

**II РАЗДЕЛ. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ,
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА**

УДК 61:578.7(470.34)

**МУТАЦИИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВИЧ
К АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ПРИВОЛЖСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2008–2012 ГГ.****О.В. Парфенова, О.Ю. Пекшева, Н.Н. Зайцева,**

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»

Парфенова Ольга Владимировна – e-mail: prokaid@mail.ru

Исследование представляет собой изучение распространенности резистентности к антиретровирусным препаратам через два года от начала масштабного применения терапии в ПФО. Исследован 571 образец плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов, как получающих терапию, так и «наивных», из 14 регионов округа за период 2008–2012 гг. Результаты показали, что 14,9% женщин и 19,3% мужчин из общего числа обследованных приобрели устойчивость к АРВП. Наиболее распространенными мутациями были M184V, G190S/A, K103N, и M46I, определяющие резистентность к ламивудину, эмтрицитабину, зальцитабину, ставудину, делавердину, эфавиренцу и невирапину. Обсуждаются различия для мутаций лекарственной устойчивости между мужчинами и женщинами и изменения в тенденциях лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: ВИЧ-1 инфекция, резистентность, мутации, антиретровирусная терапия.

This research represents studying of distribution of resistance to anti-retrovirus preparations in two years from the beginning of scale application of therapy in the Volga federal district. It is investigated 571 exemplars of a blood plasma of the HIV-infected patients, both receiving therapy, and naive from 14 regions of the district during the period 2008–2012. Results show that 14.9% of females and 19.3% of males had HIV-1 with resistance to medication. The most prevalent mutations shifted from M184V, G190S/A, K103N, and M46I, defining respectively resistance to 3TC/FTC, ddC, d4T, DLV, EFV and NVP. Distinctions for mutations of medicinal stability between men and women and changes in tendencies of medicinal stability are discussed.

Key words: HIV-1 infection, resistance, mutations, anti-retrovirus therapy.

Введение

Резистентность ВИЧ – одна из основных проблем антиретровирусной терапии (АРВТ), широко применяемой в последние годы для лечения ВИЧ-инфицированных. В Приволжском федеральном округе на 01.01.2013 г. АРВТ получают 26,9% ВИЧ-позитивных от общего числа зарегистрированных и 94,6% от числа нуждавшихся. По разным причинам терапию прерывали 34,2% пациентов, что, несомненно, является одной из возможных причин развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам (АРВП). При развитии устойчивости более чем к одной группе препаратов возможности выбора режимов АРВТ значительно сокращаются, а схемы терапии II–III линии обычно обладают более низкой эффективностью, безопасностью и более высокой стоимостью [1]. В связи с этим, изучение уровня распространенности мутаций устойчивости, их связь с гендерными характеристиками пациентов, выявление доминирующих мутаций в общем пейзаже лекарственной устойчивости и изучение полученных данных за пятилетний период наблюдения (2008–2012 гг.) позволит разработать подходы с целью предупреждения дальнейшего возникновения резистентности, как основной причины неудач терапии ВИЧ-инфицированных, что является крайне важной задачей здравоохранения.

Цель исследования – изучение распространения распространенности мутаций резистентности к АРВП как результат масштабного применения АРВТ в Приволжском федеральном округе за пятилетний период наблюдения (2008–2012 гг.).

Материалы и методы

Протестирован 571 образец плазмы крови ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ и АРВТ-«наивных», из 14 регионов Приволжского федерального округа (ПФО) за период 2008–2012 гг. Генотипирование, определение субтипа ВИЧ, идентификация мутаций, связанных с резистентностью, осуществлялись при помощи тест-системы ViroSeq™HIV-1 Genotyping System (Celera Diagnostic, Abbott Laboratories, США), согласно инструкции изготовителя.

Определение нуклеотидных последовательностей (секвенирование) амплифицированных PCR-продуктов осуществлялось с использованием семи праймеров, включенных в комплект с терминатором сиквенсовой реакции BigDye (Sequencing Module – BigDye v. 3.1). Секвенирование проводилось на генетическом анализаторе ABI Prism 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) с соответствующим программным обеспечением.

Программное обеспечение системы генотипирования ViroSeq™HIV-1 автоматически импортирует данные о последовательности ДНК, собирая семь или шесть сегментов последовательности в единую, которая затем сравнивается с референсным штаммом HXB2 [2]. После получения консенсусной последовательности аналитическое программное обеспечение (ViroSeq™software V.2.6 и V.2.8) генерирует профили мутаций устойчивости для различных препаратов АРВП.

Для определения генетического субтипа ВИЧ-1 и для подтверждения профиля устойчивости все последовательности

были проанализированы в Базе данных Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>).

С помощью компьютерной программы BioStat 2008 проводили статистическую обработку результатов общепринятым методом расчета средней ошибки (m) и показателя существенности и вероятности (t) по Стьюденту:

$$m = \sqrt{\frac{M(100 - M)}{n}}$$

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

$t = 1,96 - p < 0,05$
 $t = 2,58 - p < 0,01$
 $t = 3,29 - p < 0,001$

Выявленные различия считали статистически значимыми при $p \geq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из 571 обследованного в течение пяти лет пациента, вирусные штаммы содержат мутации резистентности у 31,6±6,2% женщин и 36,4±4,3% мужчин. Устойчивость, по крайней мере, к одному препарату, наблюдалась у 14,9±1,3% женщин и 19,3±1,9% мужчин. В среднем 0,8 мутаций было заре-

гистрировано на одну обследованную женщину, в то время как соответствующий результат для мужчин - одна мутация. Среднее количество мутаций, выявленных среди лиц с резистентностью, для женщин составляло 2,7 мутаций, а для мужчин - 2,8. Тогда, как среднее число препаратов, к которым есть устойчивость, среди женщин с резистентностью составляет -5,0 а среди мужчин - 5,2. Устойчивость в среднем к 1,6 и 1,9 препаратам была отмечена для женщин и мужчин соответственно.

В таблице 1 показана частота обнаружения резистентности ВИЧ к АРВП с 2008 по 2012 гг. В 2008г. самые высокие показатели устойчивости наблюдались для зальцитабина (ddC) (17,9±2,1%), эфавиренца (EFV) (16,7±1,8%), ламивудина (ЗТС), эмтрицитабина (FTC) (по 12,8±1,8%) и делавирдина (DLV) (11,5±1,5%). В 2009г. вирусные штаммы были наиболее устойчивы к EFV (34,6±3,7%), NVP (33,3±1,9%), ЗТС/FTC (по 32,0±0,6%), ddC (30,9±2,4%), а также к DLV (11,5±0,9%). В эти годы значительная разница между мужчинами и женщинами наблюдается для NVP ($p \leq 0,05$) и EFV ($p \leq 0,01$), а в 2009г. и для DLV ($p \leq 0,01$) и ЗТС/FTC ($p \leq 0,001$). К тем же АРВП зарегистрированы самые высокие уровни резистентности и в следующие три года и составили: для

ТАБЛИЦА 1.

Резистентность ВИЧ к АРВП в ПФО в 2008–2012 гг.

Препараты	2008 год			2009 год			2010 год			2011 год			2012 год		
	Количество исследованных образцов/ % резистентных			Количество исследованных образцов/ % резистентных			Количество исследованных образцов/ % резистентных			Количество исследованных образцов/ % резистентных			Количество исследованных образцов/ % резистентных		
	Муж.	Жен.	Общ.												
	36	42	78	47	34	81	80	47	127	66	72	138	73	74	147
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы															
ЗТС	13,8	11,9	12,8	25,5	41,2	32	28,8	25,5	27,6	16,7	18	17,4	31,5	20,3	24,5
FTC	13,8	11,9	12,8	25,5	41,2	32	28,8	25,5	27,6	16,7	18	17,4	31,5	20,3	24,5
ddC	13,8	21,4	17,9	27,7	35,3	30,9	3,6	0	2,4	0	0	0	2,7	0	1,4
AZT	13,8	4,8	9	10,6	14,7	12,3	7,5	4,3	6,3	4,5	5,6	5,1	13,7	6,3	9,5
ddI	11,1	4,8	7,7	10,6	11,8	11	8,8	2,1	6,3	4,5	5,6	5,1	9,6	10,9	9,5
d4T	13,8	4,8	9	10,6	11,8	11	7,5	4,3	6,3	6,1	5,6	5,8	13,7	4,7	8,8
ABC	11,1	4,8	7,7	10,6	8,8	9,9	8,8	2,1	6,3	4,5	5,6	5,1	13,7	9,4	10,9
TDF	0	2,4	1,3	0	2,9	1,2	7,5	0	4,7	1,5	1,4	1,5	5,5	7,8	6,1
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы															
DLV	8,3	14,3	11,5	19,1	35,3	25,9	26,3	21,3	24,4	21,2	23,6	22,5	20,5	14,1	16,3
EFV	8,3	23,8	16,7	27,7	44,1	34,6	28,8	23,4	26,8	21,2	25	23,2	24,5	17,2	19,7
NVP	5,6	23,8	15,4	27,7	41,2	33,3	33,8	25,5	30,7	25,8	25	25,4	26	18,8	21,1
ETR	0	0	0	0	2,9	1,2	13,8	8,5	11,8	4,5	13,8	9,4	9,6	6,3	7,5
Ингибиторы протеазы															
APV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7	1,4	0	0,7
FOS	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7	1,4	0	0,7
IDV	2,8	0	1,3	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	1,4	1,4	2,7	0	1,4
SQV	2,8	0	1,3	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	1,4	1,4	2,7	1,6	2
LPV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7	1,4	0	0,7
DRV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7	0	0	0
RTV	2,8	0	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TPV	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	1,5	0	0,7	1,4	0	0,7
NFV	8,3	0	3,8	0	2,9	1,2	2,5	2,1	2,4	1,5	2,8	2,2	2,7	7,8	4,1
ATV	0	0	0	0	0	0	2,5	0	1,6	3	1,4	2,2	5,5	0	2,7

Примечание: Средняя ошибка для приведенных значений в таблице находится в пределах от ±0,1 до ±6,2. Мы не указываем ошибки в таблице рядом с каждым значением, они указаны непосредственно в тексте статьи, иначе таблица будет нечитабельна!!!

Среднемноголетние значения мы не рассчитываем, поскольку речь идет не об анализе заболеваемости, а о частоте встречаемости мутаций резистентности ВИЧ, в определенный период наблюдения. Данный показатель актуален именно на период наблюдения, поскольку геном ВИЧ очень изменчив, особенно под давлением ВААРТ. Поэтому, мутации имеют свойства непродолжительной персистенции – появляются, исчезают и возникают вновь.

ЗТС/ФТС (27,6±1,1% в 2010г., 17,4±2,1% в 2011г., 24,5±1,1% в 2012г.), для NVP (30,7±0,9% в 2010г., 25,4±1,3% в 2011г., 21,1±0,8% в 2012г.) и EFV (26,8±1,1% в 2010г., 23,2±1,3% в 2011г. и 19,7±0,9% в 2012г.). NVP и EFV набирали самые высокие уровни резистентности в 2009г. (33,3±0,7% и 34,6±1,1% соответственно) и 2011г. (25,4±4,3% и 23,2±2,3%), а в 2012г. лидерство вернулось к ЗТС/ФТС (по 24,5±3,7% каждый). Значительная разница между полами была зарегистрирована для ЗТС/ФТС в 2009 г. ($p \leq 0,05$).

Наиболее распространенные резистентность-ассоциированные мутации в гене обратной транскриптазы (ОТ) с 2008 по 2012 гг. представлены в таблице 2. M184V была доминантной мутацией за все годы, включенные в это исследование с частотами 14,0±0,6%, 29,6±1,3%, 26,0±2,7%, 15,2±4,4% и 21,1±2,6% соответственно. G190A/S была второй, наиболее распространенной мутацией (9,0±0,8%, 17,3±1,1%, 15,0±2,8%, 10,0±0,9% и 10,9±0,5% соответственно). K103N была также одной из самых часто встречаемых мутаций, поскольку она была на четвертом месте по распространенности в 2008г. и, оставалась на третьем месте, на протяжении периода исследования (1,3±0,7%, 11,0±2,1%, 8,7±0,7%, 9,4±0,3% и 4,8±1,4% соответственно). V118С регистрировалась с частотой (2,6±0,1%) и занимала третье место по распространенности в 2008г., оставаясь на четвертом месте во все последующие годы (от 2,0±0,1% до 4,7±1,3%). Различия в распространен-

ности мутаций у мужчин и женщин наблюдались для M184V в 2009 ($p \leq 0,001$) и 2012 гг. ($p \leq 0,05$), G190A/S в 2009г. ($p \leq 0,01$), K103N в 2008 ($p \leq 0,05$) и 2012 гг. ($p \leq 0,001$), V181C в 2008г. ($p \leq 0,01$), 2011 и 2012 гг. ($p \leq 0,05$), L74V в 2008 и 2010 гг. ($p \leq 0,05$), Y188L в 2008 ($p \leq 0,05$), 2009 ($p \leq 0,01$) и 2010 гг. ($p \leq 0,001$), Q151M в 2009 ($p \leq 0,001$) и 2010 гг. ($p \leq 0,05$), K65R в 2010 и 2012 гг. ($p \leq 0,001$).

Как показано в таблице 3, мутации в гене протеазы встречались с меньшей частотой, чем в гене обратной транскриптазы. M46I регистрировалась с 2008 по 2012 гг. с частотами 1,3±0,7%, 1,2±0,9%, 2,4±0,4%, 0,7±0,1% и 1,4±0,2% соответственно. L90M в 2008г. - 1,3±0,6%. M46L выявлялась в 2010, 2011 и 2012 гг. с частотой 2,4±0,5%, 0,7±0,1% и 0,7±0,2% соответственно. I47A мутация выявлялась только в 2010г. и была зарегистрирована с частотой 0,7±0,1%, также как и V82A. Мутация I54V появляется с 2011г. (0,7±0,3%), в 2012г. составляя так же 0,7±0,2%. Кроме того, мутация I50V регистрировалась только 2011г. (0,7±0,1%). Различия между мужчинами и женщинами были отмечены для всех мутаций ($p \leq 0,05$), но какой-либо закономерности не выявлено.

Интересно отметить, что нами были обнаружены некоторые гендерные различия в распространенности мутаций. Мы их отмечаем для делавирдина, эфавиренца и невирапина в 2008 и 2009 гг. ($p \leq 0,05$). Так же отличались результаты для ламивудина, эмтрицитабина и зальцитабина (мутация M184V) в 2009 ($p \leq 0,001$) и 2012 гг. ($p \leq 0,05$). Кроме того,

ТАБЛИЦА 2.

Частота мутаций, вызывающих высокую степень резистентности в гене ОТ у ВИЧ-1 в ПФО в 2008-2012 гг.

мутации	2008 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2009 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2010 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2011 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2012 год Количество образцов/ % резистентных изолятов		
	Муж.	Жен.	Общ.												
M184V	36	42	78	47	34	81	80	47	127	66	72	138	73	74	147
G190A/S	16,7	11,9	14	25,5	35,3	29,6	26,3	25,5	26	15,2	15,3	15,2	28,8	13,5	21,1
K103N	8,3	9,5	9	12,8	23,5	17,3	16,3	12,8	15	9	11	10	12,3	9,5	10,9
Y181C	0	2,4	1,3	10,6	11,8	11	8,8	8,5	8,7	10,6	8,3	9,4	6,8	2,7	4,8
Y181C	0	4,8	2,6	2,1	2,9	2,5	5	4,3	4,7	1,5	2,8	2,2	2,7	1,4	2
L74V	2,8	0	1,3	0	0	0	1,3	2,1	1,6	1,5	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
V106A	2,8	2,4	2,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,4	0,7
Y188L	0	4,8	2,6	2,1	0	0	0	2,1	0,8	0	0	0	0	0	0
V75M	0	2,4	1,3	0	0	0	0	0	0	1,5	0	0,7	0	1,4	0,7
Q151M	0	0	0	2,1	0	1,2	1,3	0	0,8	1,5	1,4	1,4	0	0	0
K65R	0	0	0	0	0	0	3,8	0	2,4	1,5	1,4	1,4	0	2,7	1,4

Примечание: Средняя ошибка для приведенных значений в таблице находится в пределах от ±0,1 до ±5,7.

ТАБЛИЦА 3.

Частота мутаций резистентности, обнаруженных в гене протеазы ВИЧ-1 в ПФО в 2008–2012 гг.

Мутации	2008 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2009 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2010 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2011 год Количество образцов/ % резистентных изолятов			2012 год Количество образцов/ % резистентных изолятов		
	Муж.	Жен.	Общ.												
M46I	36	42	78	47	34	81	80	47	127	66	72	138	73	74	147
M46I	2,8	0	1,3	0	2,9	1,2	1,3	4,3	2,4	1,5	0	0,7	0	2,8	1,4
L90M	2,8	0	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M46L	0	0	0	0	0	0	1,3	4,3	2,4	1,5	0	0,7	0	1,4	0,7
I47A	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	0	0	0	0	0	0
V82A	0	0	0	0	0	0	1,3	0	0,8	0	0	0	0	0	0
I54V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0	0,7	0	1,4	0,7
I50V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1,5	0	1,5	0	0	0

Примечание: Средняя ошибка для приведенных значений в таблице находится в пределах от ±0,1 до ±3,1.

мутации резистентности в гене протеазы показали расходящиеся результаты между мужчинами и женщинами L90M в 2008г. ($p \leq 0,05$), I47A в 2010г. ($p \leq 0,01$), а I50V в 2011г. ($p \leq 0,001$). Вероятно, преждевременно делать выводы на основе анализа имеющихся данных и изучение моделей гендерных различий может быть продолжено в последующие годы. Несколько исследований, проведенных в развитых странах, не выявили гендерные факторы, как предиктор для первичной лекарственной устойчивости [3, 4, 5], в тоже время, другие авторы сообщают, что распространенность мутаций выше у мужчин, чем у женщин [6]. В одном из недавних исследований, женщины показали двухкратную вероятность развития вирусологической неудачи по сравнению с мужчинами за один год тестирования резистентности, независимо от расы или схемы лечения [7].

Полученные результаты дают представление о развитии характера распространенности штаммов ВИЧ-1, циркулирующих в ПФО. Как показано в таблице 1, устойчивость к ламивудину, эмтрицитабину, невирапину, эфавиренцу доминирует в пейзаже лекарственной устойчивости в 2012 г., в соответствии с тенденцией, наблюдаемой и в предыдущие годы. Резистентность к зальцитабину была более распространена в 2008-2009 гг., в последние годы ее частота мала. Существует разница в диапазоне антиретровирусной лекарственной устойчивости с 2008 по 2012 гг.: в первый год исследования - наименьший общий спектр антиретровирусной резистентности, и увеличение в последующие годы - наибольший в 2012 г.

Анализ мутаций в гене ОТ показывает, что M184V является наиболее распространенной мутацией. Это согласуется с данными ряда авторов, которые определяют данную мутацию как наиболее распространенный нуклеозидный и нуклеотидный аналог - ОТ-ингибитор-НИИОТ-мутаций резистентности, который преодолевает действие препаратов, таких как эмтрицитабин и ламивудин [8, 9]. G190A/S, вторая, наиболее общая мутация, на 2008-2012 гг. является доминантной мутацией НИИОТ-резистентности, определенной в нашем исследовании. K103N являясь третьей, наиболее распространенной мутацией, начиная с 2009г. часто регистрируется среди ненуклеозидных-ОТ-ингибитор-НИИОТ-мутаций резистентности, которые нейтрализуют эфавиренц и невирапин [8, 10] и была определена в качестве распространенной мутации в других ретроспективных исследованиях [11].

Наше исследование показывает, что в течение анализируемого периода наблюдается увеличение числа случаев мутаций меньшинства, не входящих в основной состав в предыдущие годы, но начавших проявляться к концу периода исследования. Например, I54V мутация впервые появилась в 2011 г. с распространенностью 0,7% и осталась с той же частотой в 2012 г.

Выводы

1. Наиболее распространенными мутациями резистентности к антиретровирусным препаратам в ПФО среди НИОТ являются мутации, определяющие устойчивость к зальцитабину в 2008-2009 гг., к ламивудину, эмтрицитабину в 2009-2012 гг.

2. Для НИИОТ значительно и достоверно ($p \leq 0,05$) доминирует резистентность к невирапину, эфавиренцу и дела-вирдину.

3. M184V, G190A/S, K103N продолжают оставаться наиболее распространенными мутациями в гене обратной транскриптазы и M46I – в гене протеазы.

4. Наблюдаются различия между мужчинами и женщинами в мутациях ВИЧ-1 резистентности к антиретровирусным препаратам, как для мутаций в гене обратной транскриптазы, так и в гене протеазы.

5. Рост частоты обнаружения мутаций меньшинства в течение периода наблюдения, по-видимому, будет предполагать их дальнейший рост и в последующие годы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рафальский В.В., Алешин А.А. Резистентность ВИЧ к ингибиторам протеазы: распространенность, механизмы возникновения, пути предупреждения и преодоления. Инфекции и антимикробная терапия. 2009. № 1. С. 14-22.
2. Kuiken C., Foley B., Freed E. et al. 2002. HIV Sequence Compendium, Los Alamos National Laboratory, US.
3. Booth C.L., Garcia-Diaz A.M., Youle M.S. et al. Prevalence and predictors of antiretroviral drug resistance in newly diagnosed HIV-1 infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007. Vol. 59 (3). P. 517-524.
4. Descamps D., Chaix M.L., Montes B. et al. Increasing prevalence of transmitted drug resistance mutations and non- B subtype circulation in antiretroviral-naïve chronically HIV-infected patients from 2001 to 2006/2007 in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010. Vol. 65 (12). Article ID dqk 380. P. 2620-2627.
5. Iarikov D.E., Irizarry-Acosta M., Martorell C. et al. Low prevalence of primary HIV resistance in Western Massachusetts. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care*. 2010. Vol. 9 (4). P. 227-231.
6. Weinstock H.S., Zaidi I., Heneime W. et al. The epidemiology of antiretroviral drug resistance among drug-naïve HIV-1-infected persons in 10 US cities. *Journal of Infectious Diseases*. 2004. Vol. 189 (12). P. 2174-2180.
7. Mave V., Gahunia M., Frontini M. et al. Gender differences in HIV drug resistance mutations and virological outcome. *Journal of Women's Health*. 2011. Vol. 20 (1). P. 117-122.
8. Johnson V.A., Brun-Vézinet F., Clotet B. et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. 2010. *Topics in HIV Medicine*. Vol. 18 (5). P. 156-163.
9. Ibe S. and Sugiura W. Clinical significance of HIV reversetranscriptase inhibitor-resistance mutations. *Future Microbiology*. 2011. Vol. 6 (3). P. 295-315.
10. Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009. Vol. 64 (5). P. 910-928.
11. Bonura F., Tramuto F., Vitale F. et al. Transmission of drug-resistant HIV type 1 strains in HAART-naïve patients: a 5-year retrospective study in Sicily, Italy. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2010. Vol. 26 (9). P. 961-965.