

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ ВИЧ-1 У ПАЦИЕНТОВ НА ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ

Рахимова В.Ш.¹, Казакова Е.И.², Бригида К.С.², Ибадуллаева Н.С.²,
Эгамова И.Н.²

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,

²Научно-исследовательский институт вирусологии республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

XULOSA

Ushbu maqolada terapiyaning ikkinchi qatoridagi bemorlarda OIV mutatsiyasini o'rganish natijalari keltirilgan. M184V/I, K65R, T215Y/F, L210W kabi NIOTga chidamlilik bilan bog'liq asosiy mutatsiyalar aniqlangan bo'lib, ular lamivudin, tenofovir va zidovudinni o'z ichiga olgan dori vositalarining samaradorligini pasaytiradi. Shuningdek, K103N, Y181C, G190A, E138K ni o'z ichiga olgan NIOT ga chidamlilik bilan bog'liq mutatsiyalar aniqlandi, bu esa efavirenz, nevirapin va rilpivirinning samaradorligini pasayishiga olib keladi. Bundan tashqari, IPga chidamlilikka ta'sir qiluvchi M36I, I54V, L90M, V82A/F/T kabi mutatsiyalar qayd etilgan bo'lib, bu lopinavir, darunavir va atazanavirning samaradorligini pasaytiradi. Tadqiqot natijalari OIV bilan kasallangan bemorlar uchun terapevtik sxemalarni tanlashda dori-darmonlarga chidamlilikni monitoring qilish muhimligini hisobga oladi.

Kalit so'zlar: OIV, ARV preparatlariga mutatsiyalar, NIOT guruhi, NNIOT guruhi, IP guruhi.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжает оставаться одной из главных угроз для здоровья. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к концу 2022 года в мире насчитывалось около 39 миллионов человек, живущих с ВИЧ, из которых 29,8 миллионов получают антиретровирусную терапию (АРВТ).

На сегодняшний день не существует терапии для полного излечения от ВИЧ-инфекции. Тем не менее, благодаря расширению доступа к эффективным методам профилактики, диагностики, лечения и ухода, ВИЧ-инфекция стала контролируемым хроническим заболеванием, и люди, живущие с ВИЧ, могут вести долгую и полноценную жизнь.

ВОЗ, Глобальный фонд и ЮНЭЙДС разработали действенные стратегии борьбы с ВИЧ, направленные на сдерживание эпидемии к 2030 году. В рамках этих инициатив 95% людей, живущих с ВИЧ, должны знать свой статус, 95% из них должны получить АРВТ, а 95% тех, кто проходит лечение, должны прекратить вирусную супрессию. Это значительно улучшит их здоровье и снизит риск дальнейшей передачи ВИЧ. Узбекистан также придерживается данной гло-

SUMMARY

This article presents the results of a study of HIV mutations in patients on second line therapy. Key mutations associated with NRTI resistance have been identified, such as M184V/I, K65R, T215Y/F, L210W, which reduce the effectiveness of drugs including lamivudine, tenofovir and zidovudine. Mutations associated with NNRTI resistance have also been found, including K103N, Y181C, G190A, E138K, which reduce the effectiveness of efavirenz, nevirapine and rilpivirine. In addition, mutations affecting resistance to PIs, such as M36I, I54V, L90M, V82A/F/T, have been recorded, which reduces the effectiveness of lopinavir, darunavir and atazanavir. The study results take into account the importance of monitoring drug resistance when choosing therapeutic regimens for patients with HIV.

Keywords: HIV, mutations to ARV drugs, NRTI group, NNRTI group, PI group.

бальной стратегии.

Одной из серьезных проблем в сфере терапии ВИЧ остается развитие лекарственной устойчивости вируса. С ростом применения АРВТ увеличивается и число случаев лекарственной устойчивости, что требует тщательного мониторинга и своевременной корректировки лечения.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние годы, широкое применение АРВТ позволило существенно снизить уровень смертности и улучшить качество жизни миллионов людей, живущих с ВИЧ [6,8].

ВИЧ, обладая высокой скоростью репликации и отсутствием механизмов исправления ошибок при размножении, способен формировать множество генетических вариантов, что приводит к появлению устойчивых штаммов. Главной причиной развития резистентности является недостаточная приверженность пациентов к терапии. Это приводит к неполной супрессии вируса и возникновению его устойчивых форм, что снижает эффективность существующих схем лечения [1,2,3,10]

С момента появления первых данных об устой-

чивости ВИЧ к азидотимидину в 1989 году зафиксированы случаи резистентности ко всем классам антиретровирусных препаратов, включая нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, а также ингибиторы протеазы и ингибиторы слияния.

Согласно отчетам ВОЗ [9,14,15]:

- В странах с низким и средним уровнем дохода от 10 до 20% людей, начинающих терапию, инфицированы ВИЧ-штаммами, уже имеющими устойчивость к препаратам первого ряда.
- Среди пациентов, у которых отмечается замена схем терапии, уровень лекарственной устойчивости достигает 50% и выше.
- В некоторых регионах Африки, Латинской Америки и Азии зафиксированы случаи резистентности более чем к одной группе препаратов, что ограничивает выбор эффективных схем лечения.

В связи с этим, особое внимание уделяется совершенствованию методов диагностики резистентных штаммов, изучению механизмов мутаций и созданию обновляемых баз данных, позволяющих эффективно выявлять лекарственную устойчивость вируса [7,8,16,17].

Наличие резистентных штаммов, особенно устойчивых к нескольким группам препаратов, усложняет выбор оптимальной схемы лечения. Дополнительные трудности создают возможные лекарственные взаимодействия, которые могут снижать концентрацию препаратов в крови или вызывать побочные эффекты. Если не контролировать развитие лекарственной устойчивости ВИЧ, это может поставить под угрозу эффективность АРВТ, привести к увеличению числа новых случаев инфицирования, а также повысить уровень заболеваемости и смертности, связанных с ВИЧ [4,5,11,].

На сегодняшний день среди ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, особую группу составляют пациенты, получающие вторую линию лечения, которая назначается при неэффективности первой линии. Основной причиной перехода является развитие лекарственной устойчивости ВИЧ к препаратам первой линии, что сопровождается увеличением вирусной нагрузки и снижением уровня CD4-клеток. При этом у данной категории пациентов наиболее часто выявляются множественные мутации вируса.

ВОЗ рекомендует регулярно проводить мониторинг лекарственной устойчивости ВИЧ, чтобы своевременно адаптировать схемы лечения и добиваться оптимальных результатов на уровне отдельных пациентов и всего контингента. В настоящее время реализуются комплексные меры, направленные на профилактику, мониторинг и адекватное реагирование на лекарственную устойчивость ВИЧ, что играет ключевую роль в достижении глобальных целей по контролю эпидемии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить частоту встречаемости мутаций лекарственной устойчивости (ЛУ) у ВИЧ пациентов на второй линии терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено с 2017 по 2022 гг. в НИИ вирусологии МЗ РУз в рамках проекта РЕЗЕДА – 2 (2019-2020) «Использование методов молекулярной эпидемиологии с целью надзора за ВИЧ-инфекцией и противодействия ее распространению и развитию».

Для достижения цели было осуществлено клиничко-лабораторное обследование 433 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет. Средний возраст пациентов составил $44,21 \pm 11,13$ года. Женщин было 230(53,2%), мужчин – 203(46,8%).

Средний стаж заболевания составил $10,92 \pm 3,67$, с диапазоном от 4 до 22 лет. При этом длительность заболевания менее 10 лет диагностирована у 51,3% пациентов, от 10 до 15 лет – у 27,5% и свыше 15 лет – у 21,2% пациентов.

У всех пациентов проводилась оценка уровня вирусной нагрузки. Данный показатель играет ключевую роль в мониторинге эффективности лечения, так как позволяет определить степень подавления вируса в организме пациента. Для измерения вирусной нагрузки использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который является одним из наиболее точных и чувствительных способов количественного определения РНК ВИЧ в плазме крови.

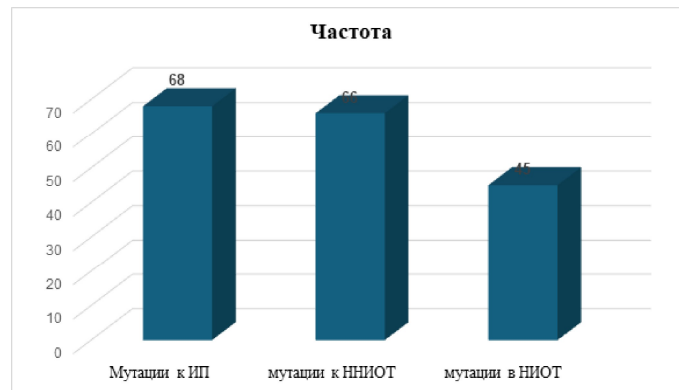
Результаты исследования показали, что у 95(21%) пациентов выявлен положительный по вирусной нагрузке результат. Далее, для изучения характера и распространенности мутаций резистентности ВИЧ, методом генотипирования был проведен идентификационный анализ мутаций, ассоциированных с резистентностью к антиретровирусным препаратам (АРВП).

В ходе исследований, у ВИЧ инфицированных пациентов, на второй линии терапии были выявлены различные мутации, данные о которых мы сравнивали с базой данных лекарственной устойчивости ВИЧ Стэнфордского университета [7]. Эта база является ресурсом для изучения мутаций ВИЧ и их устойчивости к антиретровирусным препаратам. Она предоставляет подробную информацию о мутациях вируса и границах резистентности к различным классам препаратов. В базе также представлены данные о терапевтических схемах, которые могут быть эффективны при наличии тех или иных мутаций.

Были проанализированы мутации, ассоциированные с резистентностью к различным классам антиретровирусных препаратов (АРВП), включая ингибиторы протеазы (ИП), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии.

Результаты анализа показали, что наиболее часто выявлялись мутации резистентности к ингибиторам протеазы (ИП), которые были обнаружены у 68(71,6%) пациентов. Чуть менее распространены мутации резистентности к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), обнаруженные у 66(69,6%) пациентов и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) у

45(47,4%) пациентов. Мутации к ННИОТ заняли второе место по частоте встречаемости. Этот факт может быть связан с применением препаратов данного класса в терапии первой линии, которые проводят отбор резистентных штаммов. Мутации к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) проявлялись реже (рис.).



Частота встречаемости мутаций к различным группам препаратов.

В рамках исследования был проведен детальный анализ мутаций, обуславливающих развитие лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП) у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии. Результаты исследо-

вания продемонстрировали наличие ряда мутаций, которые обладают клинической значимостью и могут ограничивать эффективность отдельных классов АРВП. Детальная информация о частоте выявленных мутаций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости основных мутаций ЛУ ВИЧ у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии

Мутация	Частота (n -95)	Описание и клиническое значение HIVdb Program: Mutations Analysis - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB)
M36I	65	Наиболее частая мутация. Связана с изменениями в гене протеазы, которые снижают эффективность ингибиторов протеазы (ИП).
K122E	63	Влияет на обратную транскриптазу, снижая эффективность нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ).
I13V	57	Одна из ключевых мутаций в группе протеазных, ассоциируется с умеренной устойчивостью к ИП.
G16E	57	Часто встречается с I13V. Связана с изменениями в активности вирусной протеазы.
D177E	57	Мутация обратной транскриптазы. Может изменять активность фермента, влияя на терапевтический эффект.
R41K	53	Изменяет взаимодействие ингибиторов с ферментами вируса, что снижает чувствительность к терапии.
H69K	52	Часто встречается в комбинациях, влияет на устойчивость к ингибиторам протеазы.
K20I	51	Незначительная мутация, часто сочетается с другими для усиления резистентности.
E248D	50	Связана с устойчивостью к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ).

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) являются основным компонентом комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ) и играют ключевую роль в подавлении репликации ВИЧ. Их широкое применение в схемах первого и второго ряда терапии обусловлено высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Основные

препараты класса НИОТ: Зидовудин, Ламивудин (ЗТС), Эмтрицитабин (FTC), Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF), Тенофовир алафенамид (TAF), Абакавир (ABC), Диданозин (DDI).

Однако одной из наиболее значимых проблем в лечении ВИЧ-инфекции остается развитие лекарственной устойчивости вируса к данной группе пре-

паратов, что может приводить к снижению эффективности терапии, прогрессированию заболевания и увеличению риска передачи резистентных штаммов.

Формирование мутаций резистентности к НИОТ связано с высокой скоростью репликации ВИЧ и отсутствием механизма исправления ошибок при размножении вируса, что способствует возникновению генетических вариаций. В результате этого, у пациентов, длительно получающих АРТ, могут формироваться мутации, снижающие чувствительность вируса к стандартным схемам лечения.

По данным ВОЗ и международных исследований:

- Частота мутации M184V/I, связанной с устойчивостью к ламивудину (ЗТС) и эмтрицитабину (ФТС), может достигать 50–65% среди пациентов с вирусологической неудачей терапии.

- Мутация K65R, приводящая к снижению эффективности тенофовира (ТДФ), встречается реже, но ее частота увеличивается среди пациентов, получающих схемы с этим препаратом.
- Тимидин-ассоциированные мутации (ТАМ), включая T215Y/F, D67N, K70R, L210W, K219Q/E, выявляются у 20–40% пациентов и связаны с устойчивостью к зидовудину (АЗТ) и ставудину (Д4Т).
- Комплекс мутаций Q151M, формирующий перекрестную устойчивость к нескольким НИОТ, встречается у 5–10% пациентов с длительным стажем терапии.

Нами выявлены различные мутации, ассоциированные с устойчивостью к НИОТ. Наиболее значимыми среди них явились (табл 2).

Таблица 2

Часто встречаемости мутаций ЛУ к группе НИОТ у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии

Мутация	Частота (n -95)	Описание HIVdb Program: Mutations Analysis - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB)
M184V	36	Снижает чувствительность к ламивудину и эмтрицитабину.
K65R	12	Ассоциирована с резистентностью к тенофовиру и другим НИОТ.
A62V	11	Связана с перекрестной резистентностью к нескольким НИОТ.
L74V	9	Влияет на эффективность зидовудина и других препаратов.
M41L	8	Часто сочетается с другими мутациями, усиливая резистентность.
Y115F	8	Снижает эффективность абакавира и других препаратов.
T215Y	6	Ассоциирована с устойчивостью к зидовудину.
L74IL	3	Может снижать эффективность препаратов, таких как абакавир.
K219E	3	Указывает на устойчивость к зидовудину.
K70E	3	Влияет на эффективность тенофовира и других препаратов.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) – также один из классов препаратов, являющихся частью АРВТ и широко применяются в схемах первого ряда лечения ВИЧ-инфекции. Препараты данного класса, такие как невирапин (NVP), эфавиренз (EFV), рилпивирин (RPV) и этравирин (ЕТР), действуют путем ингибирования фермента обратной транскриптазы, препятствуя размножению вируса.

Однако ННИОТ обладают низким генетическим барьером к развитию резистентности, что делает их особенно уязвимыми для мутаций вируса. Даже однократные пропуски приема препаратов или нерегулярное использование АРТ могут привести к появлению устойчивых штаммов ВИЧ, что существенно снижает эффективность терапии. Более того, резистентность к одному препарату класса ННИОТ часто приводит к перекрестной устойчивости ко всей группе, что значительно ограничивает возможности выбора схем лечения.

По данным ВОЗ и международных исследований:

- Мутация K103N – одна из наиболее частых мутаций, связанная с высокой устойчивостью к эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP). Ее частота может достигать 50–70% у пациентов, получавших эти препараты.
- Мутации Y181C и Y188L – приводят к снижению

эффективности невирапина (NVP) и рилпивирин (RPV), а также могут вызывать перекрестную устойчивость к этравирину (ЕТР).

- Мутация G190A – ассоциирована с умеренной до высокой устойчивостью к эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP), а также снижает эффективность некоторых других ННИОТ.
- Мутации E138K и V179L – часто встречаются у пациентов, получавших рилпивирин (RPV), и могут вызывать перекрестную устойчивость к другим препаратам группы.

Мутации к препаратам класса ННИОТ можно классифицировать как большие первичные, вторичные и малые неополморфные.

Большие первичные мутации. К этой категории относятся мутации, которые оказывают прямое влияние на эффективность препаратов ННИОТ. Они приводят к значительному снижению чувствительности вируса и часто являются основными маркерами резистентности. Например : K103N, Y181C, G190S, Y188L.

Вторичные мутации. Эти мутации не всегда самостоятельно вызывают устойчивость, но усиливают эффект первичных мутаций и стабилизируют резистентный фенотип вируса. Примеры: K101E, V179E, V106I.

Малые неополморфные мутации. Такие мута-

ции редко встречаются и имеют умеренное влияние на резистентность. Однако в сочетании с другими мутациями они могут усиливать резистентность к терапии. Примеры: V90I, L100I, A98AG.

В рамках нашего исследования у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии был проведен анализ мутаций, вызывающих лекарствен-

ную устойчивость к ННИОТ, с определением их частоты встречаемости и распределения по категориям. Данные мутации представляют собой ключевой фактор, влияющий на эффективность терапии, так как могут существенно снижать чувствительность вируса к данной группе препаратов и вызывать перекрёстную резистентность внутри класса ННИОТ (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости мутаций ЛУ к группе ННИОТ у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии

Категория	Мутации	Количество (n -95)	Описание HIVdb Program: Mutations Analysis - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB)
Большие первичные	K103N	17	Основные мутации, вызывающие устойчивость к большинству ННИОТ.
	Y181C	10	
	G190S	8	
Большие вторичные	K101E	8	Усиливают эффект первичных мутаций и способствуют дальнейшему развитию резистентности
	V179E	7	
	V106I	5	
Малые непалиморфные	V90I	4	Редкие мутации, которые могут комбинироваться с другими, повышая устойчивость.
	L100I	4	
	A98AG	4	

Ингибиторы протеазы (ИП) также являются ключевым компонентом антиретровирусной терапии (АРТ) и широко используются в схемах лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией. Препараты данной группы блокируют фермент протеазу ВИЧ, который необходим для созревания инфекционно-активных вирусных частиц, что приводит к подавлению размножения вируса.

Благодаря высокому генетическому барьеру к развитию резистентности, ингибиторы протеазы (такие как лопинавир/ритонавир (LPV/r), дарунавир (DRV), атазанавир (ATV) и другие) остаются важным

компонентом антиретровирусного лечения, особенно в схемах второй линии терапии. Однако у пациентов с вирусологической неудачей АРТ могут развиваться мутации, приводящие к снижению чувствительности вируса к этим препаратам и требующие корректировки схемы лечения.

В ходе исследования, у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии был проведен анализ мутаций резистентности к ингибиторам протеазы, и определена их частота встречаемости (табл.4).

Таблица 4

Частота встречаемости мутаций ЛУ к группе ИП у ВИЧ инфицированных пациентов на второй линии терапии

Мутация	Количество (n 95)	Описание (HIVdb Program: Mutations Analysis - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB))
M36I	65	Частая мутация, связанная с устойчивостью к ингибиторам протеазы (ИП).
I13V	57	Влияет на активность протеазы, снижая эффективность препаратов.
G16E	57	Аналогична I13V, может способствовать резистентности.
R41K	53	Изменяет взаимодействие вирусных ферментов с ингибиторами протеазы.
H69K	52	Связана с устойчивостью к ряду ингибиторов протеазы.
K20I	51	Усиливает устойчивость в сочетании с другими мутациями.
L89M	48	Влияет на активность вирусной протеазы.
E35D	44	Незначительная мутация, усиливающая резистентность при комбинации с другими.
K14R	37	Модифицирует активность фермента протеазы, снижая эффективность терапии.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены ключевые мутации к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) - M184V/I, K65R, T215Y/F, L210W, ассоциированные с устойчивостью к ламивудину (3TC), тенофовиру (TDF) и зидовудину (AZT). Наряду с этим выявлены наиболее значимые мутации, ассоциированные

с резистентностью к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) (K103N, Y181C, G190A, E138K) и приводящие к устойчивости к эфавирензу (EFV), невирапину (NVP) и рилпивирину (RPV).

2. В исследуемой группе зафиксированы ключевые мутации ассоциированные с резистентностью

к ингибиторам протеазы (ИП) (M36I, I54V, L90M, V82A/F/T) и приводящие к снижению эффективности лопинавира (LPV), дарунавира (DRV) и атазанавира (ATV).

Таким образом, полученные данные подтверждают, что развитие резистентности остается одной из ключевых проблем в лечении ВИЧ-инфекции и требует комплексного подхода, включающего как оптимизацию схем АРТ, так и усиление профилактических мер по предотвращению появления новых случаев резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бригида К.С., Рахимова В. Ш., Казакова Е.И. / Клинический и вирусологический неуспех арвт и его взаимосвязь с лекарственной устойчивостью вич// Вестник ТМА № 3/1. – 2023. – С. 68-71
2. Aleksey Lebedev, Anna Kuznetsova, Evgeniya Kazakova, Nargiz Ibadullaeva, Krestina Brigida, Erkin Musabaev, Visola Rakhimova and all / Identifying HIV-1 Transmission Clusters in Uzbekistan through Analysis of Molecular Surveillance Data// Viruses 2022, 14, 1675. <https://doi.org/10.3390/v14081675> <https://www.mdpi.com/journal/viruses>
3. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006; 367:817-824. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4. Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA, Montaner JS, Richman DD, Saag MS, Schooley RT, Thompson MA, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA*. 1998; 280:78-86. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
5. CLINIC-BASED SURVEY/ OF ACQUIRED HIVDRUG RESISTANCE HIV DRUG RESISTANCE/ AUGUST 2021/ Clinic-based survey of acquired HIV drug resistance <https://www.who.int/publications/i/item/9789240035003>
6. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*. 1987; 317:185-191 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Ghosh AK, Osswald HL, Prato G. Recent progress in the development of HIV-1 protease inhibitors for the treatment of HIV/AIDS. *J Med Chem*. 2016; 59:5172-5208. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
8. HIV drug resistance/ 21 May 2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>
9. HIVdb Program: Mutations Analysis - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB) <https://www.unaids.org/en>)
10. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>
11. Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, Bolognesi D, Barry DW, Broder S. 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U): an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985; 82:7096-7100. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Mitsuya H, Yarchoan R, Broder S. Molecular targets for AIDS therapy. *Science*. 1990; 249:1533-1544. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
13. Protease Inhibitors in AIDS Therapy. Ogden RC, Flexner CW. Eds.). Marcel Dekker, New York, USA, 2011;. pp.1-300 [Google Scholar]
14. UNAIDS Global HIV & AIDS Statistics: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
15. UNAIDS. Full report - In Danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/in-danger-global-aids-update> (accessed February 26, 2023).
16. WHO HIV Drug Resistance Report 2021: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240038608>
17. WHO releases HIV drug resistance report 2021 <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-who-releases-hiv-drug-resistance-report-2021>