

Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987—2015 гг.

И.А. ЛАПОВОК¹, А.Э. ЛОПАТУХИН¹, Д.Е. КИРЕЕВ¹, Е.В. КАЗЕННОВА², А.В. ЛЕБЕДЕВ², М.Р. БОБКОВА², А.Н. КОЛОМЕЕЦ³, Г.И. ТУРБИНА⁴, Г.А. ШИПУЛИН¹, Н.Н. ЛАДНАЯ¹, В.В. ПОКРОВСКИЙ¹

¹ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; ²Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск, Россия; ⁴ГУЗ «Липецкий областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Липецк, Россия

Резюме

Цель исследования. Одновременный анализ образцов ВИЧ-1 из всех российских регионов для характеристики эпидемиологии ВИЧ-инфекции в стране в целом.

Материалы и методы. Выполнено наиболее обширное исследование нуклеотидных последовательностей гена *pol* образцов ВИЧ-1, выделенных от позитивных по ВИЧ лиц из разных регионов России с датой установления диагноза 1987—2015 гг. Нуклеотидные последовательности генома ВИЧ-1 анализировали с помощью компьютерных программ и открытых он-лайн-приложений для определения подтипа вируса и выявления новых рекомбинантных форм.

Результаты. Проведен анализ нуклеотидных последовательностей гена *pol* 1697 образцов ВИЧ-1 и получены данные о доминировании в России генетического варианта IDU-A подтипа A1 на всей территории России (более 80% всех случаев инфекции). Проведен анализ других вариантов вируса, циркулирующих в России, в том числе подтверждено ранее описанное в литературе явление увеличения степени распространения рекомбинанта CRF63_02A1 в Сибири. Выявлены 4 новые рекомбинантные формы, сформированные вирусами подтипа A1 (IDU-A) и B, а также две AG-рекомбинантные формы. Обнаружено увеличение генетической дистанции между вирусами варианта IDU-A, циркулирующими в среде потребителей инъекционных наркотиков и в среде лиц, инфицированных в результате гетеросексуальных контактов, а также изменение вируса подтипа G, вызвавшего вспышку на юге страны в 1988—1989 гг., с течением времени.

Заключение. Полученные данные демонстрируют непрерывность процесса генетической изменчивости и рекомбинации ВИЧ-1 в России с течением времени, а также увеличение генетического разнообразия с увеличением степени пораженности населения ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова. ВИЧ-1, ген *pol*, филогенетический анализ, подтип, рекомбинант.

Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987—2015

I.A. LAPOVOK¹, A.E. LOPATUKHIN¹, D.E. KIREEV¹, E.V. KAZENNOVA², A.V. LEBEDEV², M.R. BOBKOVA², A.N. KOLOMEETS³, G.I. TURBINA⁴, G.A. SHIPULIN¹, N.N. LADNAYA¹, V.V. POKROVSKY¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; ²D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; ⁴Lipetsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Lipetsk, Russia

Aim. To simultaneously analyze HIV-1 samples from all Russian regions to characterize the epidemiology of HIV infection in the country as a whole.

Subjects and methods. The most extensive study was conducted to examine nucleotide sequences of the *pol* gene of HIV-1 samples isolated from HIV-positive persons in different regions of Russia, with the diagnosis date being fixed during 1987—2015. The nucleotide sequences of the HIV-1 genome were analyzed using computer programs and on-line applications to identify a virus subtype and new recombinant forms.

Results. The nucleotide sequences of the *pol* gene were analyzed in 1697 HIV-1 samples and the findings were that the genetic variant subtype A1 (IDU-A) was dominant throughout the entire territory of Russia (in more than 80% of all infection cases). Other virus variants circulating in Russia were analyzed; the phenomenon of the higher distribution of the recombinant form CRF63/02A in Siberia, which had been previously described in the literature, was also confirmed. Four new recombinant forms generated by the virus subtype A1 (IDU-A) and B and two AG recombinant forms were found. There was a larger genetic distance between the viruses of IDU-A variant circulating among the injecting drug users and those infected through heterosexual contact, as well as a change in the viruses of subtype G that caused the outbreak in the south of the country over time in 1988—1989.

Conclusion. The findings demonstrate continuous HIV-1 genetic variability and recombination over time in Russia, as well as increased genetic diversity with higher HIV infection rates in the population.

Keywords: HIV-1, *pol* gene, phylogenetic analysis, subtype, recombinant.

ВИЧ-1 — вирус иммунодефицита человека I-го типа
ГД — генетическая дистанция
МСМ — мужчины, практикующие секс с мужчинами

ПИН — потребители инъекционных наркотиков
IDU-A; от англ. injecting drug users — ПИН

Изучение распространенности генетических вариантов и оценка генетического разнообразия вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) — важная задача молекулярной эпидемиологии. Развитие технологии полимеразной цепной реакции и методов анализа нуклеотидных последовательностей (секвенирования) генома вируса позволяет проводить такого рода исследования на базе множества медицинских и научных центров.

Ряд работ детально характеризуют особенности генетической структуры и разнообразие циркулирующих в России вариантов вируса, в том числе доминирующего варианта подтипа А1 (IDU-A; от англ. injecting drug users — потребители инъекционных наркотиков — ПИН) и обнаруженного в последние годы CRF63_02A1 [1–5]. Однако данные исследования проводились независимо друг от друга и описывали эпидемиологическую ситуацию на территории отдельных регионов страны. При этом существует необходимость одновременного анализа образцов из всех российских регионов для характеристики эпидемиологии ВИЧ-инфекции в стране в целом.

В данной статье представлен результат молекулярно-эпидемиологического анализа обширной базы нуклеотидных последовательностей гена *pol* образцов ВИЧ-1, выделенных в разных регионах страны от позитивных по ВИЧ лиц с различными датами установления диагноза.

Материалы и методы

Проводили анализ нуклеотидных последовательностей области гена *pol* (положения 2264–3255 относительно HXB-2, GeneBank K03455), кодирующей протеазу (5–99-я аминокислота) и обратную транскриптазу (38–286-я аминокислота) ВИЧ-1, а также сопутствующих эпидемиологических данных. Эпидемиологические данные включали информацию о половой принадлежности пациента, предположительном регионе инфицирования, дате установления диагноза, пути инфицирования и схеме терапии. В дальнейшем оценка степени генетического разнообразия ВИЧ-1 проводилась среди образцов от нелеченых пациентов.

Источником нуклеотидных последовательностей и эпидемиологических данных служила Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (www.hivresist.ru), в качестве источника дополнительных и референсных последовательностей применяли базу данных Лос-Аламос (www.hiv.lanl.gov).

Выравнивание последовательностей осуществляли с помощью программы MEGA 6.0 (<http://www.megasoftware.net/>). Повторяющиеся нуклеотидные последовательности выявляли путем оценки генетической дистанции (ГД) между последовательностями, в случае обнаружения идентичной пары более свежий образец исключали из дальнейшего анализа. Генотипирование образцов и филогенетический анализ проводили с помощью онлайн приложений COMET HIV-1/2 и HCV v.0.2, REGA HIV-1

Subtyping Tool v.3.0, PhyML v.3.0. (www.hiv.lanl.gov). Оптимизацию филогенетических деревьев выполняли в программе FigTree v.1.3.1 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/>). Определение генетической близости и рекомбинационный анализ осуществляли с помощью HIVBlast Tool и RIP (www.hiv.lanl.gov).

Степень внутригруппового нуклеотидного (генетического) разнообразия оценивали путем расчета матрицы ГД с применением модели нуклеотидных замен Тамура-Нея (TrN) и игнорированием всех сайтов, включающих инделы (gap).

Статистический анализ выполняли с применением пакета прикладных программ Statistica v.6.0 («StatSoft», США). Достоверность различий между сравниваемыми показателями оценивали с использованием теста Краскела—Уоллиса ANOVA. Категориальные переменные обобщали в виде частот и сравнивали с использованием критерия χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика обследованной популяции. Проанализированы нуклеотидные последовательности генома и эпидемиологические данные 1697 образцов ВИЧ-1, выделенных от пациентов с датой установления диагноза с 1987 по 2015 г.: 1572 образца представлены в Российской базе данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам, 125 загружены из базы данных Лос-Аламос.

Распределение образцов по регионам предположительного инфицирования (федеральным округам — ФО России) оказалось следующим: Центральный ($n=419$), Дальневосточный ($n=151$), Приволжский ($n=342$), Северо-Западный ($n=73$), Северо-Кавказский ($n=19$), Сибирский ($n=467$), Уральский ($n=30$), Южный ($n=94$). Еще для 102 (6,01%) образцов отсутствовала информация о регионе инфицирования. Для 77 (4,54%) пациентов отсутствовала информация о половой принадлежности, 884 (52,09%) образца получены от мужчин, 736 (43,37%) от женщин.

Путь передачи вируса известен лишь для 968 (57,04%) пациентов, среди них соотношение уязвимых групп следующее: потребители инъекционных наркотиков (ПИН) 448 (46,28%), инфицированные гетеросексуальным путем 438 (45,25%), инфицированные вертикальным путем (от матери к ребенку) 64 (6,61%). На остальные пути передачи приходилось 1,86% (18 пациентов).

Получен 741 образец от нелечившихся пациентов (наивных пациентов), 606 образцов — от пациентов с получивших лечение, для 350 образцов эта информация неизвестна.

Генотипирование. Генотипирование исследованных образцов показало, что 1376 (81,09%) образцов ВИЧ-1 относится к ВИЧ-1 подтипа А1. Тем не менее отмечено постепенное увеличение доли других генетических вариантов среди случаев ВИЧ-инфекции к 2015 г. (см. рисунок, а). Так, если в 2000–2001 ($n=206$) гг. подтип А1 выявлен в 91,75% образцов, то в 2007–2008 гг. ($n=319$) — 86,84%, а в 2014–2015 гг. ($n=163$) — 70,55% ($p < 0,001$).

Наиболее часто выявляемым не-А вирусом оказался вирус подтипа В, обнаруженный в 134 (7,90%) образцах. Основными источниками образцов вируса подтипа В яв-

Сведения об авторах:

Лопатухин Алексей Эдуардович — м.н.с.

Киреев Дмитрий Евгеньевич — н.с.

Казеннова Елена Валерьевна — в.н.с.

Лебедев Алексей Владимирович — м.н.с.

Бобкова Марина Ридовна — рук. отдела

Коломеец Анна Николаевна — врач-бактериолог

Турбина Галина Ивановна — биолог

Шипулин Герман Александрович — зав. отделом

Ладная Наталья Николаевна — н.с.

Покровский Вадим Валентинович — зам. директора

Контактная информация:

Лаповок Илья Андреевич — н.с.; 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 3А; тел.: +7(495)974-9646, доб. 22-65% e-mail: i_lapovok@mail.ru, ilyalapovok@gmail.com

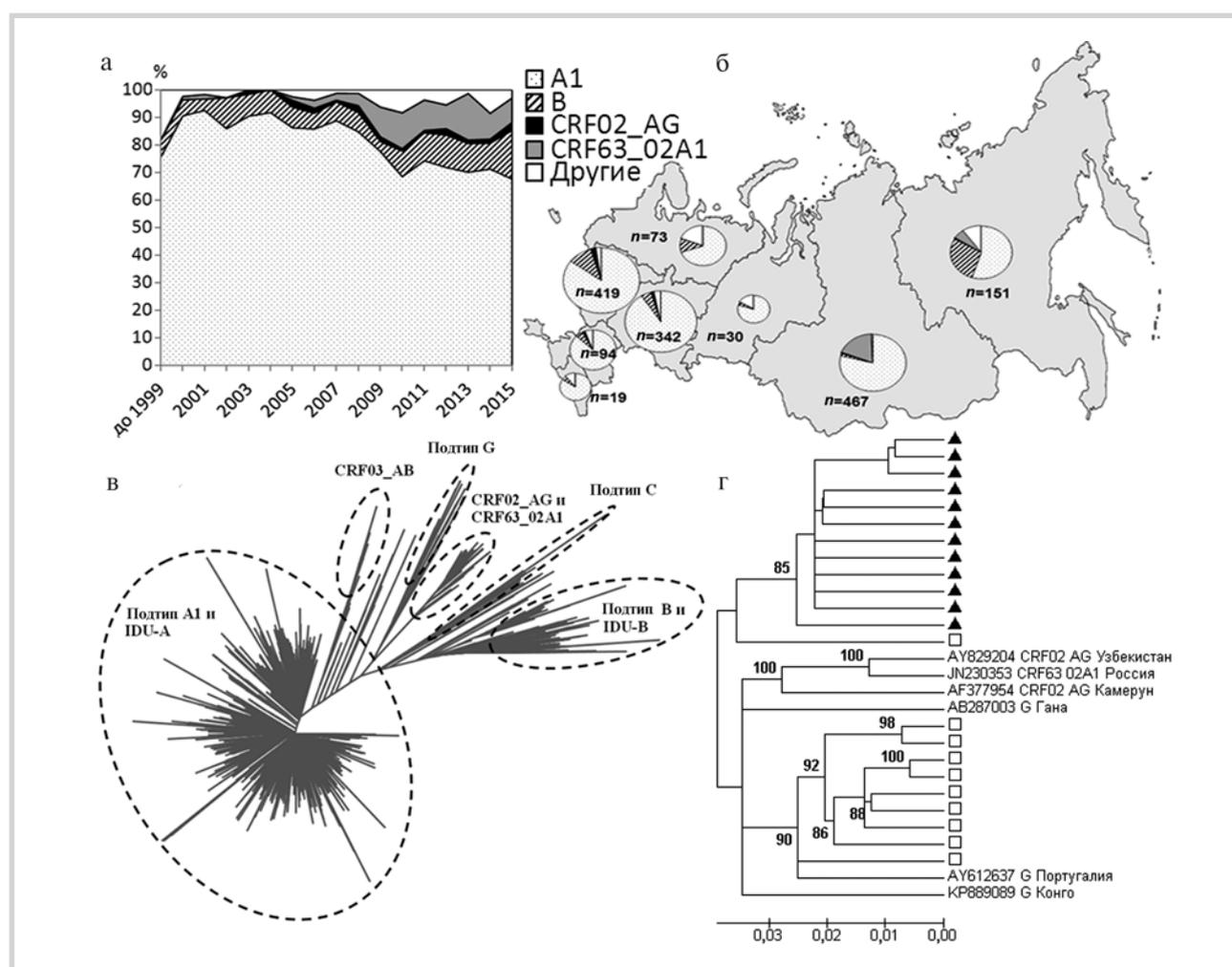
лялись Центральный ($n=43$) и Дальневосточный ($n=43$) ФО. Еще 119 (7,01%) образцов относились к рекомбинантам между вирусами подтипов A1 и G, 23 (1,35%) образца генотипированы как АВ-рекомбинанты. Наконец, 45 (2,65%) образцов относились к другим генетическим вариантам: 22 (1,30%) к подтипу G, 18 (1,06%) подтипу С, 2 (0,12%) к CRF01_AE. Выявлено по одному образцу вирусов подтипа D, CRF06_crx и CRF11_crx. Распределение генетических вариантов оказалось неравномерным в разных регионах страны. Так, несмотря на тотальное доминирование во всех регионах вируса подтипа A1, в Сибирском ФО чаще определялись случаи инфекции вирусами из группы AG-рекомбинантов, а в Дальневосточном ФО — вирусом подтипа В (см. рисунок, б).

Анализ вирусов подтипа A1. Филогенетический анализ (см. рисунок, в) позволил установить, что 1370 (99,56%) из

1376 образцов подтипа A1, исследованных в работе, относились к генетическому варианту IDU-A [1, 2]. Лишь 4 образца кластеризовались совместно с референсной последовательностью AB287376 вируса подтипа A1, типичного для Руанды, где этот вариант вируса является одним из доминирующих.

Среди вирусов варианта IDU-A 585 (42,70%) образцов получены от пациентов с неизвестным путем заражения, 365 (26,64%) от пациентов, заразившихся вследствие гетеросексуальных контактов, 356 (25,99%) — от пациентов группы ПИН. На долю вертикального пути передачи приходилось 55 (4,01%) образцов, на долю остальных путей передачи — 9 (0,66%) образцов, из которых 5 получены от мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ).

Для оценки изменения степени генетических различий варианта IDU-A от момента начала эпидемии по на-



Результаты генотипирования исследованных образцов ВИЧ-1 из разных регионов России с датой установления диагноза 1987—2015 гг.

а — изменение соотношения (в %) различных генетических вариантов ВИЧ-1 в России в 1999—2015 гг.; б — распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в различных федеральных округах России (размер диаграмм пропорционален количеству проанализированных образцов из каждого ФО); в — результат филогенетического анализа по методу максимального правдоподобия (GTR+G статистической модели нуклеотидных замен) области генома ВИЧ-1, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу ВИЧ-1 1697 образцов, исследованных в работе; г — результат филогенетического анализа по методу максимального правдоподобия (100 независимых построений, GTR+G статистической модели нуклеотидных замен) исследуемых нуклеотидных последовательностей образцов подтипа G от пациентов с диагнозом, поставленным в 1989 г. (треугольники), и от пациентов с диагнозом, установленным в 2002 г. и позже (прямоугольники).

стоящее время рассчитана ГД между образцами, полученными от пациентов с разной датой установления диагноза.

Исследовали образцы в двух наиболее многочисленных группах: от ПИН и пациентов, инфицированных при гетеросексуальных контактах. Для исключения влияния специфической терапии на генетическое разнообразие ВИЧ-1 анализу подвергали лишь последовательности генома вирусов, полученные от «наивных» пациентов. Обнаружено, что показатель среднего внутригруппового нуклеотидного разнообразия (\pm стандартная ошибка) среди вариантов вируса, циркулирующих в популяции ПИН, увеличивается со временем: с $0,50 \pm 0,04 \cdot 10^{-2}$ замен на сайт для образцов от 42 пациентов с датой диагноза 1996—2001 гг. и $0,89 \pm 0,05 \cdot 10^{-2}$ замен на сайт с датой диагноза 2002—2009 гг. (50 пациентов), до $2,06 \pm 0,07 \cdot 10^{-2}$ замен на сайт с датой диагноза 2010—2015 (51 пациент) ($p < 0,001$).

Количество образцов от пациентов, инфицированных гетеросексуальным путем, в изучаемых временных группах неодинаковое, поэтому данные образцы разделены на 2 группы: с датой диагноза до 2008 г. и с датой диагноза в 2008—2015 гг. Показатель внутригруппового нуклеотидного разнообразия (\pm стандартная ошибка) также увеличился со временем: с $0,64 \pm 0,03 \cdot 10^{-2}$ замен на сайт в группе до 2008 г. ($n=98$) до $0,99 \pm 0,04 \cdot 10^{-2}$ замен на сайт в группе 2008—2015 ($n=125$) ($p < 0,001$).

Анализ вирусов не-А-подтипов. По данным филогенеза, из 134 образцов ВИЧ-1 подтипа В 52 образца (42 из которых собраны в Дальневосточном ФО) относились к генетическому варианту подтипа В (IDU-В), циркуляция которого ранее отмечалась в среде ПИН в восточноевропейских странах, в том числе в Николаевской области Украины [6]. Остальные 82 образца генетически близки к штамму K03455 (референсвариант ВИЧ-1 HXB-2) вируса подтипа В, циркулирующего в странах Западной Европы [1, 6].

Филогенетический анализ позволил выявить 16 образцов, относящихся к рекомбинантной форме CRF02_AG, циркулирующей как в странах Средней Азии, так и в Сибири [7—9]. Ранее описываемый российскими авторами рекомбинант CRF63_02A1 [3, 4] обнаружен в 95 образцах, из которых 86 выделены в Новосибирске, Алтайском крае и в других регионах Сибирского ФО, при этом частота выявления CRF63_02A1 в Сибири увеличивалась со временем. Если в группе пациентов с диагнозом, установленным до 2002 г. ($n=81$), он выявлялся всего в 3,70% случаев, а у пациентов с инфекцией, выявленной в 2002—2009 гг. ($n=207$), — в 10,63%, то на долю CRF63_02A1 в группе пациентов с датой диагноза 2010—2015 гг. ($n=179$) приходилось уже 34,08% ($p < 0,001$). В других регионах страны этот вариант не получил такого активного распространения: лишь на территории Дальневосточного ФО выделены 9 образцов этого варианта. Еще 3 образца, интерпретированные с применением он-лайн-ресурсов как AG-рекомбинанты, образовывали на филогенетическом древе внешние ветви относительно образцов CRF02_AG и CRF63_02A1, что не позволяло достоверно установить их принадлежность к одному из двух генетических вариантов. Примечательно, что выявлено лишь 2 образца AG-рекомбинанта, кластеризовавшихся независимо от описанных совместно с референсной последовательностью AF377954 вируса, циркулирующего в Камеруне — регионе, где CRF02_AG представлен наиболее широко.

Генотипированы как АВ-рекомбинанты 23 образца, однако только 16 из них достоверно относились к типичному для России и стран СНГ рекомбинанту CRF03_AB [6, 10]. Остальные 7 образцов относились к новым, не описанным ранее рекомбинантным формам.

При филогенетическом анализе 22 образцов подтипа G формировались 2 четких кластера (см. рисунок, г): первый (формирующийся в 85% независимых построений) включал 12 образцов, выделенных от пациентов с диагнозом ВИЧ-инфекция, установленным в 1988—1989 гг. в Северо-Западном, Южном и Северо-Кавказском ФО, что указывает на принадлежность данных образцов к Ростово-Элистинской внутрибольничной вспышке 1988—1989 гг. Еще 9 из 10 образцов (7 из которых выделены в соседнем Приволжском ФО) от пациентов с диагнозом, установленным после 2000 г., в 90 построениях из 100 кластеризовались совместно и отдельно от первого кластера.

Наконец, 18 образцов относились к подтипу С. Полученные 15 образцов из Дальневосточного ФО (ранее опубликованный анализ [1] указывает на их близость к вирусам, циркулирующим в Африке) в нашем исследовании также кластеризовались совместно с типичным африканским вариантом ВИЧ-1 подтипа С — АВ485643. В то же время 2 образца из Москвы и Самары кластеризовались с вирусами подтипа С из Китая и Индии (референс-штаммы KC898996 и АВ023804 соответственно).

Анализ редких для России генетических вариантов и уникальных рекомбинантных форм. Детальный анализ упомянутых выше 7 рекомбинантов вируса А1 и В подтипа позволил выявить 4 новых рекомбинантных варианта вируса, имеющих разные точки рекомбинации: 3 содержали сегменты вирусов подтипа В и варианта IDU-A, а еще один оказался рекомбинантом между вирусом подтипа В и вариантом FN995656 — уникальным рекомбинантом А1/В, выявленным в Белоруссии в 2010 г. [10].

Обнаружен один образец, оказавшийся рекомбинантом вируса CRF02_AG, циркулирующего в Средней Азии, и варианта IDU-A, и два образца нового рекомбинанта, чей геном содержал сегменты, идентичные варианту IDU-A и изолята AF377954 — камерунского варианта CRF02_AG.

Кроме того, обнаружено два не связанных эпидемиологически образца CRF01_AE, циркуляция которого характерна для стран Юго-Восточной Азии [6]. Еще 3 образца по данным он-лайн-генотипирования с применением приложений COMET и Rega и филогенеза достоверно принадлежали к редким для России генетическим вариантам: один образец из Смоленска относился к подтипу D (на 87%), а 2 образца (из Санкт-Петербурга и Красноярска) в 99 построениях из 100 образовывали общие кластеры с вариантами CRF06_srx и CRF11_srx соответственно.

Обсуждение

До середины 90-х годов XX века на территории бывшего СССР выявляли 7 генетических подтипов вируса (А, В, С, D, F, G, H) и 3 рекомбинантные формы (CRF01_AE, CRF02_AG и gagDenvG) [11—13], причем разные генетические варианты циркулировали в определенных уязвимых группах. Так, вирус подтипа В чаще выявляли в среде МСМ [6]. Кроме того, в конце 1988 г. в Элисте Ростовской

области возникла внутрибольничная вспышка инфекции, включающая более 250 человек и вызванная африканским вирусом подтипа G. Первоисточником вируса стал мужчина, инфицированный в Конго [14, 15].

В 90-х годах XX века произошло проникновение с территории Украины варианта вируса подтипа A1 в среду ПИН, что привело к катастрофическому увеличению новых случаев ВИЧ-инфекции и доминированию этого варианта на основной территории страны. Этот генетический вариант получил название IDU-A (от англ. injecting drug users — потребители инъекционных наркотиков) [6]. В данной работе обнаружено, что более 80% исследованных образцов ВИЧ-1 относились к этому генетическому варианту.

В данном исследовании получено подтверждение увеличения гетерогенности вирусной популяции, выражающееся как в виде увеличения доли не-A-подтипов и рекомбинантных форм, так и нарастания генетического разнообразия внутри варианта IDU-A в группах ПИН и лиц, инфицированных гетеросексуальным путем. Наиболее вероятно, что такие результаты связаны с ростом эпидемии в стране и увеличением пораженности населения ВИЧ-инфекцией [16].

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в разных регионах имеет свои особенности. Так, ранее опубликованные [3, 4, 9] и подтвержденные нами данные о распространении вируса CRF63_02A1 в Сибири в будущем могут привести к экспансии этого варианта в другие регионы страны. В то же время увеличение распространенности CRF63_02A1 нуждается в дополнительном подтверждении, например путем генотипирования вируса у недавно инфицированных лиц на территории этого региона.

Ранее опубликованные [1] и приведенные в настоящем исследовании данные о циркуляции на Дальнем Востоке варианта IDU-B подтипа B достаточно необычны. Этот вариант, выявленный в 1994 г. в среде ПИН в южных

регионах Украины, как ранее считалось, не оказывал серьезного влияния на эпидемию ВИЧ-инфекции в России. Появление IDU-B на Дальнем Востоке страны, очевидно, является прямым следствием трудовой миграции из Украины [1].

Наши результаты позволяют выдвинуть предположение об изменении с течением времени вируса подтипа G, вызвавшего «Ростово-Элистинскую» вспышку 1988—1989 гг. [14, 15] и до сих пор циркулирующего в Южном ФО. В то же время совместная кластеризация образцов от всех пациентов с диагнозом, поставленным после 2000 г., может свидетельствовать о возможности существования общего источника инфекции для данных пациентов. Тем не менее данная гипотеза нуждается в дальнейшей проверке с исследованием увеличенной выборки образцов подтипа G.

Важным следствием циркуляции на территории страны нескольких генетических вариантов является рекомбинация вирусов. Факты образования новых уникальных рекомбинантных форм ранее отмечены в России [12], Белоруссии [10] и Киргизии [7]. В связи с этим отдельного внимания заслуживают выявленные нами новые AG- и АВ-рекомбинанты. Примечательно, что один из АВ-рекомбинантов, обнаруженный в 2014 г. в Северо-Западном ФО, являлся рекомбинантом подтипа B и нового АВ-рекомбинанта (FN995656), выявленного в Белоруссии [10].

Нуклеотидные последовательности гена *pol* обнаруженных уникальных рекомбинантных форм опубликованы в GeneBank под номерами KX648291-KX648299.

Исследование частично выполнено с привлечением средств гранта Российского научного фонда (проект №15-15-00050).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kazenova E, Laga V, Lapovok I, Glushchenko N, Neshumaev D, Vasilyev A, Bobkova M. HIV-1 genetic variants in the Russian Far East. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(8):742-752. <https://doi.org/10.1089/AID.2013.0194>
- Казеннова Е.В., Васильев А.В., Лаповок И.А., Гришечкин А.Е., Лага В.Ю., Саламов Г.Г., Туманов А.С., Парыгина О.А., Рузаева Л.А., Грезина Л.А., Серкина Т.П., Кауфман О.А., Ооржак Н.Д., Лукашов В.В., Бобкова М.Р. Генетические варианты ВИЧ-1 в Азиатской части России (2005-2010). *Вопросы вирусологии*. 2013;58(4):28-35. [Kazenova E, Vasil'ev A, Lapovok I, Grishechkin A, Laga V, Salamov G, Tumanov A, Parygina O, Ruzaeva L, Grezina L, Serkina T, Kaufman O, Oorzhak N, Lukashov V, Bobkova M. HIV-1 genetic variants in the Asian part of Russia: a study (2005-2010). *Vopr Virusol*. 2013;58(4):28-35. (In Russ.)]. PMID: 24354062
- Baryshev P, Bogachev V, Gashnikova N. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia. *Arch Virol*. 2012;157(12):2335-2341. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1442-4>
- Baryshev P, Bogachev V, Gashnikova N. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(6):592-597. <https://doi.org/10.1089/AID.2013.0196>
- Kolomeets A, Varghese V, Lemey P, Bobkova M, Shafer R. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses. *AIDS*. 2014;28(17):F1-F8. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000485>
- Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR. *AIDS Rev*. 2013;15(4):204-212. PMID: 24192601
- Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Васильев А.В., Лаповок И.А., Исмаилова А., Бейшеева Н., Асыбалиева Н., Бобкова М.Р. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, распространенных на территории Киргизии *Вопросы вирусологии*. 2012;57(5):26-32. [Laga V, Kazenova E, Vasil'ev A, Lapovok I, Ismailova A, Beisheeva N, Asybalieva N, Bobkova M. Molecular genetic characterization of the HIV-1 variants abundant in Kirgizia. *Vopr Virusol*. 2012;57(5):26-32. (In Russ.)]. PMID: 23248856
- Lapovok I, Kazenova E, Laga V, Vasilyev A, Utegenova A, Abishev A, Dzissyuk N, Tukeev M, Bobkova M. Short communication: molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Kazakhstan: CRF02_AG prevalence is increasing in the southeastern provinces. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014;30(8):769-774. <https://doi.org/10.1089/AID.2013.0291>

9. Гашникова Н.М., Сафронов П.Ф., Никонорова Ю.В., Унагаева Н.В., Лаптева Т.А., Богачев В.В., Барышев П.Б., Тотменин А.В., Букин Е.К., Бочаров Е.Ф., Черноусова Н.Я., Ставский Е.А. Свойства изолятов CRF02_AG ВИЧ-1, циркулирующих на территории Новосибирской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011;(3):38-43. [Gashnikova N, Safronov P, Nikonogova Y, Unagaeva N, Lapteva T, Bogachev V, Baryshev P, Totmenin A, Bukin E, Bocharov E, Chernousova N, Stavskii E. Properties of CRF02_AG HIV-1 isolates circulating in Novosibirsk region. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2011;(3):38-43. (In Russ.)]. PMID: 21809643.
10. Eremin V, Gasich E, Sasinovich S. A New Unique Recombinant HIV Type 1 Isolated from a Child Born to an HIV-Infected Mother. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2011;27(12):1323-1326. <https://doi.org/10.1089/AID.2011.0112>
11. Bobkov AI, Cheingsong-Popov R, Selimova L, Kazennova E, Karasyova N, Kravchenko A, Ladnaya N, Pokrovsky V, Weber J. Genetic heterogeneity of HIV type 1 in Russia: identification of H variants and relationship with epidemiological data. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1996;12(18):1687-1690. <https://doi.org/10.1089/aid.1996.12.1687>
12. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Бобкова М.Р., Ладная Н.Н., Кравченко А.В., Покровский В.В., Вебер Д. Нуклеотидные последовательности генов *gag* и *env* изолятов вируса иммунодефицита человека типа 1, выявленных в России: обнаружение новых рекомбинантных вариантов. *Вопросы вирусологии*. 2000;45(6):17-20. [Bobkov A, Kazennova E, Selimova L, Khanina T, Bobkova M, Ladnaia N, Kravchenko A, Pokrovskii V, Weber J. Nucleotide sequence of *gag* and *env* genes of human immunodeficiency virus type 1, found in Russia: detection of new recombinant variants. *Vopr Virusol*. 2000;45(6):17-20. (In Russ.)]. PMID: 11200639
13. Суханова А.Л., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р., Кравченко А.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Бобков А.Ф., Покровский В.В. Варианты вируса иммунодефицита человека типа 1, обнаруживаемые в России среди инфицированных половым путем. *Вопросы вирусологии*. 2004;49(1):4-7. [Sukhanova A, Kazennova E, Bobkova M, Kravchenko A, Selimova L, Khanina T, Bobkov A, Pokrovskii V. Variants of human immunodeficiency virus type 1, detected in Russia among those infected by the sexual route. *Vopr Virusol*. 2004;49(1):4-7. (In Russ.)] PMID: 15017845
14. Покровский В.В., Ерамова И.Ю., Деулина М.О., Липетиков В.В., Яшкулов К.Б., Слюсарева Л.А., Чемизова Н.М., Савченко С.П. Внутрибольничная вспышка ВИЧ-инфекции в Элисте. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1990;(4):17-23. [Pokrovskii V, Eramova I, Deulina M, Lipetikov V, Iashkulov K, Sliusareva L, Chemizova N, Savchenko S. An intrahospital outbreak of HIV infection in Elista. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1990;(4):17-23 (In Russ.)]. PMID: 2143611
15. Popova I, Burova N, Fomin I, Rakhmanova A, Voronin E, Galkina M. The clinical course of HIV infection in children who were parenterally infected. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1999;(1):75-78. PMID: 10096214
16. Frost SD1, Pillay D. Understanding drivers of phylogenetic clustering in molecular epidemiological studies of HIV. *J Infect Dis*. 2015;211(6):856-858. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu563>

Поступила 12.09.16