

УДК 576.385+616.98

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В САХАЛИНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹А.С.Туманов, ¹Е.В.Казеннова, ¹К.Б.Громов, ²Е.А.Ломакина, ²Е.Ю.Зозуля, ²П.Г.Берсенов, ¹М.Р.Бобкова

¹Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ, Москва, Россия

²ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом», Южно-Сахалинск, Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

Представлены результаты молекулярно-эпидемиологического анализа вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Сахалинской области. Показано, что в регионе доминирует вариант А6 подтипа А ВИЧ-1 (81,14%), а также выявлены варианты вирусов других подтипов (В, G) и рекомбинантных форм (CRF63_02A1, URF02_AG, CRF11_cpx). По данным филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей, все штаммы ВИЧ-1 подтипа А принадлежат варианту А6, доминирующему в России, а рекомбинант CRF63_02A1 аналогичен таковому, циркулирующим в Сибири и на Дальнем Востоке России. Дополнительный анализ с применением программы jpHMM позволил выявить две уникальные рекомбинантные формы (URF02_AG), образованные вирусами подтипов А и G. Среди вирусов подтипа В выявлен штамм BFSU, который в настоящее время широко распространен на Украине. Впервые в России на территории Сахалинской области был выявлен рекомбинант CRF11_cpx.

Ключевые слова: ВИЧ-1, подтипы, филогенетический анализ.

THE MOLECULAR EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF HIV INFECTION IN SAKHALIN REGION, RUSSIA

¹A.S.Tumanov, ¹E.V.Kazennova, ¹K.B.Gromov, ²E.A.Lomakina, ²E.Yu.Zozylyya, ²P.G.Bersenev, ¹M.R.Bobkova

¹D.I.Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «N.F.Gamaleya FRCM» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Sakhalin Regional AIDS Center, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

The results of the molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Sakhalin Oblast were presented. The HIV-1 viruses belonging to subtype A were dominated (81,14%). Besides these variants, viruses of another subtypes such as B, G and recombinant forms CRF63_02A1, URF02_AG, CRF11_cpx were identified. According to phylogenetic analysis, subtype A sequences formed the common branch with nucleotide sequences of A6 strains found in other regions of Russia. The recombinant strain CRF63_02A1 formed the common branch with HIV-1 sequences from Siberia and Russian Far East. Additional analysis using the jpHMM program revealed two unique recombinant forms (URF02_AG) formed by HIV-1 subtypes A and G. Among the viruses of subtype B, the BFSU strain, which is now widely distributed in Ukraine, has been identified. For the first time in Russia, the recombinant CRF11_cpx was detected on the Sakhalin region territory.

Key words: HIV-1, subtype, phylogenetic analysis.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-113-120>

Введение. С момента регистрации первого случая инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) на территории Российской Федерации в 1987 году [1] до 1996 года при незначительном количестве зарегистрированных случаев в стране отмечалось большое разнообразие вариантов ВИЧ-1 разных подтипов, таких как А, В, С, D, F, G, H. Основным путем передачи вируса были половые контакты, а доминировал подтип В, который

выявлялся у 99% мужчин, практикующих секс с мужчинами, и в 23% случаев заражения гетеросексуальным путем. 29% от общего числа зарегистрированных до 1996 года случаев были инфицированы подтипом G, вызвавшим нозокомиальную вспышку [2]. В конце 1995 года вариант вируса подтипа А, названный IDU-A или AFSU, позднее классифицированный как А6 [3], попал в среду потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), и эпиде-

миологическая ситуация начала резко меняться: число заразившихся стремительно нарастало, основную группу риска составляли уже ПИН и их половые партнеры, а доминировать стал вариант А6. Следует отметить, что во всех исследованных до 2012 года вспышках ВИЧ-инфекции в РФ доминировал вариант А6, за исключением двух — в Калининградской и Вологодской областях в 1998 и 2006 году соответственно. В этих регионах преобладала циркулирующая рекомбинантная форма (Circulating Recombinant Form, CRF) CRF03_AB, возникшая в результате рекомбинации вариантов А6 и BFSU, циркулирующего среди ПИН на территории Украины [4]. Вне всякого сомнения, в России и после 1996 года продолжали циркулировать вирусы не-А подтипов, но частота встречаемости этих штаммов была столь незначительна, что они крайне редко попадали в поле зрения исследователей и, очевидно, не играли заметной роли в эпидемическом процессе. В начале 2000-х годов вариант А6 вышел за пределы группы риска ПИН и начал распространяться уже гетеросексуальным путем [5].

Однако, начиная с 2012 года, при генотипировании на территории страны все чаще стали выявлять не-А варианты ВИЧ-1, и прежде всего на ее азиатской части. Так, в 2013 году в Томске среди вновь инфицированных лиц превалировал вариант ВИЧ CRF63_02A1 [6], сформированный вирусами А6 и CRF02_AG. Данная рекомбинантная форма впервые была выявлена и описана в Новосибирске в 2008 году, а в настоящее время встречается в других регионах азиатской части РФ, а также в странах Центральной Азии [7, 8].

Проведенные в 2012–2013 годах молекулярно-эпидемиологические исследования в крупных портовых городах Дальнего Востока: Хабаровске, Благовещенске и Владивостоке, где традиционно сосредоточены морские и сухопутные торговые пути, выявили большое разнообразие подтипов ВИЧ-1. Если в Благовещенске были обнаружены единичные случаи инфицирования не-А подтипами (8%), то в Хабаровске, помимо традиционного варианта А6, были широко представлены варианты ВИЧ подтипов В, С, AG-рекомбинанты CRF02_AG и CRF63_02A1 (всего 65% не-А). Во Владивостоке преобладающим оказался вариант BFSU ВИЧ-1 (54%), кроме того, в регионе были представлены также подтипы А6, С и рекомбинантный вариант CRF02_AG [9]. Таким образом, доминирование ВИЧ-1 подтипа В в Приморском крае стало уникальным случаем с момента начала

молекулярно-эпидемиологического слежения за эпидемией.

Полученные результаты анализа ВИЧ-инфекции на Дальнем Востоке вызвали интерес к проведению дальнейших исследований, направленных на расширение охвата этой территории в молекулярно-эпидемиологическом мониторинге, что позволило бы составить более полную и целостную картину распределения подтипов ВИЧ-1 в данном регионе, а также установления их происхождения.

Среди регионов, которые привлекли внимание исследователей, находился крупнейший остров России Сахалин, расположенный у восточного побережья Азии и, наряду с Курильскими островами, образующий Сахалинскую область (Дальневосточный федеральный округ). Население области по переписи 2010 года составило 498 тысяч человек (0,35% населения РФ), что делает островной регион одним из самых малозаселенных регионов России, при этом основная часть жителей проживает на Сахалине.

Административным центром Сахалинской области является город Южно-Сахалинск с населением около 200 тысяч человек, крупнейший транспортный узел на острове: место пересечения автодорог регионального значения, с железнодорожной станцией и аэропортом. Начиная с 2006 года, население острова и прежде всего Южно-Сахалинска устойчиво растет, в том числе и за счет притока квалифицированной рабочей силы из-за рубежа. Сегодня в городе работают несколько крупных офисов иностранных компаний нефте- и газодобывающего профиля, бизнес-центры США и Великобритании, стран Азиатско-Тихоокеанского региона, среди которых на первом месте — Япония. Кроме того, на острове постоянно растет и число мигрантов из стран бывшего СССР.

Указанные факты, свидетельствующие о высоком уровне миграционных процессов, обусловили выбор острова Сахалин для молекулярно-эпидемиологического исследования ВИЧ-инфекции в 2013 году. На тот момент в ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом» был зарегистрирован 501 ВИЧ-инфицированный пациент.

Целью настоящей работы стало молекулярно-эпидемиологическое исследование вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на Сахалине в 2013 году.

Материалы и методы. В исследовании была использована коллекция мононуклеарных клеток периферической крови и/или плазмы крови, собран-

ная от 53 ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих на острове Сахалин. Вирусная нагрузка в образцах составляла от 781 до 1 700 000 копий РНК/мл. Все пациенты были зарегистрированы в ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом» с диагнозом «ВИЧ-инфекция» в период с 1999 по 2013 год.

Выявление факторов риска, возможных мест заражения, эпидемиологических связей с другими ВИЧ-инфицированными лицами проводили путем опроса пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза. Кроме того, регистрировали возраст, пол пациента, дату забора клинического материала, дату и регион постановки диагноза «ВИЧ-инфекция». Сведения о применении/неприменении пациентом антиретровирусных препаратов получали, руководствуясь записями в амбулаторных картах. Весь полученный клинический материал использовали с информированного согласия пациентов, на основании одобрения Комитета по биомедицинской этике на базе ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ на проведение исследований (протокол № 2 от 04.02.2016).

Выделение геномной ДНК, включающей интегрированную провирусную ДНК, из клеток крови ВИЧ-инфицированных пациентов проводили с применением наборов QIAmp DNA Blood Mini Kit и прибора QIAcube (Qiagen, США) в соответствии с инструкцией производителя.

Генотипирование вируса от ВИЧ-инфицированных пациентов из Сахалинской области проводили путем анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы ВИЧ-1, методом *in house* путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol*, с координатами 2133–3251 (координаты даны для варианта ВИЧ-1 HXB2, регистрационный номер GenBank K03455), как описано ранее [10]. Определение нуклеотидных последовательностей выполняли с использованием генетического анализатора ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США). Анализ мутаций лекарственной устойчивости проводили с использованием базы данных Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu/>).

Подтипы ВИЧ-1 определяли с использованием референс-программ HIVdbProgram: Sequence Analysis, представленной на сайте Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), и COMET HIV-1 (<http://comet.retrovirology.lu/>) [11]. Кроме того, для выявления и анализа рекомбинантных

форм применяли программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (V3) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>) [12] и jpHMM (<http://jphmm.gobics.de/>) [13].

Выравнивание нуклеотидных последовательностей методом ClustalW и филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей методом «ближайших соседей» проводили с помощью пакета программ MEGA v.5.05, доступного на сайте <http://megasoftware.net/> [14]. Уровень бутстрэп-поддержки оценивался при числе повторов 1000.

Результаты и их обсуждение. На момент забора образцов крови возраст пациентов из Сахалинской области (SHL) варьировал от 20 до 65 лет. Соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе составило 45,5 и 54,5%.

На момент проведения исследования 34 пациента (64%) проживали в Южно-Сахалинске, остальные — в других городах или населенных пунктах острова Сахалин; 30% (16/53) заразились ВИЧ за пределами Сахалинской области (Приморский край, Свердловская область, Москва и др.), остальные (34/53) — на территории Сахалинской области, для трех пациентов место заражения не установлено.

На момент забора крови на лечении антиретровирусными препаратами находились 6 пациентов.

Из анализируемой группы 38 человек (38/53, 71,7%) были инфицированы в результате гетеросексуальных контактов, 12 человек (12/53, 22,6%) заразились при употреблении инъекционных наркотиков. Для двух пациентов путь заражения остался неизвестен, один, предположительно, заразился парентерально в драке. Эти данные отражают реальную эпидемиологическую ситуацию в регионе на момент сбора коллекции (2013 г.): в Сахалинской области в этот период зарегистрировано существенное превышение гетеросексуального пути передачи ВИЧ против «наркотического» (69,8 и 28,3% соответственно). Заметим, что в 2013 году среди впервые выявленных ВИЧ-позитивных лиц с установленными факторами риска заражения в России в целом число инфицированных гетеросексуальным путем составило 43,1%, а при употреблении психоактивных препаратов внутривенно — 54,9% [15]. Таким образом, на момент проведения молекулярно-эпидемиологических исследований о. Сахалин оказался первым из обследованных нами регионов, где существенно преобладал гетеросексуальный путь передачи инфекции.

Результаты молекулярно-эпидемиологического исследования образцов из Сахалинской области приведены в таблице 1. По данным генотипирования вариантов ВИЧ, полученных с применением online-программ, в регионе доминирует вариант вируса подтипа А (43/53, 81,1%) с преобладанием гетеросексуального пути передачи (30/43, 56,6%). В этой группе риска выявлены также вирусы двух подтипов: В — у двух пациентов (2/53, 3,8%) и G — у двух пациентов (2/53, 3,8%). Два пациента были инфицированы вариантами CRF63_02A1 (1/53, 1,9%) и CRF11_srx (1/53, 1,9%) соответственно. Кроме того, были выявлены две уникальные мозаичные формы, образованные в результате рекомбинации вариантов А и G (2/53, 3,9%). Среди ПИН в данном регионе встречаются не только варианты вируса подтипа А (10/53, 18,9%), но и подтипа В (2/53, 3,8%). У трех пациентов, путь заражения которых неясен, выявленный вирус относится к подтипу А (3/53, 5,7%).

Центральноафриканской Республики и Республики Чад, а уже из этих стран в 1980-х годах — и в другие африканские государства. Предположительно, эпидемия CRF11_srx возникла в начале 1960-х, и до 1990-х годов наблюдался экспоненциальный рост числа эффективных заражений этим вариантом вируса, а в 1990-х эпидемия в Африке уже стабилизировалась [17]. В настоящее время вирусы CRF11_srx выявляются и в других регионах мира, но, как правило, эпидемиологически связаны с африканским континентом.

Для подтверждения результатов генотипирования, а также выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ, циркулирующих на Сахалине, был проведен филогенетический анализ 53 нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу. В качестве референс-штаммов для анализа вариантов ВИЧ из Genbank (<http://www.hiv.lanl.gov>) были выбраны последовательности из России, рес-

Таблица 1
Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 по группам риска заражения в Сахалинской области

Генетические варианты ВИЧ-1	Путь передачи			Итого
	ПИН*	Гетеросексуальный	Другое	
A	10 (18,9%)	30 (56,6%)	3 (5,6%)	43 (81,1%)
B	2 (3,8%)	2 (3,8%)	—	4 (7,6%)
G	—	2 (3,8%)	—	2 (3,8%)
CRF63_02A1	—	1 (1,9%)	—	1 (1,9%)
URF02_AG	—	2 (3,8%)	—	2 (3,8%)
CRF11_srx	—	1 (1,9%)	—	1 (1,9%)
Итого	12 (22,7%)	38 (71,7%)	3 (5,6%)	53 (100%)

* — указаны только те группы риска, в которых выявлены ВИЧ-инфицированные пациенты.

Вариант ВИЧ CRF11_srx (пациент SHL083) выявлен нами впервые за все время молекулярно-эпидемиологических исследований в России. Эта циркулирующая рекомбинантная форма была впервые описана в 2002 году. Вариант CRF11_srx, встречающийся на территории государств Центральной Африки (Камерун, Центральноафриканская Республика, Габон, Демократическая Республика Конго), имеет сложную генетическую структуру, образованную фрагментами ВИЧ подтипов А, G, J, CRF01_AE [16]. Такие CRF, в состав которых входят фрагменты генома вирусов трех и более подтипов, получают порядковый номер и название srx (от complex). Более поздние филогеографические исследования показали, что этот вариант, вероятно, появился в Камеруне, откуда в начале 1970-х годов попал на территорию

публик бывшего СССР, Западной и Восточной Европы, Африки, Америки (<http://hiv.lanl.gov/>), а также последовательность EU861977 (A-01) подтипа А, которая, по данным литературы, является наиболее близкородственной варианту А6 по гену *pol* [18].

На рисунке 1 приведено филогенетическое древо для 53 нуклеотидных последовательностей области гена *pol* ВИЧ-1 образцов из Сахалинской области. Как видно из рисунка 1, все последовательности вирусов подтипа А из анализируемого региона располагаются на одной ветви филогенетического древа вместе с доминирующим вариантом А6 из других регионов России и его предшественником А-01, что указывает на принадлежность исследуемых последовательностей данному варианту.

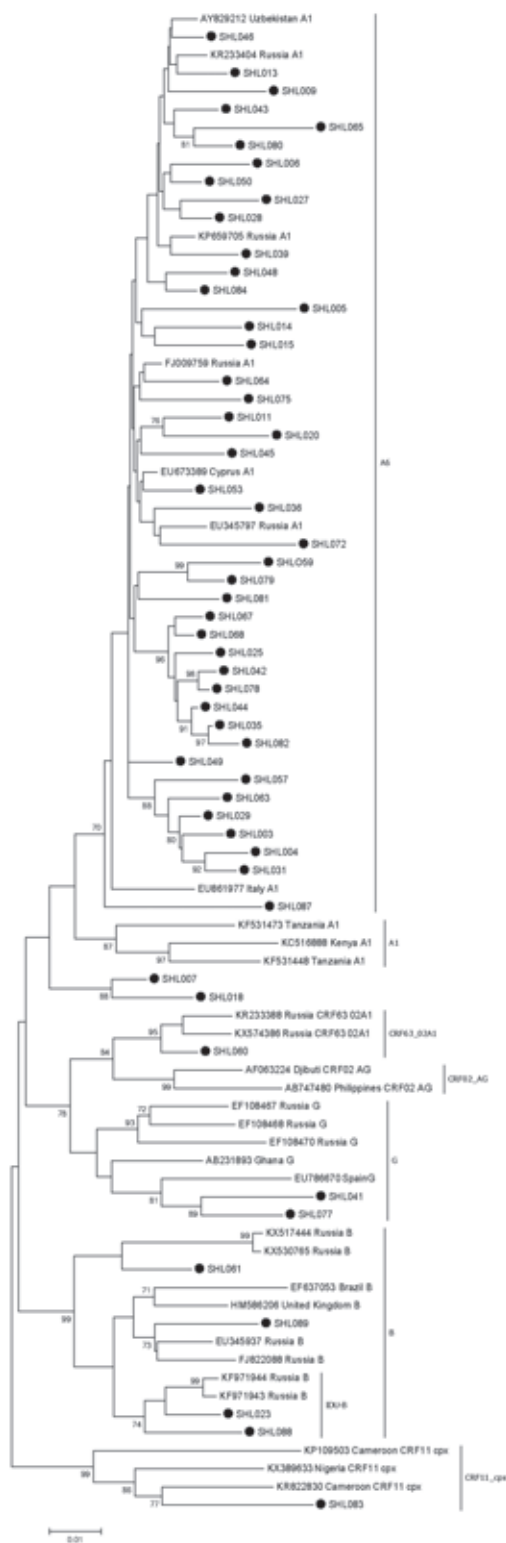


Рис. 1. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена *pol* ВИЧ-1, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы, образцов из Сахалинской области. Обозначение референс-последовательностей ВИЧ-1 соответствует коду GenBank с указанием страны происхождения варианта. Справа от вертикальных линий обозначены подтипы и рекомбинантные формы ВИЧ-1. Кругочками отмечены образцы из Сахалинской области. Цифры у основания ветвей указывают частоту, с которой данные последовательности оказывались на одной ветви в 500 независимых построениях

Все не-А варианты, включая и циркулирующие рекомбинантные формы, кластеризовались между собой и с референс-штаммами известных подтипов и CRF и поддержаны бутстреп-значением не менее 70%.

Следует отметить, что среди ВИЧ-1 подтипа В, циркулирующего в Сахалинской области, у пациентов SHL023 и SHL088 выявлен вариант BFSU, который в настоящее время широко распространен на Украине и вызвал наряду с вариантом А6 в 1990-е годы вспышку ВИЧ-инфекции среди ПИН [19].

Два образца вируса — SHL007 (мужчина 1972 г. р.) и SHL018 (женщина 1986 г. р.), генотипированные как рекомбинантные формы, образованные вариантами подтипов А и Г, на филограмме заняли промежуточное место между ветвью, сформированной вариантами А6, и кластером, объединяющим последовательности подтипа Г и рекомбинанты CRF02_AG и CRF63_02A1. Это, как правило, свидетельствует о необычности выявленных генетических форм вирусов. Кроме того, обе ветви, соответствующие образцам SHL007 и SHL018, имеют общий узел, что указывает на общий источник заражения. Было проведено тщательное эпидемиологическое расследование, но прямых доказательств заражения в результате гетеросексуального контакта этой пары не выявлено. Тем не менее, и SHL007, и SHL018 проживают в одном небольшом населенном пункте вблизи Южно-Сахалинска (население на 01.01.2016 — 1300 чел.). В эпидемиологической цепочке SHL007 удалось выявить 15, а в эпидемиологической цепочке SHL018 — 7 человек, связанных между собой половыми и парентеральными («наркотическими») контактами. Все вышесказанное позволяет предположить общий для SHL007 и SHL018 источник заражения, не выявленный при расследовании. Пациент, явившийся источником для SHL018, будучи инфицированным ВИЧ, мог являться неустановленным контактным лицом в эпидемиологической цепи SHL007 либо наоборот.

Рекомбинантная форма CRF02_AG занимает четвертую позицию по числу заражений в мире (8%), уступая лишь вариантам подтипов С (48%), А (12%) и В (11%) [20]. Родительскими штаммами этой генетической формы являются варианты подтипов А1 и Г, а сам вирус был впервые выявлен в Нигерии в 1994 году и получил широкое распространение, прежде всего, на африканском континенте [21]. Полная нуклеотидная последовательность штамма

IbNG (CRF02_AG) (номер в Genbank L39106) была представлена в 1998 году и послужила эталоном при сравнительном анализе других AG-вариантов [22]. Анализ почти полногеномных последовательностей AG-рекомбинантов из Genbank, выполненный в 2010 году, показал, что они существенно отличаются как от штамма IbNG, так и между собой по локализации точек рекомбинации; тем не менее, все эти варианты классифицируют как CRF02_AG. Кроме того, выделяют уникальные рекомбинантные формы AG (unique recombinant forms, URF) — варианты ВИЧ-1, выявленные только у одного инфицированного пациента и не получившие дальнейшего распространения в популяции [23]. Дополнительный анализ нуклеотидных последовательностей образцов SHL007 и SHL018 с использованием online-программ, анализирующих рекомбинантные формы ВИЧ, позволил более детально оценить генетическую структуру фрагментов гена *pol* размером 1289 нуклеотидных пар, кодирующих протеазу и часть обратной транскриптазы (табл. 2, рис. 2).

схожи между собой, но существенно отличаются от образцов сравнения присутствием дополнительных точек рекомбинации. В связи с тем, что эти образцы, по всей вероятности, принадлежащие одной эпидемиологической цепочке, существенно отличаются по структуре фрагмента генома *pol* от штаммов сравнения (CRF02_AG), мы, опираясь на полученные результаты, определили их генотипы как URF02_AG. При этом анализ нуклеотидных последовательностей SHL007 и SHL018 с использованием программы BLAST указывает на 93–95%-ное совпадение с A6. Таким образом, для окончательного выяснения подтиповой принадлежности этих вирусов необходимо получить и проанализировать полный или почти полный их геном.

Заключение. Впервые проведенное молекулярно-эпидемиологическое исследование ВИЧ-инфекции в Сахалинской области показало, что на этой территории, как и в России в целом, доминирует вариант ВИЧ-1 подтипа А — 43/53 (81,1%). Филогенетический анализ нуклеотидных последо-

Таблица 2

Генетическая структура фрагментов гена *pol* рекомбинантных форм, образованных ВИЧ-1 подтипов A1 и G

Название образца (номер GB)*	Название рекомбинантной формы	Границы фрагмента (в координатах HXB2)	Подтип фрагмента
IbNG (L39106)	CRF02_AG	2253–2625	A1/G**
		2626–3275	G
		3276–3546	A1
BLG019 (KC254586)	CRF02_AG	2253–3105	G
		3106–3167	G/A1**
		3168–3546	A1
VLK063 (KF971935)	CRF02_AG	2253–3216	G
		3217–3270	G/A1**
		3271–3546	A1
SHL007 (MF124826)	URF02_AG	2253–2581	A1
		2582–2700	A1/G**
		2701–3086	G
		3087–3106	G/A1**
		3107–3546	A1
SHL018 (MF124832)	URF02_AG	2253–2498	A1
		2499–2666	A1/G**
		2667–3086	G
		3087–3106	G/A1**
		3107–3546	A1

* — номер данного образца в Genbank; ** — отсутствует полная идентичность одному из родительских подтипов.

Оказалось, что мозаичная структура SHL007 и SHL018 существенно отличается от таковой эталонного штамма IbNG и вариантов CRF02_AG, выделенных в других областях Дальнего Востока России, BLG019 (GenBank, номер KC254586) и VLK063 (GenBank, номер KF971935). По своей мозаичной структуре образцы SHL007 и SHL018

вательностей показал, что все варианты ВИЧ-1 подтипа А принадлежат варианту A6 (IDU-A) и распространяются как половым, так и инъекционным путем среди потребителей наркотиков.

Выявлены варианты вирусов и других подтипов (B, G) и рекомбинантных форм (CRF63_02A1, URF02_AG, CRF11_cpx). Впервые в России обна-

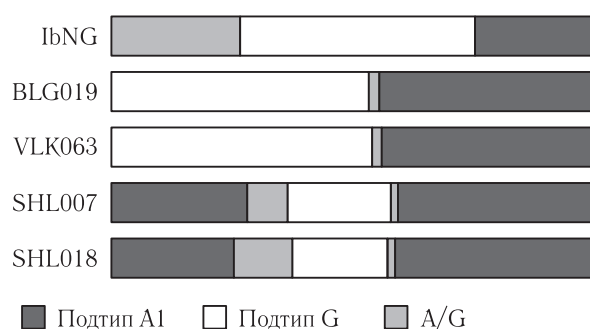


Рис. 2. Схема мозаичной структуры фрагмента гена *pol* рекомбинантных форм, образованных вариантами подтипов A1 и G. Черным цветом закрашены области A1, белым — G, серым цветом закрашены области, где отсутствует полная идентичность одному из родительских подтипов — A/G

ружен рекомбинант CRF11_срх, выявлен штамм CRF63_02A1, распространенный в Сибири и на Дальнем Востоке России. Были выявлены две уникальные рекомбинантные формы URF02_AG, однако для уточнения мозаичной структуры необходимо провести дополнительно полногеномное секвенирование этих вариантов. Следует отметить, что все не-A варианты обнаружены у пациентов, заразившихся гетеросексуальным путем. Сахалин оказался одним из немногих регионов России, где на период исследования превалировал гетеросексуальный, а не «наркотический» путь

передачи, что, возможно, и стало причиной такого разнообразия вируса.

Таким образом, несмотря на доминирование в регионе варианта IDU-A ВИЧ-1, генетический профиль ВИЧ-инфекции на Сахалине достаточно разнообразен. Причиной нарастания не-A подтипов ВИЧ может быть активная миграция населения и занос вариантов ВИЧ из других регионов мира.

Молекулярно-эпидемиологические исследования ВИЧ-инфекции, проведенные в разных регионах России в период 2012–2016 годов, демонстрируют достоверную тенденцию к изменению прежде однообразного генетического профиля ВИЧ-1 [6, 9]. По нашему мнению, в будущем следует ожидать возрастания роли не-A вариантов в эпидемическом процессе не только в отдельных регионах России, но и в стране в целом.

Полученные и анализированные нуклеотидные последовательности депонированы в Genbank № MF124822–MF124874 (<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>).

* * *

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

Конфликты интересов отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Потеев Н.С. Первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина СССР // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1992. № 11. С. 19–22. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Poteev N.S. The first case of HIV infection in a citizen of the USSR. *J. of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1992, No. 11, pp. 19–22 (In Russ.).]
2. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ладная Н.Н., Бобкова М.Р., Кравченко А.В., Покровский В.В. Субтипы ВИЧ-1 в России в 1987–1998 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1999. № 1. С. 43–45. [Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Ladnaya N.N., Bobkova M.R., Kravchenko A.V., Pokrovsky V.V. Subtypes of HIV-1 in Russia 1987–1998. *J. of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 1999, No. 1, pp. 43–45 (In Russ.).]
3. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review. *Infect. Genet. Evol.*, 2016, No. 46, pp. 150–158.
4. 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. Retroviruses*, 1998, No. 8, pp. 669–676.
5. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Ладная Н.Н., Кравченко А.В., Саламов Г.Г., Буравцова Е.В., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-1 на территории России // Вестник РАМН. 2002. № 8. С. 40–42. [Bobkov A.F., Kazennova E.V., Bobkova M.R., Selimova L.M., Khanina T.A., Ladnaya N.N., Kravchenko A.V., Salamon G.G., Buravtsova E.V., Pokrovsky V.V. Molecular-epidemiological characteristics of HIV-1 in the territory of Russia. *Vestnik RAMS*, 2002, No. 8, pp. 40–42 (In Russ.).]
6. Gashnikova N.M., Bogachev V.V., Baryshev P.B., Totmenin A.V., Gashnikova M.P., Kazachinskaya A.G., Ismailova T.N., Stepanova S.A., Chernov A.S., Mikheev V.N. A rapid expansion of HIV-1 CRF63_02A1 among newly diagnosed HIV-infected individuals in the Tomsk Region, Russia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2015, No. 4, pp. 456–460.
7. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia. *Arch. Virol.*, 2012, No. 12, pp. 2335–2341.

8. Лаповок И.А., Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Васильев А.В., Дзисюк Н.В., Утегенова А.К., Абишев А.Т., Тукеев М.С., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-1 в Казахстане в 2009–2013 гг. // Вопросы вирусологии. 2015. № 4. С. 29–37. [Lapovok A.I., Laga V.Yu., Kazennova E.V., Vasilyev A.V., Jisuk N.V., Utegenova A.K., Abishev A.T., Tukeev M.S., Bobkova M.R. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 in Kazakhstan in 2009–2013. *Problems of Virology*, 2015, No. 4, pp. 29–37 (In Russ.)].
9. Kazennova E., Laga V., Lapovok I., Glushchenko N., Neshumayev D., Vasilyev A., Bobkova M. HIV-1 Genetic Variants in the Russian Far East. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2014, No. 8, pp. 742–752.
10. 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. № 5. С. 26–32. [Laga V.Yu., Kazennova E.V., Vasilyev A.V., Lapovok I.A., Ismailova A., Beysheeva N., Asybalieva N., Bobkova M.R. Molecular genetic characterization of HIV-1 spread in Kyrgyzstan. *Problems of Virology*, 2012, No. 5, pp. 26–32 (In Russ.)].
11. Struck D., Lawyer G., Ternes A.M., Schmit J.C., Bercoff D.P. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification. *Nucleic Acids Res.*, 2014, No. 18, pp. e144.
12. Pineda-Peña A.C., Faria N.R., Imbrechts S., Libin P., Abecasis A.B., Deforche K., Gómez-López A., Camacho R.J., de Oliveira T., Vandamme A.M. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: Performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools. *Infect. Genet. Evol.*, 2013, No. 19, pp. 337–348.
13. Schultz A.K., Zhang M., Bulla I., Leitner T., Korber B., Morgenstern B., Stanke M. jpHMM: improving the reliability of recombination prediction in HIV-1. *Nucleic Acids Res.*, 2009, No. 37 (Web Server issue): W647–651.
14. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 6.0. *Mol. Biol. Evol.*, 2013, Vol. 30, No. 12, pp. 2725–2729.
15. Информационный бюллетень № 39 // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. М., 2014. 52 с. [Information Bulletin No. 39. *Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control, Moscow*, 2014, 52 p. (In Russ.)].
16. Montavon C., Vergne L., Bourgeois A., Mpoudi-E Ngbendu E., Malonga-Mouellet G., Butel C., Toure-Kane C., Delaporte E., Peeters M. Identification of a new circulating recombinant form of HIV type 1, CRF11_cpx, involving subtypes A, G, J, and CRF01_AE, in Central Africa. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2002, No. 3, pp. 231–236.
17. Delatorre E. and Bello G. Time-scale of minor HIV-1 complex circulating recombinant forms from Central and West Africa. *BMC Evol. Biol.*, 2016, No. 16, pp. 249.
18. Riva C., Romano L., Saladini F., Lai A., Carr J.K., Francisci D., Balotta C., Zazzi M. Identification of a possible ancestor of the subtype A1 HIV Type 1 variant circulating in the former Soviet Union. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2008, No. 10, pp. 1319–1325.
19. Masharsky A.E., Klimov N.A., Kozlov A.P. Molecular cloning and analysis of full-length genome of HIV type 1 strains prevalent in countries of the former Soviet Union. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2003, No. 10, pp. 933–939.
20. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*, 2011, No. 5, pp. 679–689.
21. Howard T.M., Olayele D.O., Rasheed S. Sequence analysis of the glycoprotein 120 coding region of a new HIV type 1 subtype A strain (HIV-11bNg) from Nigeria. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 1994, No. 10, pp. 1755–1757.
22. Carr J.K., Salminen M.O., Albert J., Sanders-Buell E., Gotte D., Birx D.L., McCutchan F.E. Full genome sequences of human immunodeficiency virus type 1 subtypes G and A/G intersubtype recombinants. *Virology*, 1998, No. 247, pp. 22–31.
23. Zhang M., Foley B., Schultz A.K., Macke J.P., Bulla I., Stanke M., Morgenstern B., Korber B., Leitner T. The role of recombination in the emergence of a complex and dynamic HIV epidemic. *Retrovirology*, 2010, No. 7, pp. 25.

Статья поступила 24.05.2017 г.

Контактная информация: Казеннова Елена Валерьевна, e-mail: kazennova@rambler.ru

Коллектив авторов:

Туманов Александр Сергеевич — н.с. лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16, (499) 193-30-01, e-mail: desep@mail.ru;

Казеннова Елена Валерьевна — д.б.н., в.н.с. лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16, (499) 193-30-01, e-mail: kazennova@rambler.ru;

Громов Константин Борисович — м.н.с. лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16, (499) 193-30-01, e-mail: konstantinhiv@bk.ru;

Ломакина Елена Аркадьевна — главный врач ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом», 693020, Южно-Сахалинск, ул. Амурская, 53-А, (4242) 72-62-36, e-mail: LomakinaEA@rambler.ru;

Зозуля Елена Юрьевна — врач-терапевт, зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом», 693020, Южно-Сахалинск, ул. Амурская, 53-А, (4242) 72-62-36, e-mail: elena_sakh2006@mail.ru;

Берснев Павел Георгиевич — зав. отделением эпидемиологии и профилактики, врач-эпидемиолог ГБУЗ «Сахалинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом», 693020, Южно-Сахалинск, ул. Амурская, 53-А, (4242) 72-62-36, e-mail: center@HIV65.ru;

Бобкова Марина Ридовна — д.б.н., зав. лабораторией вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16, (499) 193-30-01, e-mail: mrbobkova@mail.ru.