

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ  
ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
«РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
МИКРОБИОЛОГИИ И ПАРАЗИТОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФБУН «РостовНИИ микробиоло-  
гии и паразитологии» Роспотребнадзора,

Т.И. Твердохлебова

26.10.2016 г.



**ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К  
АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ ШТАММОВ ВИЧ,  
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ЮГЕ РОССИИ**

Информационно-методическое письмо

Ростов-на-Дону 2016

*«Информационное письмо: Генотипическая характеристика и резистентность к антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ, циркулирующих на Юге России», Ростов-на-Дону, 2016 г. 13 с.*

В информационном письме приведены данные анализа по распространённости основных известных субтипов ВИЧ-1 в различных регионах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, эпидрасследований случаев передачи ВИЧ-1, а также показана частота обнаружения резистентности к АРВП (антиретровирусным препаратам) у вновь выявленных больных с ВИЧ инфекцией. Использование данных материалов будет способствовать повышению эффективности проводимых рациональных мероприятий по лечению и профилактике ВИЧ-инфекции.

*Информационное письмо подготовлено сотрудниками ФБУН Ростов-НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, Южный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом.*

*Авторский коллектив:*

*Колпаков Д.С.,*

*Суладзе А. Г.,*

*Рындич А.А.,*

*Матузкова А.Н.,*

*Моргачева Я.В.*

## **Информационное письмо: Генотипическая характеристика и резистентность к антиретровирусным препаратам штаммов ВИЧ, циркулирующих на Юге России.**

По данным ЮНЭЙДС, в мире в 2015 году на 35% снизилось число новых ВИЧ-инфекций с 2000 года, на 42% сократилась смертность вследствие СПИДа со времён пикового уровня в 2004 году, на 58% снизилось число новых ВИЧ-инфекций среди детей с 2000 года и на 84% расширился доступ к антиретровирусному лечению по сравнению с 2010 годом.

В настоящее время значительно расширен доступ больных ВИЧ-инфекцией к антиретровирусной терапии, которая может рассматриваться в качестве одного из компонентов комбинированной профилактики. Раннее начало противовирусного лечения, вместе с другими подходами обеспечивает снижение вирусной нагрузки и минимизирует риск дальнейшей передачи ВИЧ-инфекции. Полученные в последние годы убедительные доказательства влияния раннего выявления больных и своевременной эффективной антиретровирусной терапии на снижение активности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции повышают актуальность проблемы обеспечения всеобщего доступа пациентов услугам в области профилактики, диагностики и лечения этого заболевания.

Благодаря повышению доступности новых биоинформационных методов (филогенетический анализ, методы молекулярной эволюции), в последние годы стало возможным использовать определение генетических характеристик ВИЧ-1 для идентификации эпидемиологических сетей различного уровня, в том числе – для расшифровки отдельных очагов с вероятной внутрибольничной передачей вируса.

Таким образом, важнейшим компонентом эпидемиологического надзора за распространением ВИЧ-инфекции в настоящее время является молекулярно-эпидемиологический мониторинг биологических свойств возбудителя, включающий как слежение за формированием и циркуляцией резистентных форм ВИЧ, так и анализ территориальной специфики распространения различных генетических вариантов вируса (в том числе новых рекомбинантных форм) в конкретных очагах, группах риска и т.д.

Определение резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам позволяет у конкретного больного провести коррекцию лечебных мероприятий, а в рамках осуществления эпиднадзора – получить информацию о динамике субтипového состава циркулирующих штаммов ВИЧ и распространенно-

сти его резистентных форм. При этом учет регионального фактора является необходимым условием для адекватной оценки постоянно меняющейся ситуации, а также для создания регионально адаптированной системы мер противодействия эпидемии.

Для повышения эффективности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и оптимизации эпиднадзора за эпидемией ВИЧ/СПИДа на территории ЮФО и СКФО в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации № 5958-РХ от 6 августа 2007 г. «О проведении надзора за циркуляцией генетических вариантов вируса иммунодефицита человека, включая циркуляцию штаммов, резистентных к антиретровирусным препаратам» и рекомендациями № 5956-РХ от 6 августа 2007 г. «Определение чувствительности ВИЧ к лекарственным препаратам» специалистами ЮОЦПБ в 2009-2015 г.г. были проведены исследования по определению частоты формирования мутаций резистентности к антиретровирусным препаратам (далее – АРВП) у больных с неэффективностью противовирусной терапии 1-ой линии, частоты передачи лекарственноустойчивых штаммов ВИЧ, а также встречаемости различных генетических вариантов ВИЧ на территории субъектов Российской Федерации Южного и Северо-Кавказского федеральных округов.

Исследования по определению последовательности гена *pol* ВИЧ-1 (включая участки протеазы и обратной транскриптазы) проводили методом секвенирования по Сенгеру с использованием наборов «ViroSeq» (ViroSeq HIV-1 Genotyping System, Abbott) и «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (Интерлабсервис, Россия) на секвенаторах ABI PRISM 3100 Avant и ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США).

Идентификацию мутаций резистентности и виртуальное фенотипирование ВИЧ-1 выполняли с использованием on-line сервиса базы данных Стенфордского университета [6]. Для определения частоты передачи мутаций резистентности использовали модуль «CPR» базы данных Стенфордского университета. Определение субтипа ВИЧ-1 проводили с применением программ «Comet HIV-1 v 1.0» [3] и «REGA HIV-1 Subtyping Tool v 2.0» [5].

Филогенетический анализ выполняли с помощью программы «Mega v 6.1», путем построения филогенетических деревьев методом ближайших соседей [7]. Нуклеотидные дистанции рассчитывали по методу Кимуры. В качестве референс-последовательностей использовали ранее охарактеризованные последовательности субтипов и групп ВИЧ-1 из международной базы данных (GenBank). Достоверность различий генетических характеристик штаммов

ВИЧ 1 определяли методом бутстрэп-анализа при 500 повторениях. Поиск ближайших гомологов ВИЧ проводили с помощью online-программы Blast [9].

С целью определения частоты формирования мутаций резистентности ВИЧ-1 к АРВП у больных с неэффективностью противовирусной терапии 1-ой линии были исследованы образцы крови от 320 больных ВИЧ-инфекцией из 13 субъектов РФ ЮФО и СКФО, у которых на момент обследования в 2010 - 2015 г.г. была зарегистрирована вирусологическая неудача АРВТ и имелись показания к замене ранее применявшихся препаратов. Забор крови проводился на фоне приема препаратов или не позже 3-х недель от прерывания терапии. В зависимости от применявшейся схемы больные были распределены на 2 группы: к первой группе применялась схема - 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (далее – НИОТ) + 1 нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (далее – ННИОТ) (209 чел., продолжительность приема АРВП от 5 до 26 мес.), ко второй группе применялась схема - 2 НИОТ + ингибитор протеазы, бустированный Ритонавиром (далее - ИП/RTV) (111 чел., продолжительность приема АРВП от 6 до 30 мес.).

Из 320 исследованных проб наличие мутаций устойчивости к АРВП в гене *pol* ВИЧ-1 или их сочетаний выявлены в 245 случаях (76,6%).

Частоты встречаемости основных мутаций резистентности, выявленных в ходе исследований, приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Частота встречаемости основных мутаций резистентности ВИЧ-1 (ген *pol*) к АРВП**

**у больных с неудачей антиретровирусной терапии 1 линии (%)**

Мутации резистентности		Группа больных	
		2НИОТ + ННИОТ	2НИОТ+ ИП/RTV
Мутации устойчивости к НИОТ*	M184V	35,1%	51,0%
	M41L	9,2%	-
	T215Y	9,2%	17,7%
	D67N	-	17,7%
Мутации устойчивости к ННИОТ*	K103N	37%	9,1%
	K101Q	22,6%	9,1%
	G190A	15,1%	-
	V108I	9,2%	-
	P225H	9,2%	-
	V179E	9,2%	16,7%

	Y181C	9,2%	-
<b>Мутации устойчивости к ИП*</b>	L90M	-	16,7%
	M46I	-	26,0%
	V82S	-	34,7%
	I54V	-	17,3%
	L10I	5,3%	26,1%
	V11I	5,7%	-
	A71T	-	16,8%
<b>Комбинации мутаций, обуславливающие перекрестную устойчивость к НИОТ</b>		9,0%	9,0%
<b>Комбинации мутаций, обуславливающие перекрестную устойчивость к ННИОТ</b>		15,0%	-
<b>Комбинации мутаций, обуславливающие перекрестную устойчивость к ИП</b>		-	26,0%

- \* **НИОТ** – Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
**ННИОТ** – Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
**ИП** – Ингибиторы протеазы

Полученные данные свидетельствуют о том, что у значительной части пациентов с вирусологической неудачей антиретровирусной терапии 1 линии выявляются лекарственноустойчивые формы ВИЧ, в том числе обладающие перекрестной устойчивостью к нескольким классам применявшихся АРВП. П.

С целью выявления циркуляции в ЮФО и СКФО передающихся лекарственноустойчивых форм ВИЧ-1 в период с 2012 по 2015 г.г. было исследовано 57 образцов плазмы, полученных не позднее 1 года после инфицирования от пациентов с подтвержденной сероконверсией, не получавших антиретровирусной терапии, из 8 субъектов Российской Федерации Южного и Северо-Кавказского федеральных округов (Краснодарский, Ставропольский края, Ростовская, Астраханская области, Кабардино-Балкарская Республика, Республики Чечня, Ингушетия и Калмыкия).

Анализ полученных данных показал, что из 57 исследованных образцов в одном была обнаружена мутация гена *pol* в участке протеазы - V82S, и в участке обратной транскриптазы - K101KQ, которая обуславливает устойчивость ВИЧ-1 к ННИОТ, в другом были обнаружены мутации гена *pol* в участке обратной транскриптазы - M184V, которая обуславливает устойчивость

ВИЧ-1 к НИОТ и G190A которая обуславливает устойчивость ВИЧ-1 к ННИОТ. Указанная мутация была зарегистрирована при исследовании штаммов ВИЧ, полученных от пациентов из Ростова и Краснодар, которые инфицировались гетеросексуальным путём.

Таким образом, частота передающихся мутаций резистентности ВИЧ-1 к антиретровирусным препаратам в 2012-2015 годах составила 3,5%. (таблица 2).

**Таблица 2.**

**Результаты определения частоты встречаемости передающихся мутаций резистентности ВИЧ-1 на территории ЮФО и СКФО за период с 2012 по 2015 гг.**

<b>Параметр</b>	<b>Количество проанализированных последовательностей</b>	<b>Количество последовательно-стей, содержащих мутации устойчивости</b>	<b>Частота передачи мутаций резистентности (%)</b>
<b>Мутации устойчивости к НИОТ</b>	<b>57</b>	<b>1</b>	<b>1,75</b>
<b>Мутации устойчивости к ННИОТ</b>	<b>57</b>	<b>2</b>	<b>3,5</b>
<b>Мутации устойчивости к ИП</b>	<b>57</b>	<b>1</b>	<b>1,75</b>

Необходимо отметить, что в период с 2010 по 2012 г.г. при проведении аналогичных выборочных исследований в ЮОЦПБ был выявлен всего 1 случай передачи резистентных форм ВИЧ.

Представленные данные свидетельствуют об увеличении вероятности формирования и распространения лекарственноустойчивых форм ВИЧ в различных субъектах Российской Федерации ЮФО и СКФО и указывает на недостаточный уровень охвата недавно инфицированных пациентов обследованием с целью раннего выявления передачи лекарственноустойчивых форм ВИЧ.

Изучение многолетней динамики субтипологического состава штаммов ВИЧ-1, распространяющихся в ЮФО и СКФО, показало, что на фоне продолжающегося преобладания субтипа А (вариант IDU-A1) на Юге России в последние годы выявляется все больше новых генетических форм вируса (субтип В, субтип G, субтип С, рекомбинантные формы CRF03\_AB, CRF02\_AG, CRF02\_AG/A, A/B), которые ранее получили распространение в других реги-

онах России и странах ближнего и дальнего зарубежья (Калининград, Москва, Сибирь, Украина, страны Средней Азии, Африки, Бразилии и пр.) (таблица 3).

	<b>A1</b>	<b>G</b>	<b>B</b>	<b>CRF02_AG</b>	<b>CRF01_AE</b>	<b>CRF03_AB</b>	<b>02_AG, B</b>	<b>C</b>	<b>A,B</b>
<b>1988 -1996</b>	<b>14</b>	<b>36</b>							
<b>1997</b>	<b>4</b>								
<b>1998</b>	<b>3</b>								
<b>1999</b>	<b>23</b>			<b>1</b>					
<b>2000</b>	<b>5</b>								
<b>2001</b>	<b>17</b>		<b>1</b>						
<b>2002</b>	<b>3</b>								
<b>2003</b>	<b>14</b>		<b>2</b>						
<b>2004</b>	<b>11</b>		<b>1</b>						
<b>2005</b>	<b>16</b>		<b>2</b>	<b>2</b>					
<b>2006</b>	<b>9</b>								
<b>2007</b>	<b>11</b>		<b>2</b>	<b>2</b>					
<b>2008</b>	<b>20</b>		<b>2</b>	<b>4</b>					
<b>2009</b>	<b>13</b>			<b>2</b>	<b>1</b>				
<b>2010</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>1</b>			
<b>2011</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>					
<b>2012</b>	<b>17</b>								
<b>2013</b>	<b>13</b>	<b>2</b>		<b>4</b>					
<b>2014</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>4</b>	<b>4</b>		<b>1</b>			
<b>2015</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>1</b>				
<b>2016</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>4</b>			<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Таблица 3. Число случаев выявления субтипов ВИЧ-1 у пациентов в ЮФО и СКФО за период с 1988 по 2016 г.г.

Важно отметить, что инфицирование ВИЧ-1 субтипа А наблюдалось не только при инъекционном употреблении наркотиков, но и при незащищенных гетеросексуальных контактах, при рождении детей от ВИЧ-позитивных матерей, в нозокомиальных очагах, при этом не было выявлено ни одного случая заражения субтипом А ВИЧ-1 среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ)

Вместе с тем, субтип В ВИЧ-1 был выявлен не только среди мужчин, имеющих секс с мужчинами, но также и женщин Ростовской области и Краснодарского края. Эти данные указывают на то, что вопреки характерной особенности российских вариантов ВИЧ-1 субтипа В распространяться только при гомосексуальных контактах, этот субтип вируса стал распространяться и гетеросексуальным путём.

Важным моментом проведенных исследований явилось использование молекулярно-генетического анализа при эпидемиологическом расследовании 6 случаев с подозрением на внутрибольничное инфицирование ВИЧ-инфекцией в ЮФО и СКФО. При типировании штаммов ВИЧ, выделенных от больных из предполагаемых нозокомиальных очагов и пациентов контрольных групп у всех обследованных выявлен один и тот же субтип ВИЧ-1 IDU-



A1. Однако определение генетических свойств исследуемых вариантов ВИЧ выявило внутрисубтиповые различия генома ВИЧ, которые заключались в наименьшей генетической дистанции между вариантами ВИЧ от предполагаемых источников и реципиентов внутри каждого из обследованных очагов в отличие от контрольной группы.

В 11 исследованных образцах был выделен ВИЧ-1 субтипа G. 9 из 11 указанных вариантов были обнаружены у лиц, инфицированных ранее в нозокомиальных очагах, сформировавшихся в 1988 и 1989 годах [11, 12]. Несмотря на большое количество больных, инфицированных вирусом субтипа G, циркуляция данного генетического варианта ВИЧ-1 была в тот период локализована. Благодаря своевременным, эффективным противоэпидемическим мероприятиям дальнейшее распространение субтипа G ВИЧ-1 в России было остановлено.

Вместе с тем, в последние годы на Юге России выявлены 2 новых случая инфицирования ВИЧ-1 субтипа G. В одном случае вариант вируса, выделенный в 2013 г. от пациента из Кабардино-Балкарии, характеризовался наибольшим генетическим сходством с вариантами ВИЧ-1, выделенными от пациентов из нозокомиальных очагов 1988-1989 г.г., что подтвердило эпидемиологическую версию ее заражения через незащищенные гетеросексуальные контакты с пациентом из указанного очага, не получавшим противовирусного лечения.

Результаты филогенетического анализа другого случая свидетельствуют об инфицировании пациента из Калмыкии в 2014 г. вариантом ВИЧ-1 субтипа G, наиболее близким к африканским штаммам, распространившимся в конце прошлого века в Португалии и Камеруне.

Таким образом, полученные данные указывают на возможность дальнейшего распространения ВИЧ-1 субтипа G гетеросексуальным путем от достигших половой зрелости пациентов из нозокомиальных очагов 1988-1989 г.г. в условиях недостаточно эффективной антиретровирусной терапии, а также на вероятность заносов указанного субтипа вируса на фоне усиления миграционных процессов и широкого распространения сексуальных практик, опасных в плане заражения ВИЧ.

В 2015 году на Юге России, а в частности, в Краснодарском крае, был выявлен новый случай инфицирования ВИЧ-1 субтипа C, который предпочтительно доминирует в странах Африки, в Индии и в Китае. Есть данные о том, что субтип C начинает появляться на Дальнем Востоке. Однако, при анализе данного штамма среди близкородственных вариантов ВИЧ-1, депонированных в международной базе данных (GenBank), и последующем филогенетическом

анализе было выявлено, что данный штамм обладает максимальным генетическим сходством с вариантами ВИЧ-1, распространившимися с 1998 по 2015 гг. в Бразилии (рис. 1). Заражение скорее всего произошло через незащищенные гетеросексуальные контакты. При исследовании этого штамма ВИЧ-1 на наличие мутаций устойчивости к АРВТ, мутаций ко всем трём группам препаратов обнаружено не было. (Рисунок 1)

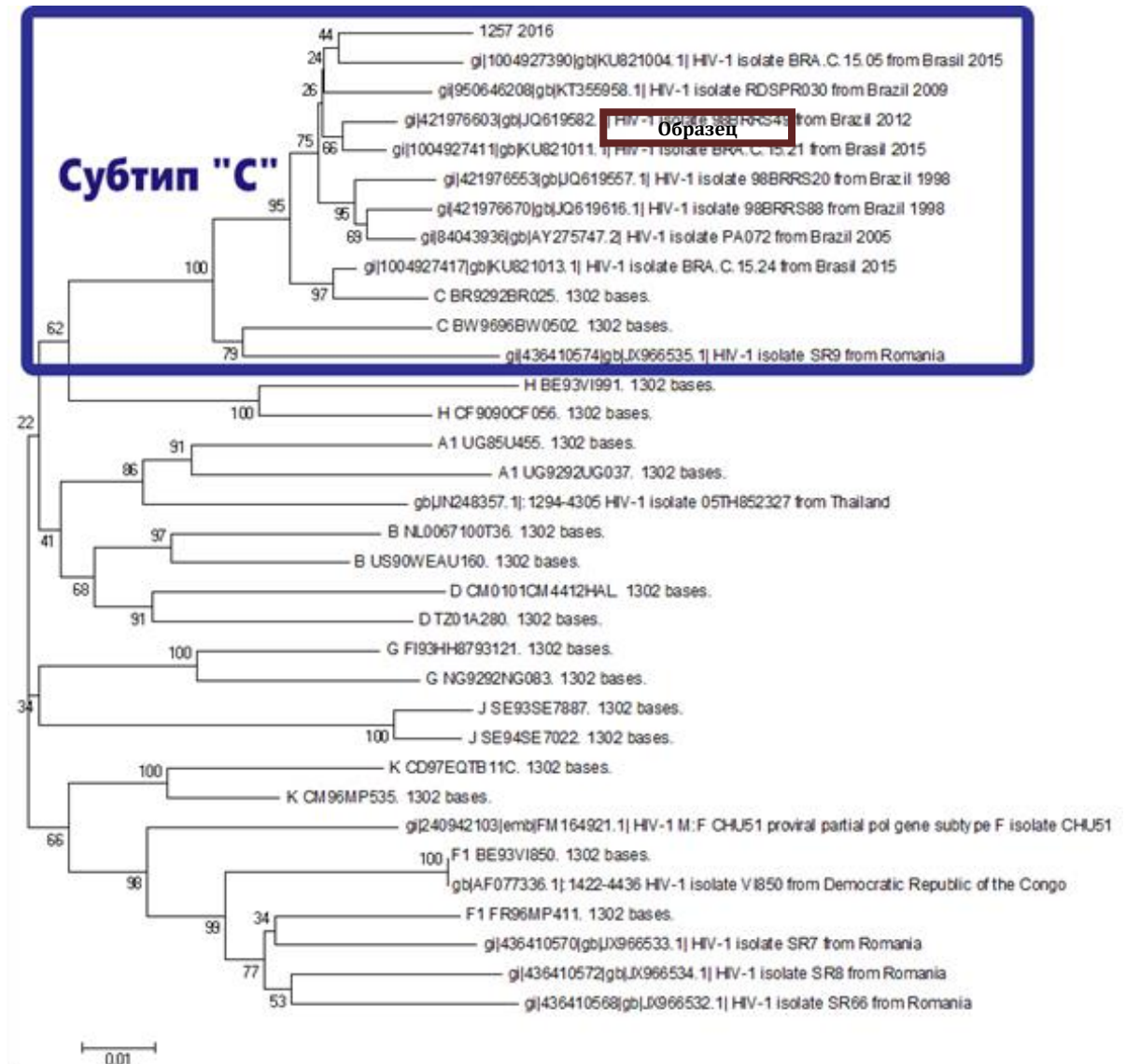


Рисунок 1. Результаты филогенетического анализа области гена pol вариантов ВИЧ-1 субтипа С

### Выводы и предложения:

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что использование методов секвенирования и филогенетического анализа играет важную роль в обеспечении получения дополнительной информации для обоснования эпидемиологических гипотез при расследовании отдельных очагов, что особенно важно при подозрении на заражение в результате некачественного оказания меди-

цинской помощи и при передаче ВИЧ-инфекции вертикальным путём, а также данные методы помогают в идентификации эпидемиологических сетей различного уровня. Данное направление работы по молекулярно-генетической характеристике штаммов ВИЧ будет продолжено в 2017 году.

Проведённые исследования показывают, что продолжается формирование и распространение резистентных форм ВИЧ, что говорит о вирусологической неэффективности АРВТ. Этому способствует рост числа больных ВИЧ-инфекцией в ЮФО и СКФО, длительно получающих и допускающих перерывы в антиретровирусной терапии. Реализация указанных процессов в некоторых субъектах РФ ЮФО и СКФО подтверждается результатами исследований по выявлению первичной резистентности, проведенных специалистами ФНМЦ и ЮОЦПБ на территории ЮФО и СКФО в 2006-2015 гг.

Учитывая, что в исследованную выборку было включено ограниченное количество образцов от недавно инфицированных лиц, проживающих только в 9 субъектах Российской Федерации ЮФО и СКФО из 13, представляется актуальным, начиная с 2017 г. расширить исследования по оценке уровня распространенности первичной резистентности и характера мутаций к АРВ препаратам среди людей, недавно инфицированных ВИЧ в субъектах Российской Федерации на Юге России.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [13, 14] для решения этой задачи необходимо организовать заготовку и направление в ЮОЦПБ со СПИДом биологического материала от больных ВИЧ-инфекцией, не имевших опыта получения АРВ препаратов, зараженные которых произошло в течение последних 0,5-1,5 года.

Для удобства создания выборки рекомендуется включать образцы от:

- вновь выявляемых больных ВИЧ-инфекцией молодых первобеременных женщин;
- «сероконвертеров» – впервые выявленных больных, имевших предыдущий отрицательный или неопределенный результат исследования проб крови на наличие антител к ВИЧ в реакции иммунного блоттинга.

Для получения репрезентативного показателя для Южного и Северо-Кавказского федеральных округов России с учетом отбраковки части образцов на этапе доставки и определения нуклеотидной последовательности следует ежегодно собирать взвешенное количество - по 50-70 образцов пропорционально численности населения, проживающего в субъектах РФ рассматриваемого региона.

Указанные пробы будут параллельно использованы для характеристики типовой и субтиповой структуры штаммов ВИЧ, циркулировавших в регионе в анализируемый год.

Успех мероприятий по профилактике формирования резистентных к АРВ препаратам штаммов ВИЧ во многом зависит от эффективности схем терапии первой линии. В ЛПО, на базе которых организовано лечение и мониторинг его эффективности, на Юге России проводились, в основном, исследования по определению частоты формирования мутаций резистентности к антиретровирусным препаратам у больных с неэффективностью противовирусной терапии 1-ой линии. Вместе с тем, согласно рекомендациям ВОЗ [13, 14], необходимо организовать слежение за частотой возникновения резистентности и характером мутаций у пациентов, из когорт начавших АРВ терапию первой линии. Важным условием для включения больных в данное исследование должен стать признак отсутствия изменений схемы терапии или прерывания терапии в течение всего периода наблюдения. При этом материал для исследования у рассматриваемой группы должен забираться на момент начала АРТ, через 12-15, 24 и 36 месяцев после начала АРТ. При этом мониторинг больных должен быть налажен среди детей в возрасте до 18 мес., взрослых мужчин и женщин. Изучаемые группы в одном ЛПО должны составлять 30-70 пациентов.

### **Литература:**

1. Peeters M, Sharp PM (2000) Genetic diversity of HIV-1: the moving target. *Aids*, 14(Suppl 3):S129-140
2. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S (2006) Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS*, 20:W13-23
3. Comet (COntext-based Modeling for Expeditious Typing) - ресурс для осуществления субтипирования ВИЧ и ВГС, доступен по адресу: <http://comet.retrovirology.lu>
4. Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВП, доступна по адресу <http://hivresist.pcr.ru/>
5. REGA HIV-1 Subtyping Tool v 2.0 - on-line сервис базы данных Стенфордского университета для осуществления субтипирования ВИЧ и ВГС, доступен по адресу: <http://sierra2.stanford.edu/sierra/servlet/JSierra?action=sequenceInput>

6. Stanford University HIV Drug Resistance Database - База данных лекарственной устойчивости ВИЧ Стэнфордского университета, доступна по адресу: <http://hivdb.stanford.edu>
7. Tamura K., Dudley J., Nei M., Kumar S. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0. Mol. Biol. Evol. 2007, 24: 1596-1599.
8. База данных нуклеотидных последовательностей ВИЧ, созданная на базе национальной лаборатории Лос-Аламос, США, доступна по адресу: <http://hiv.lanl.gov>
9. Всемирная база данных нуклеотидных последовательностей (GenBank), доступна по адресу: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>
10. Н.Н. Ладная и Е.Н. Самохина. Материалы совещания «Эпиднадзор за ВИЧ-инфекцией и оценка влияния АРВТ на эпидситуацию по ВИЧ-инфекции в России. Совершенствование эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией», Суздаль, 2009 г.
11. Bobkov A., Cheingson-Popov R., Garaev M. et. al., Identification of an env G subtype and heterogeneity of HIV-1 strains in the Russian Federation and Belarus. AIDS. 1994. 8: 1649-1655.
12. Mintz M., Boland M., O'Hara MJ. Et al. Pediatric HIV infection in Elista<Russia.: Interventional strategies Am J Public Health. 1995. 85: 586-588.
13. UNAIDS: AIDS by the numbers 2015, - 12 стр.
14. World Health Organization global strategy for the surveillance and monitoring of HIV drug resistance: an update. World Health Organization 2012, ISBN 978 92 4 150476 8, 24 p.