

Лекарственная устойчивость ВИЧ: молекулярные механизмы, клиническое значение и современные подходы к коррекции антиретровирусной терапии (обзор литературы)

Стасюк Г. Е.¹

оператор научной роты;

ORCID: 0009-0000-8131

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова», 194044, г. Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6Ж

Автор для корреспонденции: Стасюк Глеб Евгеньевич; e-mail: virko-viktor@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 26.05.2026

Принята к печати: 14.08.2026

Аннотация

Введение. Лекарственная устойчивость вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) остаётся одной из ключевых проблем современной инфектологии, оказывающей существенное влияние на эффективность антиретровирусной терапии и долгосрочный прогноз заболевания. Высокая генетическая вариабельность ВИЧ способствует быстрому формированию мутаций устойчивости и усложняет выбор эффективных схем лечения. **Цель.** Проанализировать современные данные о молекулярных механизмах формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, оценить их клиническое значение и рассмотреть актуальные подходы к диагностике и коррекции антиретровирусной терапии. **Материал и методы исследования.** Проведен анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых механизмам лекарственной устойчивости ВИЧ, за последние годы с использованием данных специализированных медицинских баз. В обзор включены результаты клинических и экспериментальных исследований, систематических обзоров и рекомендаций, посвящённых мутациям устойчивости, диагностике и терапии ВИЧ-инфекции. **Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что формирование лекарственной устойчивости обусловлено накоплением мутаций в генах обратной транскриптазы, протеазы и интегразы, а также влиянием генетической вариабельности вируса и различий между субтипами. Показано значение перекрёстной резистентности и компенсаторных мутаций в поддержании репликативной активности вируса. Современные методы диагностики, включая генотипическое и фенотипическое тестирование, а также технологии секвенирования нового поколения, позволяют выявлять минорные варианты вируса и повышают точность прогнозирования эффективности терапии. Клинические данные свидетельствуют о значимом влиянии первичной и вторичной устойчивости на риск вирусологической неудачи и выбор схем лечения. **Заключение.** Генетическая вариабельность ВИЧ и формирование мутаций устойчивости являются ключевыми факторами, определяющими эффективность антиретровирусной терапии. Применение современных методов диагностики и персонализированных подходов к выбору терапии позволяет повысить эффективность лечения и снизить распространённость лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: ВИЧ, лекарственная устойчивость, антиретровирусная терапия, мутации, генотипирование, вирусологическая неудача

doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-150-165

Для цитирования: Стасюк Г. Е. Лекарственная устойчивость ВИЧ: молекулярные механизмы, клиническое значение и современные подходы к коррекции антиретровирусной терапии (обзор литературы). *Медицина* 2026; 14(3): 150-165. doi: 10.29234/2308-9113-2026-14-3-150-165

Введение

Антиретровирусная терапия (АРТ) существенно изменила естественное течение ВИЧ-инфекции, обеспечив достижение устойчивого вирусологического подавления и значительное снижение смертности. [1, 51] Однако развитие лекарственной устойчивости вируса по-прежнему остаётся одной из основных причин неудач лечения и снижения эффективности терапевтических программ.

Высокая скорость репликации ВИЧ и отсутствие механизма коррекции ошибок у обратной транскриптазы способствуют формированию выраженной генетической вариабельности вируса, что создаёт условия для отбора резистентных вариантов при неполном подавлении репликации. Мутации в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу и интегразу, приводят к снижению чувствительности к нуклеозидным и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (NRTI, NNRTI), ингибиторам протеазы (PI) и ингибиторам интегразы (INSTI) [1–3].

Особое внимание в последние годы уделяется устойчивости к ингибиторам интегразы второго поколения, прежде всего долутегравиру. Несмотря на высокий генетический барьер к развитию резистентности, описаны случаи возникновения мутаций устойчивости при вирусологической неудаче терапии. Международные аналитические обзоры подчёркивают, что риск формирования устойчивости к долутегравиру остаётся низким, однако повышается при наличии предшествующей неудачи терапии или нарушении приверженности лечению [4, 5].

Таким образом, лекарственная устойчивость ВИЧ представляет собой не только индивидуальную клиническую проблему, но и фактор, влияющий на эффективность национальных программ лечения и достижение глобальных целей по контролю эпидемии [6]. Эффективное противодействие распространению устойчивости невозможно без применения современных методов эпидемиологической диагностики и организации систематического эпидемиологического мониторинга [7, 8].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в ряде стран распространённость передаваемой лекарственной устойчивости (pretreatment drug resistance, PDR) к NNRTI превышает порог 10%, что требует пересмотра схем первой линии терапии [6, 9]. Методологические подходы к оценке распространённости резистентности на популяционном уровне подробно изложены в современных руководствах по эпидемиологической диагностике [10, 11].

Систематический обзор и метаанализ, проведённый Ntamatungiro и соавт. (2022), показал значительную распространённость PDR среди пациентов, ранее не получавших АРТ, в странах Восточной Африки, при этом наличие резистентности ассоциировалось с повышенным риском терапевтической неудачи [12]. Аналогичные выводы были получены

в более позднем метаанализе Takem и соавт. (2024), продемонстрировавшем связь между наличием PDR и неблагоприятными исходами у пациентов [13].

Хотя распространённость устойчивости к ингибиторам интегразы среди пациентов, ранее не получавших терапию, остаётся относительно низкой, накопление клинических наблюдений требует систематического эпидемиологического надзора и регулярного обновления рекомендаций по терапии [5, 13].

Генотипическое тестирование мутаций устойчивости (genotypic resistance testing, GRT) является основным методом выявления лекарственной устойчивости ВИЧ и позволяет определить наличие мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к антиретровирусным препаратам. Обновляемые списки мутаций IAS-USA используются как международный стандарт интерпретации результатов генотипирования и лежат в основе клинических решений при смене схем терапии [2, 13]. Международные рекомендации предусматривают проведение генотипирования при неудаче терапии, а также в определённых клинических ситуациях перед началом лечения [1, 6].

Своевременное выявление мутаций устойчивости позволяет оптимизировать выбор препаратов, снизить риск дальнейшего накопления резистентных вариантов и повысить вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа.

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых лекарственной устойчивости ВИЧ, сохраняется необходимость систематизации современных данных о молекулярных механизмах её формирования, клиническом значении и подходах к диагностике и коррекции антиретровирусной терапии.

Цель и задачи исследования

Цель исследования — проанализировать современные данные о молекулярных механизмах формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, оценить их клиническое значение и рассмотреть актуальные подходы к диагностике и коррекции антиретровирусной терапии.

Задачи исследования:

1. Рассмотреть молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости ВИЧ.
2. Проанализировать роль генетической вариабельности вируса в развитии резистентности.
3. Оценить клиническое значение первичной и вторичной лекарственной устойчивости.
4. Охарактеризовать современные методы диагностики мутаций устойчивости.
5. Рассмотреть современные подходы к коррекции антиретровирусной терапии.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Работа выполнена в формате нарративного обзора литературы и направлена на обобщение современных представлений о молекулярных механизмах формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, её клиническом значении и подходах к диагностике и оптимизации антиретровирусной терапии.

Поиск и источники информации

Анализ литературы проводился с использованием международных и отечественных научных баз данных (PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, Cochrane Library). Рассматривались публикации за период 2015–2025 гг. Поиск осуществлялся с применением ключевых слов и терминов: HIV, drug resistance, antiretroviral therapy, resistance mutations, reverse transcriptase, protease, integrase inhibitors, genotypic testing, next-generation sequencing, virological failure. Дополнительно анализировались библиографические списки релевантных публикаций и действующие клинические рекомендации.

Критерии включения и исключения

В обзор включались статьи, посвящённые механизмам формирования лекарственной устойчивости ВИЧ, мутациям резистентности, методам их выявления и клиническому значению. Приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам, оригинальным исследованиям и международным рекомендациям.

Не включались публикации, не прошедшие рецензирование, отдельные клинические наблюдения, а также работы, не содержащие данных, напрямую относящихся к теме лекарственной устойчивости.

Анализ и обобщение данных

Отбор публикаций проводился поэтапно: сначала по названиям и аннотациям, затем — по полным текстам. Из выбранных источников извлекалась информация о типах мутаций устойчивости, их молекулярных механизмах, влиянии на эффективность терапии и используемых методах диагностики.

Систематизация данных выполнялась по ключевым направлениям: генетическая вариабельность ВИЧ, механизмы лекарственной устойчивости, клиническое значение резистентности и современные диагностические подходы. Обобщение результатов осуществлялось с использованием описательного аналитического подхода.

Результаты

Генетическая вариабельность ВИЧ

Одной из фундаментальных характеристик вируса иммунодефицита человека является высокая генетическая вариабельность. Она обусловлена высокой скоростью репликации вируса, отсутствием у обратной транскриптазы механизма коррекции ошибок и частыми событиями рекомбинации в процессе обратной транскрипции [3, 14]. В результате в организме инфицированного формируется популяция генетически неоднородных вирусных вариантов, обозначаемая как квазивидовая популяция.

Высокая изменчивость генома ВИЧ обеспечивает вирусу эволюционное преимущество, позволяя адаптироваться к иммунному давлению и воздействию антиретровирусной терапии [15, 28]. В условиях лечения мутации, обеспечивающие снижение чувствительности к препаратам, могут закрепляться в вирусной популяции [2, 3].

Субтипы ВИЧ

Генетическая классификация ВИЧ-1 включает группы М, N, О и Р, при этом группа М ответственна за глобальную пандемию. Внутри неё выделяют субтипы (А–D, F–H, J, K), различающиеся по нуклеотидной последовательности генома на 15–20% [14, 16].

Распространённость субтипов варьирует в зависимости от географического региона: в странах Европы и Северной Америки преобладает субтип В, тогда как в странах Африки широко распространены субтипы А и С, а также рекомбинантные формы [16].

Показано, что частота возникновения отдельных мутаций лекарственной устойчивости может различаться между субтипами. В частности, для субтипа С описана повышенная частота формирования мутаций обратной транскриптазы [17, 18].

Рекомбинантные формы вируса

Помимо дивергенции субтипов, важную роль в формировании генетического разнообразия ВИЧ играет рекомбинация, возникающая при коинфицировании клетки различными вариантами вируса и сопровождающаяся обменом участками генома [14].

В результате формируются циркулирующие рекомбинантные формы (circulating recombinant forms, CRF), способные распространяться в популяции. На сегодняшний день описано более 100 таких форм, многие из которых имеют значительное эпидемиологическое значение [16].

Молекулярные механизмы лекарственной устойчивости ВИЧ

Формирование лекарственной устойчивости ВИЧ обусловлено сочетанием высокой скорости репликации вируса и селективного давления антиретровирусной терапии. Отсутствие механизма коррекции ошибок у обратной транскриптазы приводит к накоплению точечных мутаций и формированию генетически неоднородной вирусной популяции.

Под воздействием антиретровирусной терапии происходит отбор вариантов вируса, содержащих мутации, снижающие чувствительность к препаратам, что приводит к их доминированию в популяции [2, 24].

Мутации локализуются преимущественно в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Изменения в структуре этих ферментов снижают эффективность взаимодействия с препаратами.

Структурные исследования показали, что мутации устойчивости изменяют конфигурацию участков связывания препаратов и уменьшают их аффинность [20–22]. Некоторые мутации сопровождаются снижением репликативной способности вируса, однако компенсаторные изменения могут восстанавливать репликацию [25].

Мутации обратной транскриптазы

Обратная транскриптаза является ключевой мишенью для нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов.

Нуклеозидные ингибиторы после внутриклеточного фосфорилирования включаются в цепь ДНК и вызывают её преждевременное прекращение. Мутации в гене фермента могут снижать эффективность этого процесса [20].

Одним из механизмов устойчивости является эксцизия нуклеозидных аналогов, позволяющая удалять их из цепи ДНК [20, 22].

К ключевым мутациям относятся TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E), ассоциированные с перекрёстной устойчивостью и формирующиеся по путям TAM-1 и TAM-2 [2, 22].

Мутация M184V/I приводит к снижению чувствительности к ламивудину и эмтрицитабину и сопровождается уменьшением репликативной способности вируса [21].

Устойчивость к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы

Ненуклеозидные ингибиторы связываются с аллостерическим участком фермента и вызывают его конформационные изменения [20].

Мутации K103N, Y181C, G190A и V106M снижают эффективность взаимодействия препарата с ферментом и могут приводить к перекрёстной устойчивости внутри класса [2, 21].

Мутации протеазы

Протеаза ВИЧ обеспечивает расщепление полипротеинов и формирование зрелых вирусных частиц.

Мутации в её гене изменяют структуру активного центра и снижают эффективность ингибиторов. К основным относятся V82A, I84V, L90M и D30N [21, 22].

Развитие устойчивости сопровождается накоплением дополнительных мутаций, включая компенсаторные. Часто наблюдается перекрёстная резистентность внутри класса [27].

Мутации интегразы

Интеграза обеспечивает интеграцию вирусной ДНК в геном клетки.

Для ингибиторов первого поколения характерны мутации N155H, Y143C/R и Q148H/K/R, при этом путь Q148 часто сопровождается дополнительными мутациями (G140S, E138K) [2, 19].

Ингибиторы второго поколения обладают более высоким генетическим барьером, однако мутации R263K и G118R могут снижать их эффективность.

Мутации интегразы часто сопровождаются снижением репликативной способности вируса, компенсируемой дополнительными изменениями [25, 26].

Перекрёстная резистентность и компенсаторные мутации

Мутации в активных центрах ферментов могут одновременно снижать чувствительность к нескольким препаратам одного класса, что приводит к формированию перекрёстной резистентности [2, 21].

Компенсаторные мутации способны восстанавливать функциональную активность ферментов и поддерживать репликацию вируса при сохранении устойчивости [25].

Основные мутации лекарственной устойчивости ВИЧ и их клиническое значение представлены в таблице 1.

Таблица 1. Основные мутации лекарственной устойчивости ВИЧ и их влияние на эффективность антиретровирусных препаратов

Фермент	Мутации	Класс препаратов	Клиническое значение
Обратная транскриптаза	M184V/I	NRTI	высокий уровень устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину
Обратная транскриптаза	M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F	NRTI	TAM-мутации, перекрёстная резистентность
Обратная транскриптаза	K103N	NNRTI	устойчивость к эфавирензу и невирапину
Обратная транскриптаза	Y181C, G190A	NNRTI	формирование перекрёстной резистентности внутри класса
Протеаза	V82A, I84V, L90M	PI	снижение эффективности ингибиторов протеазы
Интеграза	N155H, Y143C, Q148H	INSTI	устойчивость к ралтегравиру и элвитегравиру
Интеграза	R263K, G118R	INSTI	перекрёстная устойчивость к долутегравиру

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что лекарственная устойчивость ВИЧ формируется в результате сложного взаимодействия молекулярных механизмов вирусной эволюции и клинических факторов, включая особенности антиретровирусной терапии и приверженность пациентов лечению. Высокая генетическая вариабельность вируса и способность к быстрому накоплению мутаций определяют его адаптационный потенциал и устойчивость к лекарственным воздействиям. [3, 20, 23]

Клиническое значение лекарственной устойчивости ВИЧ

Лекарственная устойчивость является одним из ключевых факторов, определяющих эффективность антиретровирусной терапии и прогноз заболевания. Наличие мутаций резистентности может приводить к снижению чувствительности вируса к препаратам, развитию вирусологической неудачи и ограничению терапевтических возможностей [6, 30].

В клинической практике выделяют передаваемую (первичную) и приобретённую (вторичную) устойчивость, различающиеся по механизмам формирования и клиническим последствиям.

Первичная лекарственная устойчивость (pretreatment drug resistance, PDR) обусловлена инфицированием резистентными вариантами вируса. По данным Всемирной организации здравоохранения, в ряде регионов распространённость устойчивости к NNRTI превышает 10%, что требует пересмотра схем терапии первой линии [6]. В Российской Федерации частота выявления мутаций устойчивости у пациентов, ранее не получавших терапию, составляет 3–8%, при этом преобладают мутации, ассоциированные с устойчивостью к NNRTI [6, 30, 31].

Вторичная лекарственная устойчивость развивается в процессе терапии под воздействием селективного давления препаратов. Ключевыми факторами её формирования являются недостаточная приверженность лечению, фармакокинетические особенности и лекарственные взаимодействия [33]. Накопление мутаций приводит к формированию сложных профилей резистентности, включающих устойчивость к нескольким классам препаратов [34, 35].

Влияние на эффективность терапии и вирусологическую неудачу

Наличие мутаций устойчивости оказывает непосредственное влияние на выбор схемы антиретровирусной терапии. Перекрёстная резистентность внутри классов препаратов, обусловленная мутациями в активных центрах ферментов, существенно ограничивает возможности последующего лечения [2, 21].

Мутации устойчивости позволяют вирусу сохранять способность к репликации даже в присутствии антиретровирусных препаратов, что приводит к развитию вирусологической неудачи терапии. Это состояние характеризуется невозможностью достижения или поддержания неопределяемого уровня вирусной нагрузки и сопровождается дальнейшим накоплением мутаций [32, 33].

Своевременное выявление вирусологической неудачи и коррекция терапии имеют ключевое значение для предотвращения формирования множественной лекарственной устойчивости и ухудшения клинического прогноза.

Методы диагностики лекарственной устойчивости

Современные подходы к диагностике лекарственной устойчивости включают генотипическое и фенотипическое тестирование, а также технологии секвенирования нового поколения.

Генотипическое тестирование является основным методом выявления мутаций устойчивости и широко применяется в клинической практике. Использование специализированных алгоритмов и баз данных, таких как Stanford HIV Drug Resistance Database, позволяет интерпретировать выявленные мутации и оценивать их клиническое

значение [39, 40]. Метод рекомендуется как перед началом терапии, так и при её неэффективности [44, 48].

Фенотипическое тестирование позволяет количественно оценить чувствительность вируса к препаратам, однако его применение ограничено высокой стоимостью и трудоёмкостью [42].

Технологии секвенирования нового поколения (NGS) обладают высокой чувствительностью и позволяют выявлять минорные варианты вируса, присутствующие в низкой доле популяции. Наличие таких вариантов ассоциировано с повышенным риском вирусологической неудачи, особенно при применении препаратов с низким генетическим барьером [41, 43]. В то же время широкое внедрение NGS ограничено сложностью интерпретации результатов и необходимостью стандартизации методик [43].

Ограничения методов диагностики

Несмотря на значительный прогресс, существующие методы диагностики имеют ряд ограничений. Генотипическое тестирование не всегда позволяет точно предсказать фенотипическую чувствительность вируса, особенно при наличии редких или новых мутаций. Фенотипическое тестирование остаётся дорогостоящим и малодоступным.

Существенную проблему представляет интерпретация результатов, поскольку различные алгоритмы могут давать неоднозначные оценки клинического значения мутаций [39]. Кроме того, стандартные методы могут не выявлять минорные варианты вируса, что приводит к недооценке уровня резистентности [41].

Перспективы и направления дальнейших исследований

Современные исследования направлены на разработку новых антиретровирусных препаратов и совершенствование подходов к терапии. Одним из перспективных направлений является создание препаратов с новыми механизмами действия, включая ингибиторы капсидного белка, такие как ленакапавир, демонстрирующий эффективность при множественной лекарственной устойчивости [53].

Развитие долгодействующих форм антиретровирусных препаратов позволяет снизить зависимость эффективности терапии от приверженности пациентов и уменьшить риск формирования устойчивости [45, 46, 52].

Внедрение технологий секвенирования нового поколения открывает возможности для раннего выявления мутаций устойчивости и персонализации терапии [47]. Интеграция генетических данных вируса с клиническими характеристиками пациента рассматривается как основа для развития персонализированной медицины [52].

Важным направлением остаётся совершенствование систем эпидемиологического надзора за лекарственной устойчивостью, что позволяет своевременно корректировать стратегии лечения и контролировать распространение резистентных вариантов вируса [36, 47, 49].

Заключение

Лекарственная устойчивость ВИЧ остаётся ключевым фактором, ограничивающим эффективность антиретровирусной терапии и влияющим на прогноз заболевания. Высокая генетическая вариабельность вируса и способность к быстрому накоплению мутаций определяют его адаптационный потенциал и обуславливают формирование устойчивых вариантов.

В ходе настоящего обзора показано, что развитие резистентности связано с мутациями в генах, кодирующих обратную транскриптазу, протеазу и интегразу, что приводит к снижению эффективности основных классов антиретровирусных препаратов. Клиническое значение этих изменений проявляется в формировании первичной и вторичной устойчивости, повышении риска вирусологической неудачи и ограничении терапевтических возможностей.

Современные методы диагностики, включая генотипическое тестирование и технологии секвенирования нового поколения, позволяют более точно оценивать мутационный профиль вируса и оптимизировать выбор терапии. Применение препаратов с высоким генетическим барьером устойчивости и индивидуализация лечения являются ключевыми условиями повышения эффективности антиретровирусной терапии.

Дальнейшее развитие подходов к лечению ВИЧ-инфекции связано с внедрением инновационных лекарственных средств, совершенствованием методов диагностики и расширением возможностей персонализированной медицины. Комплексное использование этих подходов позволит снизить распространённость лекарственной устойчивости и улучшить клинические исходы у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Список источников

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. NIH; 2023.
2. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. Topics in Antiviral Medicine. 2022; 30(4): 559–574.
3. Menéndez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: an update. Antiviral Research. 2010; 85(1): 210–231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.07.006>
4. Tao K., Rhee S.Y., Chu C. et al. Treatment-emergent dolutegravir resistance mutations in individuals naïve to HIV-1 integrase inhibitors. Viruses. 2023; 15(9): 1932. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15091932>

5. Carr A., Mackie N.E., Paredes R., Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: a clinical perspective. *Antiviral Therapy*. 2023; 28(5). DOI: <https://doi.org/10.1177/13596535231201162>
6. World Health Organization. HIV drug resistance report 2021. Geneva: WHO; 2021.
7. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Вирко В.А. и др. Основы общей эпидемиологии. Эпидемиологическая диагностика. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2025. 94 с.
8. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Вирко В.А. и др. Эпидемиологическая диагностика. Эпидемиологическое обследование очагов. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2025. 96 с.
9. World Health Organization. HIV drug resistance fact sheet. Geneva: WHO; 2025.
10. Кузин А.А., Емельянов В.Н., Болехан В.Н. и др. Эпидемиология социально значимых заболеваний. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 2025. 93 с.
11. Ntamatungiro A.J., Kagura J., Weisser M., Francis J.M. Pre-treatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naïve adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 77(12): 3231–3241. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac338>
12. Takem E.N., Coox C., Shang J. et al. The association between HIV pretreatment drug resistance and virological outcomes. *PLoS One*. 2024; 19(4): e0300456. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300456>
13. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*. 2012; 18(3): 182–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.12.001>
14. Zanini F., Puller V., Brodin J., Albert J., Neher R.A. In vivo mutation rates and the landscape of fitness costs of HIV-1. *Virus Evolution*. 2017; 3(1): vex003. DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/vex003>
15. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global distribution of HIV-1 subtypes. *AIDS*. 2006; 20(16): W13–W23. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247564.73009.bc>
16. Kantor R., Katzenstein D. Drug resistance in non-subtype B HIV-1. *Journal of Clinical Virology*. 2004; 29(3): 152–159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(03\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(03)00115-X)
17. Rhee S.Y., Jordan M.R., Raizes E. et al. HIV-1 drug resistance mutations. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145772. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145772>
18. Blanco-Arévalo J.L., García-Deltoro M., Torralba M. et al. HIV-1 resistance to integrase inhibitors. *AIDS Reviews*. 2024; 26(2): 67–79. DOI: <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.24000011>
19. Singh A.K., Das K. Insights into HIV-1 reverse transcriptase inhibition. *Viruses*. 2022; 14(5): 1027. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14051027>
20. Obasa A.E., Mikasi S.G., Brado D. et al. Drug resistance mutations in HIV-1. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 438. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00438>
21. Bokharaei-Salim F., Esghaei M., Khanaliha K. et al. HIV-1 RT and protease mutations. *PLoS One*. 2020; 15(3): e0229275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229275>
22. Yu F., Li Q., Wang L. et al. Drug resistance to HIV-1 integrase inhibitors. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2022; 15: 195–203. DOI: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S345797>
23. Kagan R.M., Baxter J.D., Kim T. et al. HIV-1 drug resistance trends in the era of modern antiretrovirals. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025; 12(8): ofaf446. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf446>
24. Lu X., Li Y., Liu M. et al. Drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025; 15: 1510916. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1510916>
25. Liu S., Yuan D., Zhou Y. et al. Resistance to second-generation integrase inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024; 64(3): 107294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107294>
26. Fokam J., Anim-Keng T.T., Pokam B.T. et al. Acquired HIV-1 drug resistance. *AIDS Research and Therapy*. 2025; 22: 97. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12981-025-00775-z>
27. Flieller R., Garcia-Morales C., Brasesco M. et al. HIV drug resistance survey. *Viruses*. 2023; 15(2): 490. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15020490>
28. Lu X., Kang X., Chen S. et al. HIV-1 genetic diversity and resistance. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2015; 31(10): 1038–1045. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2015.0160>
29. Gupta R.K., Gregson J., Parkin N. et al. HIV-1 drug resistance before ART. *Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(3): 346–355. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30702-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30702-8)

30. Ермак Т.Н., Кравченко А.В. Лекарственная устойчивость ВИЧ в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(2): 45–52.
31. World Health Organization. Guidelines on HIV drug resistance. Geneva: WHO; 2019.
32. Phillips A.N., Cambiano V., Nakagawa F. et al. Viral load monitoring. *Lancet HIV*. 2017; 4(1): e16–e25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30077-2)
33. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2022; 27(3): 5–15.
34. Hamers R.L., Sigaloff K.C., Kityo C. et al. HIV drug resistance after ART failure. *Lancet Infectious Diseases*. 2012; 12(4): 307–317. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70276-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70276-9)
35. Кравченко А.В., Ермак Т.Н. Современные подходы к терапии ВИЧ. *Инфекционные болезни*. 2021; 19(1): 30–38.
36. Министерство здравоохранения Российской Федерации. ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации. Москва; 2023.
37. Ладная Н.Н., Покровский В.В. Эпидемиология ВИЧ-инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(4): 12–20.
38. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. Available at: <https://hivdb.stanford.edu>
39. Mbunkah H.A., Marzel A., Schmutz S. et al. Low-abundance HIV drug-resistant variants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 75(10): 2905–2914. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa257>
40. Noguera-Julian M., Edgil D., Harrigan P.R. et al. Next-generation sequencing for HIV drug resistance. *Journal of Infectious Diseases*. 2017; 216(S9): S829–S833. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix411>
41. Paredes R., Marconi V.C., Lockman S. et al. Impact of HIV drug resistance testing. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(5): 655–662. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw324>
42. Günthard H.F., Calvez V., Paredes R. et al. HIV drug resistance testing recommendations. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(4): e121–e132. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30673-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30673-9)
43. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV. Geneva: WHO; 2021.
44. Günthard H.F., Saag M.S., Benson C.A. et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. *JAMA*. 2016; 316(2): 191–210. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900>
45. Stellbrink H.J., Arribas J.R., Stephens J.L. et al. Bictegravir study. *Lancet HIV*. 2019; 6(6): e364–e372. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30080-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30080-3)
46. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R. et al. Dolutegravir plus lamivudine. *Lancet*. 2019; 393: 143–155. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0)
47. Orkin C., Arasteh K., Hernández-Mora M.G. et al. Long-acting ART. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(12): 1124–1135. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512>
48. Gandhi R.T., Landovitz R.J., Sax P.E. et al. IAS-USA recommendations. *JAMA*. 2025; 333(7): 609–628. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24543>
49. Емельянов В.Н., Кузин А.А., Панин И.С., Кулемин М.Э. Эпидемиологический мониторинг показателей заболеваемости. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2025; 27(1): 115–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma632060>
50. Kim Y.S. Long-acting injectable antiretroviral agents. *Infection & Chemotherapy*. 2021; 53(4): 686–695. DOI: <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0136>
51. Deeks S.G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015; 1: 15035. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
52. Chopra A., Bedi S., Verma S. et al. HIV capsid inhibitors. *Drugs*. 2022; 82(2): 123–138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01636-9>
53. Swindells S., Andrade-Villanueva J.F., Richmond G.J. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(12): 1112–1123. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512>

HIV drug resistance: molecular mechanisms, clinical significance, and current approaches to adjusting antiretroviral therapy (literature review)

Stasyuk G. E.¹

scientific company operator;

ORCID: 0009-0000-8131

¹ *Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «S. M. Kirov Military Medical Academy», Saint Petersburg, Russia*

Corresponding author: Stasyuk Gleb Evgenevich; **e-mail:** virko-viktor@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 26.05.2026

Accepted: 14.08.2026

Abstract

Introduction. Drug resistance of the human immunodeficiency virus (HIV) remains one of the key challenges in modern infectious diseases, significantly affecting the effectiveness of antiretroviral therapy and long-term disease prognosis. The high genetic variability of HIV contributes to the rapid emergence of resistance mutations and complicates the selection of effective treatment regimens. **Objective.** To analyze current data on the molecular mechanisms of HIV drug resistance, evaluate their clinical significance, and review modern approaches to the diagnosis and optimization of antiretroviral therapy. **Materials and methods.** A review of Russian and international scientific publications on HIV drug resistance mechanisms published in recent years was performed using specialized medical databases. The analysis included data from clinical and experimental studies, systematic reviews, and clinical guidelines focusing on resistance mutations, diagnostics, and treatment of HIV infection. **Results and discussion.** Drug resistance development is associated with the accumulation of mutations in genes encoding reverse transcriptase, protease, and integrase, as well as with the impact of viral genetic variability and subtype diversity. Cross-resistance and compensatory mutations play an important role in maintaining viral replicative capacity. Modern diagnostic methods, including genotypic and phenotypic testing as well as next-generation sequencing technologies, allow detection of minor viral variants and improve the prediction of treatment efficacy. Clinical evidence indicates that both transmitted and acquired resistance significantly influence the risk of virological failure and the choice of treatment regimens. **Conclusion.** Genetic variability of HIV and the emergence of resistance mutations are key factors determining the effectiveness of antiretroviral therapy. The use of advanced diagnostic methods and personalized treatment approaches can improve therapeutic outcomes and reduce the spread of drug-resistant HIV strains.

Keywords: HIV, drug resistance, antiretroviral therapy, mutations, genotyping, virological failure

References

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. NIH; 2023.
2. Wensing A.M., Calvez V., Ceccherini-Silberstein F. et al. 2022 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in Antiviral Medicine*. 2022; 30(4): 559–574.
3. Menéndez-Arias L. Molecular basis of human immunodeficiency virus drug resistance: an update. *Antiviral Research*. 2010; 85(1): 210–231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.07.006>
4. Tao K., Rhee S.Y., Chu C. et al. Treatment-emergent dolutegravir resistance mutations in individuals naïve to HIV-1 integrase inhibitors. *Viruses*. 2023; 15(9): 1932. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15091932>
5. Carr A., Mackie N.E., Paredes R., Ruxrungtham K. HIV drug resistance in the era of contemporary antiretroviral therapy: a clinical perspective. *Antiviral Therapy*. 2023; 28(5). DOI: <https://doi.org/10.1177/13596535231201162>
6. World Health Organization. HIV drug resistance report 2021. Geneva: WHO; 2021.
7. Emel'yanov V.N., Kuzin A.A., Virko V.A. et al. Osnovy obshchey epidemiologii. Epidemiologicheskaya diagnostika [Fundamentals of general epidemiology. Epidemiological diagnostics]. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova; 2025. 94 p. (In Russ.)

8. Emel'yanov V.N., Kuzin A.A., Virko V.A. et al. Epidemiologicheskaya diagnostika. Epidemiologicheskoe obsledovanie ochagov [Epidemiological diagnostics. Investigation of epidemiological foci]. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova; 2025. 96 p. (In Russ.)
9. World Health Organization. HIV drug resistance fact sheet. Geneva: WHO; 2025.
10. Kuzin A.A., Emel'yanov V.N., Bolekhan V.N. et al. Epidemiologiya sotsial'no znachimykh zabolevaniy [Epidemiology of socially significant diseases]. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya akademiya imeni S.M. Kirova; 2025. 93 p. (In Russ.)
11. Ntamatungiro A.J., Kagura J., Weisser M., Francis J.M. Pre-treatment HIV-1 drug resistance in antiretroviral therapy-naïve adults. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022; 77(12): 3231–3241. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkac338>
12. Takem E.N., Coox C., Shang J. et al. The association between HIV pretreatment drug resistance and virological outcomes. *PLoS One*. 2024; 19(4): e0300456. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300456>
13. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine*. 2012; 18(3): 182–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.12.001>
14. Zanini F., Puller V., Brodin J., Albert J., Neher R.A. In vivo mutation rates and the landscape of fitness costs of HIV-1. *Virus Evolution*. 2017; 3(1): vex003. DOI: <https://doi.org/10.1093/ve/vex003>
15. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global distribution of HIV-1 subtypes. *AIDS*. 2006; 20(16): W13–W23. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000247564.73009.bc>
16. Kantor R., Katzenstein D. Drug resistance in non-subtype B HIV-1. *Journal of Clinical Virology*. 2004; 29(3): 152–159. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(03\)00115-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(03)00115-X)
17. Rhee S.Y., Jordan M.R., Raizes E. et al. HIV-1 drug resistance mutations. *PLoS One*. 2015; 10(12): e0145772. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145772>
18. Blanco-Arévalo J.L., García-Deltoro M., Torralba M. et al. HIV-1 resistance to integrase inhibitors. *AIDS Reviews*. 2024; 26(2): 67–79. DOI: <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.24000011>
19. Singh A.K., Das K. Insights into HIV-1 reverse transcriptase inhibition. *Viruses*. 2022; 14(5): 1027. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14051027>
20. Obasa A.E., Mikasi S.G., Brado D. et al. Drug resistance mutations in HIV-1. *Frontiers in Microbiology*. 2020; 11: 438. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00438>
21. Bokharaei-Salim F., Esghaei M., Khanaliha K. et al. HIV-1 RT and protease mutations. *PLoS One*. 2020; 15(3): e0229275. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229275>
22. Yu F., Li Q., Wang L. et al. Drug resistance to HIV-1 integrase inhibitors. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2022; 15: 195–203. DOI: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S345797>
23. Kagan R.M., Baxter J.D., Kim T. et al. HIV-1 drug resistance trends in the era of modern antiretrovirals. *Open Forum Infectious Diseases*. 2025; 12(8): ofaf446. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf446>
24. Lu X., Li Y., Liu M. et al. Drug resistance mutations in newly diagnosed HIV-1 infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025; 15: 1510916. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1510916>
25. Liu S., Yuan D., Zhou Y. et al. Resistance to second-generation integrase inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024; 64(3): 107294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2024.107294>
26. Fokam J., Anim-Keng T.T., Pokam B.T. et al. Acquired HIV-1 drug resistance. *AIDS Research and Therapy*. 2025; 22: 97. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12981-025-00775-z>
27. Flieller R., Garcia-Morales C., Brasesco M. et al. HIV drug resistance survey. *Viruses*. 2023; 15(2): 490. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15020490>
28. Lu X., Kang X., Chen S. et al. HIV-1 genetic diversity and resistance. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2015; 31(10): 1038–1045. DOI: <https://doi.org/10.1089/AID.2015.0160>
29. Gupta R.K., Gregson J., Parkin N. et al. HIV-1 drug resistance before ART. *Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18(3): 346–355. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30702-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30702-8)
30. Ermak T.N., Kravchenko A.V. Lekarstvennaya ustoychivost' VICH v Rossiyskoy Federatsii [HIV drug resistance in the Russian Federation]. *Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases]*. 2020; 18(2): 45–52. (In Russ.)
31. World Health Organization. Guidelines on HIV drug resistance. Geneva: WHO; 2019.

32. Phillips A.N., Cambiano V., Nakagawa F. et al. Viral load monitoring. *Lancet HIV*. 2017; 4(1): e16–e25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(16\)30077-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(16)30077-2)
33. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. VICH-infektsiya v Rossiyskoy Federatsii [HIV infection in the Russian Federation]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2022; 27(3): 5–15. (In Russ.)
34. Hamers R.L., Sigaloff K.C., Kityo C. et al. HIV drug resistance after ART failure. *Lancet Infectious Diseases*. 2012; 12(4): 307–317. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70276-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70276-9)
35. Kravchenko A.V., Ermak T.N. Sovremennye podkhody k terapii VICH [Modern approaches to HIV therapy]. *Infeksionnye bolezni* [Infectious Diseases]. 2021; 19(1): 30–38. (In Russ.)
36. Ministry of Health of the Russian Federation. VICH-infektsiya u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii [HIV infection in adults: clinical guidelines]. Moscow; 2023. (In Russ.)
37. Ladnaya N.N., Pokrovskiy V.V. Epidemiologiya VICH-infektsii [Epidemiology of HIV infection]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2021; 98(4): 12–20. (In Russ.)
38. Stanford University. HIV Drug Resistance Database. Available at: <https://hivdb.stanford.edu> (accessed: 2025).
39. Mbunkah H.A., Marzel A., Schmutz S. et al. Low-abundance HIV drug-resistant variants. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 75(10): 2905–2914. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa257>
40. Noguera-Julian M., Edgil D., Harrigan P.R. et al. Next-generation sequencing for HIV drug resistance. *Journal of Infectious Diseases*. 2017; 216(S9): S829–S833. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jix411>
41. Paredes R., Marconi V.C., Lockman S. et al. Impact of HIV drug resistance testing. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(5): 655–662. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw324>
42. Günthard H.F., Calvez V., Paredes R. et al. HIV drug resistance testing recommendations. *Lancet Infectious Diseases*. 2019; 19(4): e121–e132. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30673-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30673-9)
43. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV. Geneva: WHO; 2021.
44. Günthard H.F., Saag M.S., Benson C.A. et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults. *JAMA*. 2016; 316(2): 191–210. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8900>
45. Stellbrink H.J., Arribas J.R., Stephens J.L. et al. Bictegravir study. *Lancet HIV*. 2019; 6(6): e364–e372. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30080-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30080-3)
46. Cahn P., Madero J.S., Arribas J.R. et al. Dolutegravir plus lamivudine. *Lancet*. 2019; 393: 143–155. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0)
47. Orkin C., Arasteh K., Hernández-Mora M.G. et al. Long-acting ART. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(12): 1124–1135. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512>
48. Gandhi R.T., Landovitz R.J., Sax P.E. et al. IAS-USA recommendations. *JAMA*. 2025; 333(7): 609–628. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.24543>
49. Emel'yanov V.N., Kuzin A.A., Panin I.S., Kulemin M.E. Epidemiologicheskiy monitoring pokazateley zaboлеваemosti, smertnosti i dostovernost' ucheta germinogennykh opukholey yaichka [Epidemiological monitoring of morbidity and mortality indicators and reliability of testicular germ cell tumor registration]. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2025; 27(1): 115–124. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma632060>
50. Kim Y.S. Long-acting injectable antiretroviral agents. *Infection & Chemotherapy*. 2021; 53(4): 686–695. DOI: <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0136>
51. Deeks S.G., Overbaugh J., Phillips A., Buchbinder S. HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015; 1: 15035. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.35>
52. Chopra A., Bedi S., Verma S. et al. HIV capsid inhibitors. *Drugs*. 2022; 82(2): 123–138. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01636-9>
53. Swindells S., Andrade-Villanueva J.F., Richmond G.J. et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(12): 1112–1123. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909512>