015; 7(1):52–9.

22. Котова В.О., Балахонцева Л.А., Янович О.А., Липская Н.А., Ломанина Е.А., Герц А.Г., Давудова И.В., Кузьменко Е.В., Кожевников А.А., Троценко О.Е. Результаты исследования тропизма ВИЧ-1 у ВИЧ-инфицированных Дальневосточного федерального округа Российской Федерации. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2015; 28:61–6.

23. Васильев А.В., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Анализ распространенности мутаций устойчивости к препаратам-антагонистам корцептора CCR5 среди вариантов ВИЧ-1 в России. *Вопросы вирусологии*. 2011; 56(3):32–7.

24. Lewis M.E., Jubb B., Simpson P., Lopatukhin A., Kireev D., Bobkova M., Craig C., van der Ryst E., Westby M., Butler S.L. Highly prevalent Russian HIV-1 V3-loop sequence variants are susceptible to maraviroc. *Antivir. Chem. Chemother.* 2021; 29:20402066211025156. DOI: 10.1177/20402066211025156.

25. Kitawi R.C., Hunja C.W., Aman R., Ogutu B.R., Muigai A.W., Kokwaro G.O., Ochieng W. Partial HIV C2V3 envelope sequence analysis reveals association of coreceptor tropism, envelope glycosylation and viral genotypic variability among Kenyan patients on HAART. *Viol. J.* 2017; 14(1):29. DOI: 10.1186/s12985-017-0703-y.

References

1. UNAIDS data 2021. data (Cited 31 May 2022). [Internet]. Available from https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data.
2. Rhee S.Y., Kassaye S.G., Jordan M.R., Kouamou V., Katzenstein D., Shafer R.W. Public availability of HIV-1 drug resistance sequence and treatment data: a systematic review. *Lancet Microbe*. 2022; 3(5):e392-e398. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00250-0.
3. Aiamkitsumrit B., Dampier W., Antell G., Rivera N., Martin-Garcia J., Pirrone V., Nonnemacher M.R., Wigdahl B. Bioinformatic analysis of HIV-1 entry and pathogenesis. *Curr. HIV Res.* 2014; 12(2):132–61. DOI: 10.2174/1570162x12666140526121746.
4. Riemenschneider M., Cashin K.Y., Budeus B., Sierra S., Shirvani-Dastgerdi E., Bayanolhagh S., Kaiser R., Gorry P.R., Heider D. Genotypic prediction of co-receptor tropism of HIV-1 subtypes A and C. *Sci. Rep.* 2016; 6:24883. DOI: 10.1038/srep24883.
5. Shchemelev A.N., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Zueva E.B., Valutite D.E., Semenova D.A., Davыdenko V.S., Totolan A.A. [Genetic diversity and drug resistance mutations of HIV-1 in the Leningrad Region]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2022; 99(1):28–37. DOI: 10.36233/0372-9311-216.
6. Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Polyakov A.N., Bukin E.K., Kaiser R., Luebke N., Kuevda D.A., Shipulin G.A. [The first experience of using a standardized genotypic method for determining HIV tropism]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2013; 6:46–8.
7. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(7):1870–4. DOI: 10.1093/molbev/msw054.

8. Struck D., Lawyer G., Ternes A.-M., Schmit J.-C., Bercoff D.P. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42(18):e144. DOI: 10.1093/nar/gku739.
9. Seclén E., Garrido C., González M.M., González-Lahoz J., de Mendoza C., Soriano V., Poveda E. High sensitivity of specific genotypic tools for detection of X4 variants in antiretroviral-experienced patients suitable to be treated with CCR5 antagonists. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(7):1486–92. DOI: 10.1093/jac/dkq137.
10. Popova E.S., Sorokina T.A. [Information bulletin of the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the State Autonomous Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region “Arkhangelsk Clinical Dermatovenerological Dispensary”. Arkhangelsk]. 2018. No. 1(38). (Cited 04 Jun 2022). [Internet]. Available from: http://www.kotlasgb.ru/for_patients/pr_ofilact/2017%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%20%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C.doc.
11. Bobkova M.R. [Drug Resistance of HIV]. Moscow: Chelovek; 2014. 288 p.
12. Ostankova Yu.V., Shchemelev A.N., Zueva E.V., Churina M.A., Valutite D.E., Semenov A.V. [HIV molecular epidemiology and pharmaco-resistance in patients with antiretroviral therapy failure in Arkhangelsk Region]. *VICH Infektsiya i Immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]*. 2019; 11(4):79–90. DOI: 10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90.
13. Martínez-Montesinos Y., Kouri-Cordellá V., Pérez-Santos L., Han R., Pintos-Saavedra Y., Alemán-Campos Y., Soto-Brito Y., Baños-Morales Y., Caturra-Fernández Y. Subtype-dependent coreceptor tropism in Cuban HIV-1-infected patients: implications for maraviroc treatment. *MEDICC Rev.* 2021; 23(3-4):29–36. DOI: 10.37757/MR2021.V23.N3.6.
14. Chen X., Wang Z.X., Pan X.M. HIV-1 tropism prediction by the XGboost and HMM methods. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):9997. DOI: 10.1038/s41598-019-46420-4.
15. Archer J., Braverman M.S., Taillon B.E., Desany B., James I., Harrigan P.R., Lewis M., Robertson D.L. Detection of low-frequency pretherapy chemokine (CXC motif) receptor 4 (CXCR4)-using HIV-1 with ultra-deep pyrosequencing. *AIDS.* 2009; 23(10):1209–18. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32832b4399.
16. Brumme Z.L., Goodrich J., Mayer H.B., Brumme C.J., Henrick B.M., Wynhoven B., Asselin J.J., Cheung P.K., Hogg R.S., Montaner J.S., Harrigan P.R. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4-using HIV-1 in a large population of antiretroviral-naïve individuals. *J. Infect. Dis.* 2005; 192(3):466–74. DOI: 10.1086/431519.
17. Schuitemaker H., Van't Wout A. B., Lusso P. Clinical significance of HIV-1 coreceptor usage. *J. Transl. Med.* 2011; 9 (Suppl 1):S5. DOI: 10.1186/1479-5876-9-S1-S5.
18. Nyamache A.K., Muigai A.W.T., Ng'ang'a Z., Khamadi S.A. Profile of HIV type 1 coreceptor tropism among Kenyan patients from 2009 to 2010. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2013; 29(8):1105–9. DOI: 10.1089/aid.2012.0284.
19. Esbjörnsson J., Månsson F., Martínez-Arias W., Vincic E., Biague A.J., da Silva Z.J., Fenyö E.M., Norrgren H., Medstrand P. Frequent CXCR4 tropism of HIV-1 subtype A and CRF02_AG during late-stage disease – indication of an evolving epidemic in West Africa. *Retrovirology.* 2010; 7:23. DOI: 10.1186/1742-4690-7-23.
20. Lebedev A.V., Neshumayev D.A., Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Tumanov A.S., Glushchenko N.V., Plotnikova Yu.K., Ponomareva O.A., Yarygina E.I., Bobkova M.R. [Comparative analysis of genetic variants of the HIV-1 circulating in the Irkutsk Region in 1999 and 2012]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2016; 61(3):112–8. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-3-112-118.
21. Matievskaya N.V., Kireev D.E., Dmitriyukova M.Yu., Tokunova I.O., Kondratovich I.A. [Clinical, immunological and epidemiological features of HIV infection depending upon HIV-1 tropism]. *VICH Infektsiya i Immunosupressii [HIV Infection and Immunosuppressive Disorders]*. 2015; 7(1):52–9.
22. Kotova V.O., Balakhontseva L.A., Yanovich O.A., Lipskaya N.A., Lomakina E.A., Gerets A.G., Davudova I.V., Kuz'menko E.V., Kozhevnikov A.A., Trotsenko O.E. [Results of investigation of HIV-1 tropism in HIV-infected patients on the territory of Far Eastern Federal District]. *Dal'nevostochny Zhurnal Infektsionnoi Patologii [Far Eastern Journal of Infectious Pathology]*. 2015; (28):61–6.
23. Vasil'ev A.V., Kazennova E.V., Bobkova M.R. [Analysis of the prevalence of CCR5 co-receptor antagonist resistance mutations among HIV-1 variants in Russia]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2011; 56(3):32–7.
24. Lewis M.E., Jubb B., Simpson P., Lopatukhin A., Kireev D., Bobkova M., Craig C., van der Ryst E., Westby M., Butler S.L. Highly prevalent Russian HIV-1 V3-loop sequence variants are susceptible to maraviroc. *Antivir. Chem. Chemother.* 2021; 29:20402066211025156. DOI: 10.1177/20402066211025156.
25. Kitawi R.C., Hunja C.W., Aman R., Ogutu B.R., Muigai A.W., Kokwaro G.O., Ochieng W. Partial HIV C2V3 envelope sequence analysis reveals association of coreceptor tropism, envelope glycosylation and viral genotypic variability among Kenyan patients on HAART. *Virology.* 2017; 14(1):29. DOI: 10.1186/s12985-017-0703-y.

Authors:

Ostankova Yu.V., Davydenko V.S., Shchemelev A.N., Zueva E.B., Virolainen P.A., Totolyan Areg A. Saint-Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 14, Mira St., St. Petersburg, 197101, Russian Federation. E-mail: pasteur@pasteurorg.ru.

Об авторах:

Останкова Ю.В., Давыденко В.С., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Виrolainen П.А., Тотолян Арег А. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Российская Федерация, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14. E-mail: pasteur@pasteurorg.ru.