

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616-08-06+616.98

### МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВИЧ-1 У ПАЦИЕНТОВ С НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АРВТ В ВЕЛИКОМ НОВГОРОДЕ

<sup>1</sup>М.А.Чурина, <sup>1</sup>Ю.В.Останкова, <sup>1,2,3</sup>А.В.Семенов, <sup>1</sup>Н.А.Никитина, <sup>5</sup>А.П.Росоловский, <sup>5</sup>Е.В.Гребенкина, <sup>4</sup>Т.Н.Ткаченко, <sup>4</sup>Т.А.Жандармова, <sup>4</sup>Т.С.Трофимова, <sup>4</sup>М.Р.Асадуллаев, <sup>1,2</sup>Н.А.Беляков, <sup>1,2</sup>А.А.Тотолян

<sup>1</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Россия

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия

<sup>3</sup>ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер”», Великий Новгород, Россия

<sup>5</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области, Великий Новгород, Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

Целью нашей работы было оценить молекулярно-эпидемиологическую структуру и фармакорезистентные варианты вируса иммунодефицита человека типа 1 у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Великом Новгороде. Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы крови 25 пациентов с инфекцией вируса иммунодефицита человека из Великого Новгорода, направленные на определение лекарственной устойчивости вирусом в связи с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии. Определение субтипов вируса иммунодефицита человека типа 1 проводили на основе анализа нуклеотидных последовательностей участка гена полимеразы (*pol*) протяженностью 1285 нт., кодирующего ген протеазы (*PR*) протяженностью 465 нт. и участок гена обратной транскриптазы (*RT*) протяженностью 820 нт. Результаты. Согласно филогенетическому анализу изолятов, в обследованной группе больных преобладал вирус иммунодефицита человека типа 1 субтип А1 (96%), являющийся наиболее распространенным вариантом этого вируса в России, и только один образец относился к рекомбинантной форме CRF\_03\_AB (4%). У 66,7% мужчин и у 60% женщин инфекция впервые была выявлена в возрасте старше 30 лет, что отражает особенность эпидемии последних лет в РФ. При оценке мутаций лекарственной устойчивости только у 56% пациентов определены мутации резистентности к каким-либо препаратам. Из них мутации устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы составили 85,7% (48% от числа исследуемых общей группы), мутации устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы — 78,57% (44% соответственно), мутации устойчивости к ингибиторам протеазы — 21,42% (12% соответственно). Проведенный молекулярно-генетический анализ подтверждает высокую гомогенность вируса на территории РФ, однако выявленная кластеризация свидетельствует о множественных независимых эпизодах проникновения вируса в популяцию потребителей инъекционных наркотиков в Новгородской области.

**Ключевые слова:** ВИЧ, молекулярная эпидемиология, ген *pol*, протеаза, обратная транскриптаза, субтип, антиретровирусная терапия, резистентность.

### HIV-1 DRUG-RESISTANCE AND MOLECULAR EPIDEMIOLOGY IN PATIENTS WITH ART FAILURE IN VELIKY NOVGOROD

<sup>1</sup>M.A.Churina, <sup>1</sup>Yu.V.Ostankova, <sup>1,2,3</sup>A.V.Semenov, <sup>1</sup>N.A.Nikitina, <sup>5</sup>A.P.Rosolovsky, <sup>5</sup>E.V.Grebyonkina, <sup>4</sup>T.N.Tkachenko, <sup>4</sup>T.A.Zhandarmova, <sup>4</sup>T.S.Trofimova, <sup>5</sup>M.R.Asadullayev, <sup>1,2</sup>N.A.Belyakov, <sup>1,2</sup>A.A.Totolian

<sup>1</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russia

<sup>2</sup>FSBEI HE I.P. Pavlov SPbMU MON, Russia

<sup>3</sup>North-West State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Novgorod Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases «Helper», Russia

<sup>5</sup>Federal Service on customers' Rights Protection and Human Well-being surveillance in the Novgorod region, Russia

The aim of study was to evaluate the molecular structure of the epidemiological and drug-resistant HIV-1 variants in patients with ART failure in Veliky Novgorod. Patients' blood plasma ( $n=25$ ) with HIV infection from Veliky Novgorod were used, aimed at identifying drug resistant viruses due to ART failure. Determination of subtypes of HIV-1 was performed by nucleotide sequence analysis of polymerase gene (*pol*) length of 1285 nt, protease encoding (*PR*) 465 nt in length and the reverse transcriptase (*RT*) gene portion length of 820 nt. Isolates phylogenetic analysis indicates that the predominant HIV-1 subtype A1 (96%) in the studied group of patients, which is the most common form of HIV-1 in Russia, and only one sample is a recombinant form of CRF\_03\_AB (4%). In 66,7% of men and 60% of women with HIV infection was first detected at the age of 30, which reflects the characteristics of the epidemic in recent years in the Russian Federation. When evaluating drug resistance mutations in only 56% of patients mutations of resistance to any drugs were identified. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance mutations were detected in 85,7% (48% of the group in total), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors resistance mutations were detected in 78,57% (44% of the group in total), protease inhibitors resistance mutations were detected in 21,42% (12% of the group). Molecular genetic analysis confirms the high virus homogeneity on the territory of the Russian Federation, however, reveals evidence of clustering multiple independent episodes of the virus penetration in the injecting drug users population in Novgorod region.

**Key words:** HIV, molecular epidemiology, gene *pol*, protease, reverse transcriptase, subtype.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-82-92>

**Введение.** По данным Организации объединенных наций, количество инфицированных вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) в мире составляет свыше 35 млн человек [1]. Количество новых случаев ВИЧ-инфекции в год превышает 2 млн. Однако частота встречаемости вируса в разных странах различна. Разные регионы мира демонстрируют как высокую распространенность вируса — страны Южной и Центральной Африки, Индия, так и низкую распространенность вируса — арабские страны, Бразилия, страны Западной Европы и частично Северной Америки. При этом даже в регионах со стабильно низкой частотой встречаемости ВИЧ-1 распространенность вируса существенно выше в группах населения повышенного риска (потребители инъекционных наркотиков (ПИН), мужчины, практикующие секс с мужчинами, работницы секс-индустрии). Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Восточной Европе и Центральной Азии растет год от года и вызывает большую тревогу [2]. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации составляет 496,4 на 100 тысяч населения, однако в некоторых регионах уровень пораженности населения значительно превышает средний показатель по России. В настоящее время в РФ на начало 2016 года инфицированы ВИЧ-1 более 1 млн человек<sup>1</sup>.

Одной из значимых причин широкой распространенности вируса является его высокая генетическая вариабельность, поскольку ВИЧ-1 — самый генетически разнообразный вирус. Молекулярная

изменчивость ВИЧ-1 является результатом большого числа генетических ошибок при репликации вируса, высоких темпов мутации и рекомбинации [3, 4]. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 может оказывать влияние на скорость развития заболевания [5]. Показано, что промежуток времени с момента инфицирования до развития стадии синдрома приобретенного иммунодефицита у пациентов с ВИЧ-1А составлял в среднем 8 лет, с ВИЧ-1D — 6,5 лет, с одновременно циркулирующими несколькими субтипами — 5,8 года, с рекомбинантными формами — 5,6 года [6, 7]. Кроме того, по данным некоторых исследователей, разные субтипы ВИЧ-1 передаются с различными скоростями, опубликованы данные, доказывающие, что субтип ВИЧ-1С передается быстрее, чем субтип ВИЧ-1А, а передающийся медленнее остальных субтип ВИЧ-1D не отличается по скорости передачи от рекомбинантных форм вируса [8, 9].

Ответственность за большую часть бремени ВИЧ-инфекции в мире несет вирус субтипа С — 48%, субтипы А и В составляют 12 и 11% соответственно. К редким субтипам можно отнести G (5%) и D (2%), остальные субтипы совместно составляют менее 1% от числа всех случаев инфицирования. На долю рекомбинантных форм ВИЧ-1 приходится до 20% случаев, при этом наиболее распространенными из них являются CRF02\_AG (8%) и CRF01\_AE (5%) [10].

Различные субтипы ВИЧ-1 неоднородно распределены по миру в зависимости от географических регионов. Так, например, ВИЧ-1С преобладает

<sup>1</sup> Справка по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на 30 июня 2016 г. / Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

в индийской популяции, а также в странах Южной Африки. В Европе наиболее высока частота встречаемости субтипа ВИЧ-1В, составляющая в разных странах от 45 до 90% [11]. Сравнительно редкий для большинства стран субтип ВИЧ-1А, отличающийся от других генетических вариантов субтипа А так называемый IDU-А (injecting drug use — потребители инъекционных наркотиков), в России является преобладающим, в разных регионах составляя 89–100% случаев инфицирования [12, 13].

Наибольшее разнообразие субтипов выявлено в Западной и Центральной Африке. Следует отметить, что, несмотря на сравнительно низкую распространенность рекомбинантных форм вируса, в последние годы сообщается об увеличении частоты их встречаемости в некоторых странах. Высокая распространенность уникальных рекомбинантных форм ВС и А1С (до 10%) описана в Индии [14]. Рекомбинантная форма CRF02\_AG преобладает в странах Западной Африки, составляя, например, в Камеруне 56% от общего числа пациентов обследованной группы [15]. В Юго-Восточной Азии CRF01\_AE оказался вторым по распространенности субтипом среди ВИЧ-инфицированных, уступив первое место субтипу В [16]. В России также описаны некоторые распространенные рекомбинантные формы вируса: CRF01\_AE, CRF02\_AG, CRF03\_AB [13].

Постепенная смена в географических регионах одних субтипов на другие имеет несколько причин, в том числе изменение путей передачи вируса и завоз новых субтипов мигрантами из эндемичных по локальным субтипам ВИЧ-1 стран. Так, например, в Великобритании ВИЧ-1 распространялся преимущественно среди гомосексуалистов и наркоманов, при этом превалировал субтип В, в настоящее же время инфекция передается в большей степени посредством гетеросексуальных контактов, а субтип ВИЧ-1В составляет около 60% случаев [17]. Сходная ситуация наблюдается в Швеции, где ранее выявлялся только субтип ВИЧ-1В, а сейчас Швеция является одним из наиболее разнообразных по субтипам ВИЧ-1 регионов за пределами Африки, несмотря на низкий уровень распространенности вируса, составляющий 0,06% [18]. Фактически в Европе субтип ВИЧ-1В распространен только в странах Средиземноморья [19].

В России также происходит постепенная смена субтипов вируса: если первая волна эпидемии ВИЧ-1 среди ПИН была вызвана преимущественно сравнительно однородными вариантами субтипа

IDU-А, то к настоящему времени для разных регионов РФ характерно распространение разных субтипов. Так, несмотря на преимущественную распространенность в Европейской части России субтипа IDU-А, показана также высокая частота встречаемости субтипа ВИЧ-1В [20]. Рекомбинантная форма CRF03\_AB, связанная с потреблением инъекционных наркотиков, впервые описана в 1996 году и широко распространена в отдельных регионах Северо-Западного и Дальневосточного округов. Рекомбинантная форма CRF02\_AG с высокой частотой (17%) выявляется в Хабаровске [21], встречается в других регионах, также обсуждаются два независимых заноса данной рекомбинантной формы в Российскую Федерацию [22]. Описаны редкие субтипы и рекомбинантные формы ВИЧ-1 [23].

Очевидно, что эволюция и растущее разнообразие субтипов и рекомбинантных форм вируса представляют собой проблему не только для точной идентификации циркулирующих штаммов ВИЧ-1 в эпидемиях, но и для подбора адекватной терапии из-за изменения чувствительности к различным противовирусным препаратам вследствие появления новых мутаций. Ответ на антиретровирусную терапию (АРВТ) и возникновение лекарственной устойчивости также могут зависеть от субтипа вируса [24, 25].

Несмотря на существенную роль субтипов вируса и значимость их смены с течением времени, молекулярно-эпидемиологический анализ состояния популяции циркулирующих штаммов ВИЧ-1 в разных регионах РФ все еще мало распространен [26].

**Целью** нашей работы было оценить молекулярно-эпидемиологическую структуру и фармакорезистентные варианты ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической неэффективностью АРВТ в Великом Новгороде.

**Материалы и методы.** В работе были использованы образцы плазмы крови 25 пациентов с ВИЧ-инфекцией из Великого Новгорода, направленные ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер”» в Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом на базе ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» в 2014–2016 годах для проведения определения устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Работа проводилась в рамках постоянного мониторинга в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО). У всех пациентов диагностирова-

на ВИЧ-инфекция в стадии клинических проявлений 4А–4В. Представленные в группе пациенты были направлены на определение лекарственной устойчивости вируса в связи с вирусологической неэффективностью АРВТ (вирусная нагрузка более 50 МЕ/мл после шести месяцев АРВТ или повышение вирусной нагрузки после первичного подавления репликации вируса).

Для всех образцов проводили предварительное концентрирование вируса ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 часа при 24 000g, +4° С. Выделение РНК ВИЧ-1 из клинического материала и обратную транскрипцию для получения кДНК проводили с использованием наборов «РИБО-золь-Е» (ФБУН «ЦНИИЭ», Москва). Определение субтипов ВИЧ-1 проводили на основе анализа нуклеотидных последовательностей участка гена полимеразы (*pol*) протяженностью 1285 нт., кодирующего ген протеазы (*PR*) протяженностью 465 нт. и участок гена обратной транскриптазы (*RT*) протяженностью 820 нт. Для обратной транскрипции и амплификации использовали коммерческие наборы «ОТ-ПЦР-комплект-Pro/Rev» и «ПЦР-комплект-Pro/Rev» (ФБУН «ЦНИИЭ», Москва) в трех повторностях согласно инструкции производителя.

Продукты первичной амплификации и секвенирующей реакции очищали с помощью набора реагентов «Ампли-Сорб». Для контроля качества очищения продуктов амплификации проводили оценку в 1,5%-ном агарозном геле с добавлением раствора бромистого этидия (0,5 мкг/мл), визуализировали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе. Концентрацию НК дополнительно измеряли на флюориметре Qubit 2.0 по стандартной методике, рекомендованной производителем. Очищенный фрагмент достаточной концентрации использовали для постановки секвенирующих реакций.

Секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН «ЦНИИЭ», Москва). Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок денатурировали в формамиде и помещали в генетический анализатор ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Обработка данных, полученных в ходе секвенирования фрагментов, и получение консенсусной нуклеотидной последовательности проводили с помощью программного обеспечения «ДЕОНА» (ООО «МедАйтиГрупп», Россия). Первичный анализ

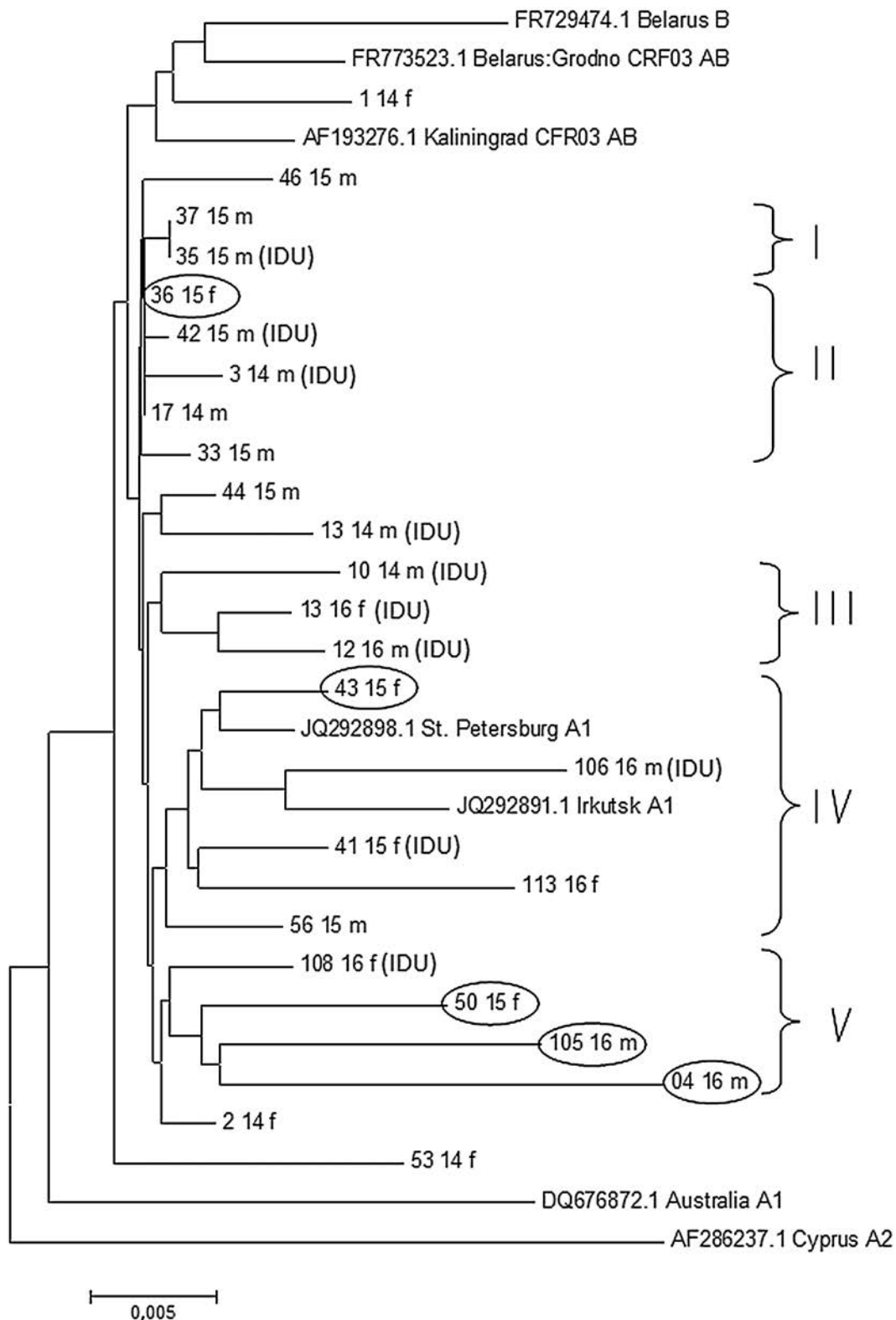
полученных консенсусных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA v. 5, используя алгоритм ClustalW. В связи с тем, что для исследуемого региона ВИЧ-1 показана высокая скорость эволюции, а скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ неравномерны, оценку эволюционного расстояния между последовательностями проводили по модифицированной формуле Тамуры-Ней; для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа применяли алгоритм Neighbor-joining, позволяющий оптимизацию деревьев в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции»; при оценке достоверности филогенетических связей использовали бутстреп-анализ (bootstrap analysis) для 500 независимых построений каждого филогенетического древа [27].

**Результаты и их обсуждение.** Для всех образцов была получена нуклеотидная последовательность искомого региона удовлетворительного качества, пригодная для дальнейшего анализа. Для всех образцов были определены субтипы ВИЧ-1. На основании филогенетического анализа 25 изолятов показано, что в обследованной группе больных преобладал ВИЧ-1 субтипа А1 (96%), являющегося наиболее распространенным вариантом ВИЧ-1 в России, и только один образец относился к рекомбинантной форме CRF\_03 AB (4%) (рис. 1).

При анализе последовательностей фрагмента нуклеотидная идентичность в группе составила  $94,12 \pm 2,8\%$ .

При обследовании группы пациентов по полу и возрасту показано характерное для страны преобладание мужчин (60%) над женщинами. Возраст пациентов при первичном выявлении антител к ВИЧ-1 (положительный иммуноблот) варьировал от 18 до 52 лет. Хотя средний возраст первичного выявления инфекции составил  $29,7 \pm 4,5$  года, у 66,7% мужчин и у 60% женщин ВИЧ-инфекция впервые была выявлена в возрасте старше 30 лет, что отражает особенность эпидемии последних лет в РФ [3].

При оценке мутаций лекарственной устойчивости только у 56% пациентов были выявлены мутации резистентности к каким-либо препаратам. Из них мутации устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) 85,7%



**Рис. 1.** Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВИЧ-1, выделенных на территории Новгородской области в 2014–2016 годах. Овалом обозначены пациенты с высокой приверженностью к АРВТ, показаны потребители инъекционных наркотиков (IDU). Референсные последовательности взяты из международной базы данных GenBank

(48% от числа исследуемых общей группы), мутации устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) 78,57% (44% от общей группы), мутации устойчивости к ингиби-

торам протеазы (ИП) 21,42% (12% от общей группы).

Распространенность ВИЧ-инфекции в Новгородской области является характерной для СЗФО РФ,

где, несмотря на относительное увеличение доли полового пути передачи вируса, остается высокой активность распространения инфекции, связанная с употреблением инъекционных наркотических веществ [28, 29].

В Российской Федерации в целом вирус субтипа А1 выявляется в 75% случаев ВИЧ-инфекции, а субтипы В, G и рекомбинантная форма CRF03\_AB присутствуют в равных долях (по 7–9%), в то время как в СЗФО РФ субтип А1 доминирует более явно и составляет не менее 86,7% в зависимости от субъекта округа [30, 31]. Таким образом, выявление в проанализированной нами группе преимущественно «российских» изолятов ВИЧ-1 субтипа А1 и только одного больного с рекомбинантной формой CRF\_03 AB в целом соответствует данным о преимущественном распространении в Северо-Западном регионе РФ IDU-А субтипа, генетически отличающегося от других вариантов субтипа А1 ВИЧ-1 [15, 32].

Ранее было показано, что рекомбинантная форма CRF\_03 AB являлась причиной вспышек ВИЧ-инфекции в Калининградской области (1998–1999 гг.) и в Вологодской области (2004–2005 гг.) [33, 34], что объясняет выявление данного варианта ВИЧ-1 даже в столь ограниченной по объему выборке пациентов.

тически не демонстрирующих кластеризацию при филогенетическом анализе, однако в обследованной нами группе представлены варианты филогенетического распределения образцов, имевших разные пути передачи вируса.

Так, образцы 35\_15 и 37\_15 кластера 1 представляют собой типичный жесткий кластер с высоким процентом идентичности нуклеотидных последовательностей ( $97 \pm 2,3\%$ ) при разнице первого выявления ВИЧ-инфекции более 10 лет (см. рис. 1).

При анализе кластера 3 нуклеотидная идентичность составила  $96,75 \pm 1,43\%$ , средний возраст пациентов при первом положительном иммуноблоте ВИЧ-1 составил 24,6 года (от 23 до 26 лет). Образцы 12\_16 и 13\_16 представляют собой случай семейного инфицирования пациентов, употребляющих инъекционные наркотики (внутрисемейная нуклеотидная идентичность  $97,7 \pm 0,5\%$ , ВИЧ-инфекция впервые выявлена в 2008 г.), в то время как образец 10\_14 принадлежит пациенту, не имеющему родственных связей с данной семьей, проживающему в другом населенном пункте, однако также употреблявшему инъекционные наркотические вещества (ВИЧ-инфекция у больного впервые выявлена в 2002 г.).

При анализе кластеров 2, 4 и 5 нуклеотидная идентичность составила  $95,2 \pm 0,36\%$ ,  $95,2 \pm 0,89\%$

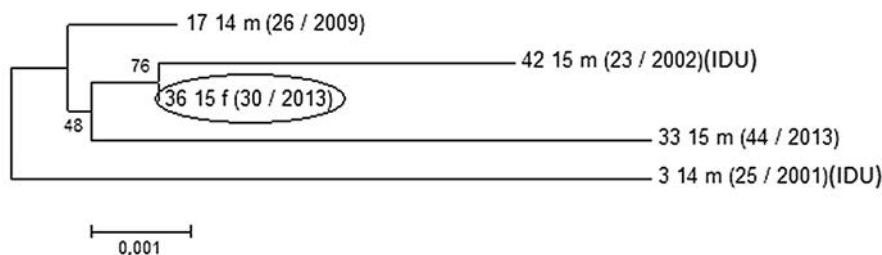
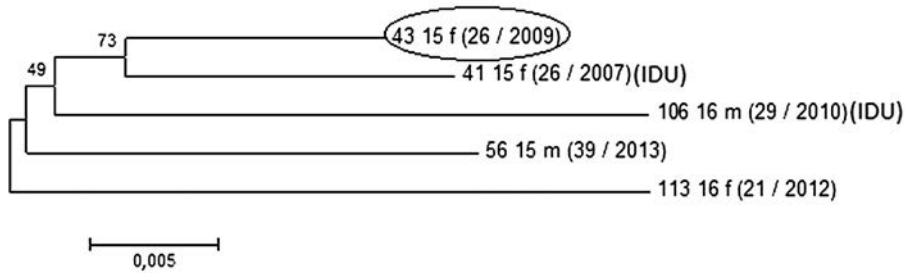


Рис. 2. Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВИЧ-1 кластера 2. Овалом обозначен пациент с высокой приверженностью к АРВТ

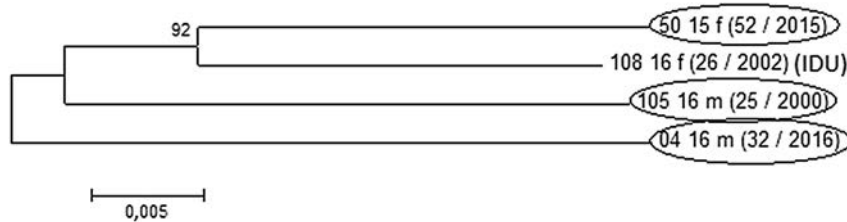
Высокая степень гомологии нуклеотидных последовательностей изолятов ВИЧ-1 IDU-А коррелирует с данными других исследователей, согласно которым столь высокая гомогенность объясняется общими путями передачи вируса, особенно в среде ПИН, а также мобильностью населения [13, 35]. Несмотря на высокую идентичность нуклеотидных последовательностей в группе, обращает на себя внимание кластеризация вируса. Объединение в кластеры характерно в первую очередь для ВИЧ-1, передающегося в среде лиц, употребляющих инъекционные наркотики, в отличие от случаев инфицирования половым путем, прак-

и  $94,5 \pm 0,36\%$  соответственно. Средний возраст пациентов в кластере 2 при первичном выявлении ВИЧ-1 — 29,5 лет (от 23 до 44 лет), в кластере 4 — 28,2 года (от 21 до 39 лет), а в кластере 5 — 33,75 года (от 25 до 52 лет). Следует отметить расхождения согласно полу, возрасту и году первичного выявления вируса, выявленные во 2, 4 и 5 кластерах (рис. 2–4).

Из амбулаторных карт пациентов обследованной группы достоверно известно о семи пациентах, употребляющих инъекционные наркотики: 3\_14, 13\_14, 35\_15, 41\_15, 42\_15, 106\_16, 108\_16, помимо уже упоминавшихся 12\_16, 13\_16, 10\_14.



**Рис. 3.** Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВИЧ-1 кластера 4. Овалом обозначен пациент с высокой приверженностью к АРВТ



**Рис. 4.** Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВИЧ-1 кластера 5. Овалом обозначены пациенты с высокой приверженностью к АРВТ

Мы предполагаем, что первоначально источником инфицирования являлись контаминированные инфицированной сывороткой наркотические вещества, и представленные штаммы ВИЧ-1 распространялись в среде ПИН. Однако позже произошло смещение ведущего пути передачи ВИЧ-инфекции от парентерального — через потребление инъекционных психотропных веществ — к сексуальному пути передачи, что широко описано в мировой и отечественной литературе [28, 36].

Проведенный анализ позволяет предположить множественные независимые эпизоды проникновения вируса в популяцию ПИН Новгородской области с 2000 года по настоящее время, в том числе в периоды 2000–2002 и 2007–2009 годов, что очевидно из представленных в данном исследовании дендрограмм, а также вследствие возрастания роли полового пути передачи ВИЧ-инфекции в 2008–2010 годах. Подтверждением наших выводов может служить динамика эпидемии ВИЧ-инфекции среди ПИН, а также увеличение удельного веса полового пути ВИЧ-инфицирования в 2009 году [28, 29].

Косвенным подтверждением нашего предположения может служить то, что нуклеотидные последовательности представленных в нашей работе образцов отличаются друг от друга существенно, чем изоляты, полученные от ПИН, никогда не принимавших антиретровирусные препараты, несмотря на высокую гомогенность вируса ВИЧ-1 субтипа IDU-A, что согласуется с данными из литературных

источников [23]. Различия в относительной приверженности к АРВТ в обследованной группе также свидетельствуют о включении в группу как пациентов ПИН, заразившихся, вероятно, посредством инъекций, так и пациентов, заразившихся не инъекционным путем. Как известно, высокая приверженность к терапии является одним из главных факторов успешного исхода лечения, то есть установления контроля за вирусом [37]. При этом лица, употребляющие инъекционные наркотики, имеют значительно более низкую приверженность к АРВТ, чем бывшие ПИН и люди, никогда не употреблявшие психотропные препараты [38]. В нашей группе высокой приверженности к терапии придерживались только 40% пациентов, при этом ни один из пациентов ПИН не имел высокой приверженности к АРВТ. Рассмотрев распределение в кластерах филогенетического древа образцы пациентов с высокой приверженностью к АРВТ и пациентов ПИН (см. рис. 2–4), мы предполагаем, что большую часть группы составили лица ПИН или бывшие ПИН, не предоставившие о себе данную информацию. Частота встречаемости мутаций лекарственной устойчивости у пациентов в нашей группе составила 56%. Соотношение выявленных нами мутаций незначительно отличается от показанного ранее — 85,7% по сравнению с 80% для НИОТ и 78,57% по сравнению с 64% для ННИОТ [30]. Высокие частоты мутаций в обследованной нами группе могут быть следствием меньшей выборки нашей группы, а также могут объясняться

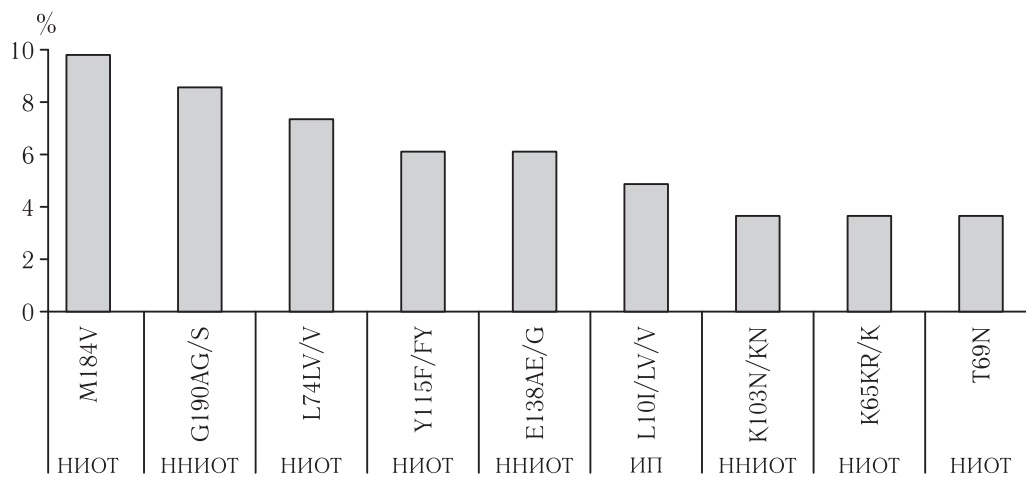
значительной представленностью в группе пациентов с низкой приверженностью к АРВТ.

Высокая частота фармакорезистентности одновременно к нескольким группам препаратов также незначительно превышает выявленное ранее и составляет 78,57%, из них одновременно для НИОТ и ННИОТ — 72,73%, для НИОТ и ИП — 18,18%, только у одного образца присутствовали мутации резистентности к трем группам препаратов (9,09%).

При этом значимые мутации в нуклеотидной последовательности, кодирующей протеазу, встре-

Таким образом, в Великом Новгороде среди ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективной АРВТ наиболее распространены мутации лекарственной устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину (M184V), эфавирензу и невирапину (G190AG/S) и диданозину и абакавиру (L74LV/V).

**Заключение.** В группе ВИЧ-инфицированных пациентов из Великого Новгорода с вирусологической неэффективностью АРВТ представлен преимущественно ВИЧ-1 субтипа А1 (IDU-A). Проведенный молекулярно-генетический анализ под-



**Рис. 5.** Наиболее часто встречающиеся мутации лекарственной устойчивости ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективной АРВТ

чались значительно реже, чем в последовательности, кодирующей обратную транскриптазу. Так, частота мутаций в регионе протеазы составила 27,16% от общего количества выявленных мутаций резистентности в группе, при этом только 27,3%, то есть 7,4% от общего количества, из них относились к основным мутациям устойчивости к ИП, в то время как остальные представляли собой минорные мутации. Частоты мутаций устойчивости к НИОТ и ННИОТ в регионе обратной транскриптазы практически не отличались друг от друга, составляя 52,54 и 47,46% соответственно. Однако чаще всего встречалась мутация устойчивости к НИОТ в регионе обратной транскриптазы M184V, далее по нисходящей мутация устойчивости к ННИОТ G190AG/S, затем L74LV/V (НИОТ), в равных частотах мутации Y115F/FY (НИОТ) и E138AE/G (ННИОТ) (рис. 5).

тверждает высокую гомогенность вируса на территории РФ, однако выявленная кластеризация свидетельствует о множественных независимых эпизодах проникновения вируса в популяцию ПИН в Новгородской области.

В связи с высокой частотой встречаемости мутаций лекарственной устойчивости среди пациентов ПИН и их половых партнеров с низким уровнем относительной приверженности к АРВТ повышается вероятность распространения в популяции среди уязвимых групп населения вируса с первичными мутациями резистентности.

Необходимо активно использовать методы молекулярной биологии не только для определения лекарственной устойчивости, но также для анализа роли тех или иных вариантов ВИЧ-1 в эпидемическом процессе в регионах и выявления возможных путей и источников инфицирования.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS., United Nations. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2012. *Geneva: UNAIDS, 2012, pp. 103, A5.*



2. Москвичева М.Г., Радзиховская М.В. Анализ мирового опыта противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДА // Уральский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 132–137. [Moskvicheva M.G., Radzikhovskaya M.V., Analysis of world experience of HIV/AIDS. *Uraljskiy Medicinskiy Journal*, 2016, No. 4, pp. 132–137 (In Russ.)].
3. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288 с. [Bobkova M.R. Drug resistance of HIV. *Moscow: Chelovek*, 2014, 288 p. (In Russ.)].
4. Korber B., Muldoon M., Theiler J., Gao F., Gupta R., Lapedes A., Hahn B.H., Wolinsky S., Bhattacharya T. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*, 2000, Vol. 288 (5472), pp. 1789–1796.
5. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS*, 2006, Vol. 20 (16), pp. 13–23.
6. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Robb M., Kigozi G., Arroyo M., McCutchan F. et al. Effect of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 197, pp. 707–713.
7. Baeten J.M., Chohan B., Lavreys L., Chohan V., McClelland R.S., Certain L. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. *J. Infect. Dis.*, 2007, Vol. 195, pp. 1177–1180.
8. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Quinn T.C., Wawer M.J., Shepherd J., Robb M. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. *AIDS*, 2009, Vol. 23, pp. 2479–2484.
9. Renjifo B., Gilbert P., Chaplin B., Msamanga G., Mwakagile D., Fawzi W. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS*, 2004, Vol. 18, pp. 1629–1636.
10. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. 2006. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*, 2011, Vol. 25 (5), pp. 679–689.
11. Dineke Frentz, Annemarie M.J. Wensing, Jan Albert, Dimitrios Paraskevis, Ana B. Abecasis, Osamah Hamouda, Louise B. Jørgensen, Claudia Kücherer, Daniel Struck, Jean-Claude Schmit, Birgitta Åsjö, Claudia Balotta, Danail Beshkov, Ricardo J. Camacho, Bonaventura Clotet, Suzie Coughlan, Stéphane De Wit, Algirdas Griskevicius, Zehava Grossman, Andrzej Horban, Tatjana Kolupajeva, Klaus Korn, Leondios G. Kostrikis, Kirsi Liitsola, Marek Linka, Claus Nielsen, Dan Otelea, Roger Paredes, Mario Poljak, Elisabeth Puchhammer-Stöckl, Anders Sönnberg, Danica Stanekova, Maja Stanojevic, Anne-Mieke Vandamme, Chales A.B. Boucher, David A.M.C. Van de Vijver. Limited cross-border infections in patients newly diagnosed with HIV in Europe. *Retrovirology*, 2013, Vol. 10, pp. 36.
12. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Васильев А.В., Лага В.Ю., Грезина Л.А., Волова Л.Ю., Бобкова М.Р. Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена pol и способы их разрешения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010. Т. 2, № 3. С. 42–48. [Kazennova E.V., Lapovok I.A., Vasilyev A.V., Laga V.Yu., Grezina L.A., Volova L.Yu., Bobkova M.R. Problems of subtyping of HIV-1 on the base of pol gene and ways of their permission. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2010, Vol. 2, No. 3, pp. 42–48 (In Russ.)].
13. Беляков Н.А., Розенталь В.В., Деметьева Н.Е., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 2. С. 7–18. [Belyakov N.A., Rozental V.V., Dementeva N.E., Vinogradova T.N., Sizova N.V. Mathematical modelling and general trends of circulation of HIV subtypes and recombinant forms. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 2, pp. 7–18 (In Russ.)].
14. Neogi U., Bontell I., Shet A., De Costa A., Gupta S., Diwan V., Laishram R.S., Wanchu A., Ranga U., Banerjee A.C., Sönnberg A. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtypes in India: Origin and Evolutionary History of the Predominant Subtype C. *PLoS One*, 2012, Vol. 7 (6), pp. e39819.
15. Carr J.K., Torimiro J.N., Wolfe N.D., Eitel M.N., Kim B., Sanders-Buell E., Jagodzinski L.L., Gotte D., Burke D.S., Bix D.L., McCutchan F.E. The AG recombinant IbNG and novel strains of group M HIV-1 are common in Cameroon. *Virology*, 2001, Vol. 20, No. 286 (1), pp. 168–181.
16. Chan L.G., Ho M.J., Kaur P., Singh J., Ng O.T., Lee C.C., Leo Y.S., Carvalhal A. Differences in clinical and psychiatric outcomes between prevalent HIV-1 molecular subtypes in a multiethnic Southeast Asian sample. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2016, Vol. 38, pp. 4–8.
17. Hughes G.J., Fearnhill E., Dunn D., Lycett S.J., Rambaut A., Leigh Brown A.J. Molecular Phylodynamics of the Heterosexual HIV Epidemic in the United Kingdom. *PLoS Pathog.*, 2009, Vol. 5 (9), pp. e1000590.
18. Neogi U., Häggblom A., Santacatterina M., Bratt G., Gisslén M., Albert J., Sönnberg A. Temporal Trends in the Swedish HIV-1 Epidemic: Increase in Non-B Subtypes and Recombinant Forms over Three Decades. *PLoS One*, 2014, Vol. 9 (6), pp. e99390.
19. Paraskevis D., Pybus O., Magiorkinis G., Hatzakis A., Wensing A.M., van de Vijver D.A., Albert J., Angarano G., Asjo B., Balotta C. Tracing the HIV-1 subtype B mobility in Europe: a phylogeographic approach. *Retrovirology*, 2009, Vol. 6, pp. 49.
20. Dukhovlina E., Masharsky A., Toussova O., Verevokhin S., Solovyeva T., Meringof M., Paintsil E., White E., Barbour R., Heimer R., Kozlov A. Two Independent HIV Epidemics in St. Petersburg, Russia Revealed by Molecular Epidemiology. *AIDS Res. Hum. Retrov.*, 2015, Vol. 31 (6), pp. 608–614.
21. Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Руковицин Д.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Ракчеева О.В., Васильев А.В., Туманов А.С., Воронцова Г.А., Кузнецова А.В., Лойфман Е.А., Старухина И.Н., Кустова О.И., Половица Н.В., Липская Н.А., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологи-

- ческий анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России) // Вопросы вирусологии. 2014. № 4. С. 31–36. [Kazenpova E.V., Neshumaeв D.A., Rukovicin D.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Rakcheeva O.V., Vasiljev A.V., Tumanov A.S., Voroncova G.A., Kuznecova A.V., Loyjiman E.A., Starukhina I.N., Kustova O.I., Polovica N.V., Lipskaya N.A., Bobkova M.R. *Questions of Virology*. 2014, No. 4, pp. 31–36 (In Russ.)].
22. Москалейчик Ф.Ф., Лага В.Ю., Дельгадо Е., Вега И., Фернандес-Гарсия А., Перес-Альварес Л., Корнилова Г.В., Пронин А.Ю., Жернов Ю.В., Томсон М.М., Бобкова М.Р., Карамов Э.В. Стремительное распространение циркулирующей рекомбинантной формы CRF02-AG ВИЧ-1 на территории России и сопредельных стран // Вопросы вирусологии. 2015. Т. 60, № 6. С. 14–19. [Moskaleychik F.F., Laga V.Yu., Delgado E., Vega I., Fernandes-Garsiya A., Peres-Aljvares L., Kornilova G.V., Pronin A.Yu., Zhernov Yu.V., Tomson M.M., Bobkova M.R., Karamov E.V. The rapid expansion of circulating recombinant form, CRF02-AG HIV-1 on the territory of Russia and adjacent countries. *Questions of Virology*, 2015, Vol. 60, No. 6, pp. 14–19 (In Russ.)].
23. Суханова А.Л., Казеннова Е.В., Рудинский Н.И., Михайлович В.М., Грядун Д.А., Будилов А.В., Булавкина М.А., Weber J.N., Покровский В.В., Бобков А.Ф. Генетическая изменчивость области, кодирующей протеазу, у изолятов ВИЧ-1 подтипа А и рекомбинантов CRF03\_AB на территории СНГ // Вопросы вирусологии. 2004. Т. 49, № 6. С. 4–10. [Sukhanova A.L., Kazennova E.V., Rudinskiy N.I., Mikhaylovich V.M., Gryadunov D.A., Budilov A.V., Bulavkina M.A., Weber J.N., Pokrovskiy V.V., Bobkov A.F. *Voprosih virusologii*, 2004, Vol. 49, No. 6, pp. 4–10 (In Russ.)].
24. Geretti A.M., Harrison L., Green H., Sabin C., Hill T., Fearnhill E. et al. Effect of HIV-1 subtype on virologic and immunologic response to starting highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 48, pp. 1296–1305.
25. Martinez-Cajas J.L., Pai N.P., Klein M.B., Wainberg M.A. Differences in resistance mutations among HIV-1 non-subtype B infections: a systematic review of evidence (1996–2008). *J. Int. AIDS Soc.*, 2009, Vol. 12, pp. 11.
26. Бобкова М.Р. История и некоторые результаты генотипирования ВИЧ в России // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. № 4. С. 7–16. [Bobkova M.R. History and some results of HIV genotyping in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, No. 4, pp. 7–16 (In Russ.)].
27. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.*, 2011, Vol. 28 (10), pp. 2731–2739.
28. Смольская Т.Т., Огурцова С.В. Обзор состояния эпидемии ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе РФ в 1987–2009 гг. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 1. С. 27–36. [Smolskaya T.T., Ogurtsova S.V. Overview of the status of HIV epidemic in the North-West region of Russia in the years 1987–2009. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 1, pp. 27–36 (In Russ.)].
29. Беляков Н.А., Семенов А.В., Коновалова Н.В., Огурцова С.В., Светличная Ю.С., Эсауленко Е.В., Асадуллаев М.Р., Амозов А.М., Белов С.В., Гусев Д.А., Карпунов А.А., Ковеленов А.Ю., Мельникова Т.Н., Поган С.С., Попова Е.С., Сивачева И.Л., Черкес Н.Н., Пантелеев А.М. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2015 году: аналитический обзор. СПб.: ФБУН «НИИЭМ имени Пастера», 2016. 48 с. [Belyakov N.A., Semenov A.V., Konovalova N.V., Ogurtsova S.V., Svetlichnaya Yu.S., Ehsaulenko E.V., Asadullaev M.R., Amozov A.M., Belov S.V., Gusev D.A., Karpunov A.A., Kovelonov A.Yu., Melnikova T.N., Pogan S.S., Popova E.S., Sivacheva I.L., Cherkes N.N., Panteleev A.M. HIV infection and comorbid conditions in the North-West Federal district of the Russian Federation in 2015: an analytical review. *Saint-Petersburg: Saint-Petersburg Pasteur Institute*, 2016, 48 p. (In Russ.)].
30. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011. Т. 3, № 4. С. 34–44. [Dementjeva N.E., Sizova N.V., Lisicina Z.N., Maklakova V.A., Krutickaya L.I., Belyakov N.A. Analysis of HIV subtypes and drug-resistant variants circulating in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2011, Vol. 3, No. 4, pp. 34–44 (In Russ.)].
31. Рахманова А.Г., Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Степанова Е.В., Рассохин В.В. Формирование резистентности к высокоактивной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. Т. 4, № 2. С. 55–63. [Rakhmanova A.G., Zakharova N.G., Toropov S.Eh., Stepanova E.V., Rassokhin V.V. Development of HIV resistance to highly active antiretroviral therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 2, pp. 55–63 (In Russ.)].
32. Romyantseva O.A., Olkhovskiy I.A., Malysheva M.A., Ruzaeva L.A., Vasiliev A.V., Kazennova E.V., Bobkova M.R., Lukashov V.V. Epidemiological networks and drug resistance of HIV type 1 in Krasnoyarsk region, Russia. *AIDS Res. Hum. Retrov.*, 2009, Vol. 25 (9), pp. 931–936.
33. Bobkov A., Kazennova E., Selimova L., Bobkova M., Khanina T., Ladnaya N., Kravchenko A., Pokrovsky V., Cheingsong-Popov R., Weber J. A sudden epidemic of HIV type 1 among injecting drug users in the former Soviet Union: identification of subtype A, subtype B, and novel gagA/envB recombinants. *AIDS Res. Hum. Retrov.*, 1998, Vol. 14, No. 8, pp. 669–676.
34. Smolskaya T., Liitsola K., Zetterberg V., Golovanova E., Kevlova N., Konovalova N., Sevastianova K., Brummer-Korvenkontio H., Salminen M. HIV epidemiology in the Northwestern Federal District of Russia: Dominance of HIV type 1 subtype A. *AIDS Res. Hum. Retrov.*, 2006, Vol. 22 (11), pp. 1074–1080.

35. Богачев В.В., Тотменин А.В., Барышев П.Б., Мещерякова Ю.В., Черноусова Н.Я., Гашникова Н.М. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1 субтипов А и В, выделенных на территории Новосибирской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. 2012. № 6. С. 45–52. [Bogachev V.V., Totmenin A.V., Barihshev P.B., Metheryakova Yu.V., Chernousova N.Ya., Gashnikova N.M. Molecular genetic characterization of HIV-1 subtypes A and b allocated on the territory of Novosibirsk region. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2012, No. 6, pp. 45–52 (In Russ.)].
36. Abecasis A.B., Wensing A.M.J., Paraskevis D., Vercauteren J., Theys K. HIV-1 subtype distribution and its demographic determinants in newly diagnosed patients in Europe suggest highly compartmentalized epidemics. *Retrovirology*, 2013, Vol. 10, No. 1, pp. 7.
37. Захарова Н.Г., Дворак С.И., Плавинский С.Л., Торопов С.Э., Рассохин В.В., Беляков Н.А. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть II // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т. 7, № 4. С. 52–63. [Zakharova N.G., Dvorak S.I., Plavinskiy S.L., Toropov S.Eh., Rassokhin V.V., Belyakov N.A. The causes of unfavorable outcomes among patients taking Haart. Part II. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No. 4, pp. 52–63 (In Russ.)].
38. Hicks P.L., Mulvey K.P., Chander G., Fleishman J.A., Josephs J.S., Korthuis P.T., Hellinger J., Gaist P., Gebo K.A. The impact of illicit drug use and substance abuse treatment on adherence to HAART. *AIDS Care*, 2007, Vol. 19, pp. 1134–1140.

Статья поступила 22.09.2017 г.

Контактная информация: *Чурина Мария Александровна*, e-mail: *churina.mari@yandex.ru*

#### Коллектив авторов:

*Чурина Мария Александровна* — врач КЛД отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний, м.н.с. лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, 197101, ул. Мира, 14, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: *churina.mari@yandex.ru*;

*Останкова Юлия Владимировна* — н.с. лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, 197101, ул. Мира, 14, Санкт-Петербург, Россия, +7 (812) 233-20-92, e-mail: *shenna1@yandex.ru*;

*Семенов Александр Владимирович* — к.б.н., зав. лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; доцент кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» МЗ РФ, 197101, ул. Мира, 14, Санкт-Петербург, Россия, +7 (812) 233-20-92, e-mail: *alexvsemenov@yahoo.com*;

*Никитина Наталья Анатольевна* — м.н.с. лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, e-mail: *blednyh2012@mail.ru*;

*Росоловский Анатолий Павлович* — к.м.н., руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области, +7 (8162) 97-11-06, e-mail: *info@53.rosпотrebнадzor.ru*;

*Гребенкина Екатерина Владимировна* — главный специалист-эксперт Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области, (8162) 97-10-96, e-mail: *info@53.rosпотrebнадzor.ru*;

*Ткаченко Татьяна Николаевна* — к.м.н., врач-инфекционист, зам. главного врача по медицинской части ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер“», +7 (8162) 63-05-95, e-mail: *helper\_org@mail.ru*;

*Жандармова Татьяна Александровна* — врач-эпидемиолог ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер“», +7 (8162) 63-05-95, e-mail: *helper\_org@mail.ru*;

*Трофимова Татьяна Сергеевна* — врач-инфекционист, зав. лечебно-консультативным отделом ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер“», +7 (8162) 63-05-95, e-mail: *helper\_org@mail.ru*;

*Асадуллаев Магомед Рабаданович* — главный врач ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями „Хелпер“», заслуженный врач РФ, +7 (8162) 63-05-95, e-mail: *helper\_org@mail.ru*;

*Беляков Николай Алексеевич* — академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: *beliakov.akad.spb@yandex.ru*;

*Тотolian Арег Артемович* — академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; зав. лабораторией молекулярной иммунологии, зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, +7 (812) 232-00-66, e-mail: *totolian@pasteurorg.ru*.