

УДК 614.446.2

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-91-97>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

© ¹В. Ю. Лага*, ²А. В. Немыкин, ²Е. Н. Бегма, ²А. М. Страхова, ²Н. А. Васильева, ¹Е. Н. Ожмегова, ¹А. А. Антонова, ¹М. Р. Бобкова

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

²Центр профилактики и борьбы со СПИДом, Симферополь, Россия

Введение. Анализ генетических вариантов в республике Крым до настоящего времени ограничивался исследованием 2006 года. Распространенность ВИЧ-инфекции на полуострове на 20% выше, чем в среднем по России, при этом 80% случаев инфекции связаны с половым способом передачи. Кроме того, перебои с поставками лекарственных препаратов с 2014 года создают условия для активного появления лекарственно устойчивых штаммов ВИЧ. **Цель:** изучение молекулярно-генетических вариантов ВИЧ, циркулировавших на территории Республики Крым в 2017–2018 гг. **Материалы и методы.** Проведен анализ генотипа последовательностей фрагмента гена *pol* ВИЧ-1, полученных от 84 инфицированных пациентов, наблюдающихся в Центре профилактики и борьбы со СПИДом Республики Крым. **Результаты.** Соотношение генетических вариантов ВИЧ-1 в исследованной выборке отражает молекулярно-эпидемиологическую ситуацию в России и Украине, характеризующуюся доминированием суб-субтипа А6 (97,6%); также выявлено по одному образцу вирусов подтипа В и рекомбинантной формы AG, уникальной по последовательности гена *pol*. Среди анализируемых последовательностей от «наивных» пациентов не отмечено случаев резистентности ВИЧ. У большинства АРВТ-пациентов с неудачей терапии выявлена множественная лекарственная устойчивость, при этом лидирующую по встречаемости позицию занимала замена М184V, второй по частоте была замена К103N. У 39 из 55 АРВТ-пациентов замена схем терапии производилась по причине отсутствия препаратов на складе.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, молекулярная эпидемиология, лекарственная устойчивость, Республика Крым, антиретровирусная терапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лага В.Ю., Немыкин А.В., Бегма Е.Н., Страхова А.М., Васильева Н.А., Ожмегова Е.Н., Антонова А.А., Бобкова М.Р. Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Республике Крым // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 4. С. 91–97, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-91-97>.

Контакт: Лага Витта Юрьевна, vita.laga@mail.ru

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF HIV-1 VARIANTS CIRCULATING IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

© ¹Vita Yu. Laga*, ²Aleksandr V. Nemykin, ²Ekaterina N. Begma, ²Anna M. Strakhova, ²Natal'ya A. Vasilyeva, ¹Ekaterina N. Ozhmegova, ¹Anastasiya A. Antonova, ¹Marina R. Bobkova

¹Gamaleya research center of epidemiology and microbiology, of The Ministry of Health of The Russian Federation, Moscow, Russia

²Federal AIDS center, Simferopol, Russia

Introduction: the analysis of genetic variants in the Republic of Crimea has so far been limited to the 2006 study. The prevalence of HIV infection on the peninsula is 20% higher than the national average, with 80% of infections associated with sexual transmission. In addition, interruptions in the supply of drugs since 2014 create the conditions for the active emergence of drug-resistant strains of HIV. **Objective:** to study the molecular genetic variants of HIV circulating in the Republic of Crimea in 2017–2018. **Materials and methods:** The work analyzes the genotype of the sequences of the HIV-1 *pol* gene fragment obtained from 84 infected patients observed at the Center for the Prevention and Control of AIDS of the Republic of Crimea. **Results:** The correlation of HIV-1 genetic variants in the studied sample reflects the molecular-epidemiological situation in Russia and Ukraine, characterized by the dominance of the A6 sub-subtype (97,6%); also revealed one sample of viruses of subtype B and recombinant form AG, unique in the sequence of the *pol* gene. Among the analyzed sequences from «naive» patients, there were no cases of HIV resistance. In most ART patients with treatment fail-

ure, multidrug resistance was found, with the M184V substitution leading in the frequency of occurrence, and the K103N substitution in the second most frequent. In 39 of 55 ART patients, treatment regimens were replaced due to a lack of drugs in stock.

Key words: HIV-infection, molecular epidemiology, drug resistance, Republic Crimea, antiretroviral therapy

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Laga V.Yu., Nemykin A.V., Begma E.N., Strakhova A.M., Vasilyeva N.A., Ozhmegova E.N., Antonova A.A., Bobkova M.R. Molecular genetic analysis of HIV-1 variants circulating in the republic of Crimea // *HIV infection and immunosuppression*, 2019, Vol. 11, No. 4, pp. 91–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-91-97>.

Contact: Laga Vita Yur'evna, vita.laga@mail.ru

Введение. Слежение за распространением молекулярных вариантов ВИЧ-1 ведется в России с момента начала эпидемии, и хотя охват этим видом исследований составил лишь очень небольшую часть инфицированного населения, а сами исследования проводились неравномерно в пространстве и времени, совместные усилия нескольких групп ученых позволили охарактеризовать динамику этого процесса достаточно детально. За подробностями можно обратиться к многочисленным опубликованным данным [1–7].

Массивной эпидемии ВИЧ-инфекции в России предшествовало начало эпидемии на юге Украины, куда вирус попал в начале 80-х годов прошлого века [2] и в течение первого десятилетия передавался преимущественно гетеросексуальным путем, оставаясь незамеченным до момента попадания в среду потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). В начале 1990-х годов на юге Украины среди ПИН были обнаружены два варианта ВИЧ-1 — вирус субтипа А, имеющий происхождение непосредственно из Демократической Республики Конго и вызвавший вспышку инфекции в Одессе, и вирус субтипа В неутонченного происхождения, выявленный в Николаеве [3, 8, 9].

Вирус подтипа А, получивший обозначение IDU-A, вскоре стал источником вспышки в Санкт-Петербурге и оттуда распространился на Москву и другие российские города, а также другие страны бывшего СССР. Этот вариант ВИЧ-1, в современной классификации обозначаемый как суб-субтип А6 [10], и по сей день доминирует в России.

Вирус подтипа В, обозначенный как IDU-B, в России заметного распространения не получил, хотя иногда встречается в регионах, связанных с Украиной социально и экономически [4]. Другие варианты вируса субтипа В более всего распространены среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ), и имеют родство с западноевропейскими вариантами.

Кроме указанных вариантов ВИЧ-1, в России в настоящее время циркулируют рекомбинантные вирусы — CRF03_AB, который сформировался из IDU-A и IDU-B [9], CRF02_AG, широко распространенный в странах Средней Азии [11], а также производный от А6 и CRF02_AG рекомбинант CRF63_02A1, все чаще встречающийся в Сибири [4, 12]. Прочие варианты ВИЧ-1 встречаются в единичных случаях и обычно являются следствием миграционных заносов.

Изучение молекулярной эпидемиологии ВИЧ-инфекции в Украине проводилось существенно менее интенсивно, однако и там были получены важные результаты. Как оказалось, большинство (около 90%) случаев ВИЧ-инфекции в первые годы эпидемии было вызвано тем же, что и в России, вирусом суб-субтипа А6 [8], который продолжает доминировать в Украине [13]. Доля вируса субтипа В в структуре эпидемии составляет 4–10% [8], при этом вирусы этого варианта уже не концентрируются в определенных регионах и группах населения. Большинство вирусов субтипа В, родственных IDU-B, выявляются в Николаеве, где продолжают распространяться среди ПИН, и в Киеве и некоторых других городах, куда они попали позднее и где для них более характерен гетеросексуальный путь передачи.

Последний факт хорошо согласуется с изменениями структуры эпидемии ВИЧ-инфекции как в России [14, 15], так и в Украине [15], где значительно выросла доля людей, заразившихся в результате гетеросексуальных половых контактов, причем подавляющее большинство таких пациентов — женщины, которые в некоторых регионах представляют большинство случаев заражения [16].

Эта тенденция прослеживается и в Крыму, где распространенность ВИЧ-инфекции на 20% выше, чем в среднем по России, при этом 80% случаев инфекции связаны с половым способом передачи [17]. По данным ГБУЗ Республики Крым «Центр профилактики и борьбы со СПИДом»,

показатель зараженности населения составляет 801,2 на 100 тыс. населения. На диспансерном учете в 2019 году Крыму состоит 11 211 инфицированных вирусом иммунодефицита человека, 55% из них получают антиретровирусную терапию.

Недостаточный охват АРВТ и высокая скорость роста эпидемии были дополнительно осложнены вследствие геополитических событий 2014 года, когда переход Крыма в состав России повлек за собой перебои в снабжении лекарственными препаратами, запрет на использование заместительной терапии и других профилактических программ, проводимых ранее в Украине [18]. Это создавало почву для роста резистентности ВИЧ и формирования новых вариантов вируса, в том числе и лекарственно-устойчивых.

Анализ распространенности генетических вариантов ВИЧ-1 в Крыму фактически ограничивается исследованием 2006 года [8], которое включало 19 пациентов и продемонстрировало доминирование суб-субтипа А6, а также присутствие рекомбинантных А/В вирусов. С тех пор опубликованных в научной литературе данных о циркуляции ВИЧ-1 в Крыму не наблюдалось.

Специфический характер миграционных процессов, связанный с массивным сезонным притоком туристов, главным образом из регионов Украины и России, позволял предполагать, что молекулярно-генетическая структура эпидемии в Крыму отражает ее состояние в обеих странах. Эту гипотезу предстояло проверить в настоящей работе.

Метод генотипирования ВИЧ в Крыму для определения лекарственной устойчивости не применяется за отсутствием технических возможностей, поэтому сравнить полученные результаты в динамике с любыми другими данными последних 10–12 лет не представлялось возможным. В задачу работы не входило слежение за первичной лекарственной устойчивостью ВИЧ, поэтому образцы вируса были собраны как от «наивных» пациентов, так и от получающих АРВТ. Таким образом, основной целью исследования было изучение молекулярно-генетических вариантов ВИЧ, циркулировавших на территории Республики Крым в 2017–2018 гг.

Материалы и методы. Образцы мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) и плазмы были собраны с информированного согласия пациентов из Симферополя и других городов Крыма (см. раздел «Результаты и обсуждение»). Сбор образцов производили, не применяя специальных критериев отбора, по мере того, как

пациенты приходили на систематическое обследование. Выявление факторов риска, возможных мест заражения, а также эпидемиологических связей с другими ВИЧ-инфицированными лицами проводили на основе опроса пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза. Кроме того, регистрировали возраст, пол пациента, дату забора клинического материала, дату и регион постановки диагноза «ВИЧ-инфекция», наличие терапии и при ее использовании — все известные применявшиеся схемы. Подтверждение диагноза, обследование пациентов и забор клинического материала проводили в Республиканском центре профилактики и борьбы со СПИДом, г. Симферополь.

Выделение ДНК из МКПК проводили с помощью автоматической системы DNA/RNA Extractor Quicube (QIAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Последовательности генома ВИЧ-1 анализировали *in house* методом путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol* (протеаза и обратная транскриптаза), как описано ранее [19].

Секвенирование полученных ампликонов проводили с использованием автоматического секвенатора (ABI Prism 3130, Applied Biosystems, США). Полученные нуклеотидные последовательности обрабатывали с применением программы SeqMan. Филогенетический анализ выполняли с использованием программы MEGA X методом максимального правдоподобия при bootstrap-поддержке, равной 500 независимым построениям. Использовалась эволюционная модель Maximum Composite Likelihood, подобранная в той же программе MEGA X.

Подбор образцов последовательностей ВИЧ-1 для группы сравнения проводили с использованием базы данных института в Лос-Аламосе, США (<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>).

Работу по предварительному определению подтипа вируса по исследуемым областям генома проводили с применением on-line программы COMET v3.0 (<http://comet.retrovirology.lu/>).

Кластерный анализ проводили с использованием программы Cluster Picker (<http://hiv.bio.ed.ac.uk/software.html>), критерием оценки достоверности кластеризации служила bootstrap-поддержка не менее 60% при 500 независимых построений.

Анализ «надзорных» мутаций лекарственной устойчивости для условной оценки уровня первичной устой-

чивости у «наивных» пациентов проводился с помощью программы Calibrated Population Resistance Tool (CPR) (<https://hivdb.stanford.edu/cpr/>). Мутации лекарственной устойчивости среди пациентов, получающих терапию, выявляли с применением on-line программы HIVdb Program (http://hivdb.stanford.edu/pages/alg/sierra_sequence.html).

Результаты и их обсуждение. Всего в ходе работы проанализировано 84 образца от ВИЧ-инфицированных пациентов. Соотношение мужчин и женщин было близко к 1,6:1 (52:32). Возрастной диапазон пациентов на момент забора образцов — от 18 до 65 лет, средний возраст 40,9 года. Стоит отметить преобладающее количество пациентов в возрасте старше 30 лет (75 из 84; 89,3%), что может косвенно служить показателем длительной циркуляции ВИЧ-1 на исследованной территории.

Большая часть обследованных пациентов проживала на территории Симферополя и его пригородов (48,8%). В исследование также попали лица, проживающие в Сакском, Черноморском, Первомайском, Советском, Ленинском, Красногвардейском, Бахчисарайском, Раздольненском, Нижнегорском, Белогорском районах, городах Севастополе, Феодосии, Красноперекоске, Алуште, Евпатории, Керчи, Ялте, Джанкое. Четверо пациентов постоянно проживали за пределами Крыма.

Основной путь передачи в исследованной выборке — гетеросексуальный (60 из 84; 71,4%), второй по значимости — употребление инъекционных наркотиков (21 из 84, 25,0%). На долю вертикального пути передачи пришлось 2,3% случаев (2 из 84), еще в одном случае путь инфицирования установить не удалось.

Многие из пациентов к моменту исследования получали антиретровирусную терапию (АРВТ) (55 из 84; 65,5%), у 35 из них были эпизоды прерывания либо замены схемы терапии по различным причинам (вирусологический неуспех, отсутствие препаратов на медицинском складе, побочные эффекты, иммунологический неуспех, самовольное прерывание терапии).

Все проанализированные нами последовательности, кроме одной, были генотипированы с применением он-лайн инструментов как суб-субтип А6, распространенный на территории стран СНГ. Оставшаяся последовательность вируса, выделенного от инфицированной гетеросексуальным путем женщины, имела сходство с западноевропейским вариантом подтипа В.

Данные онлайн генотипирования подтверждались методом филогенетического анализа (рисунок).

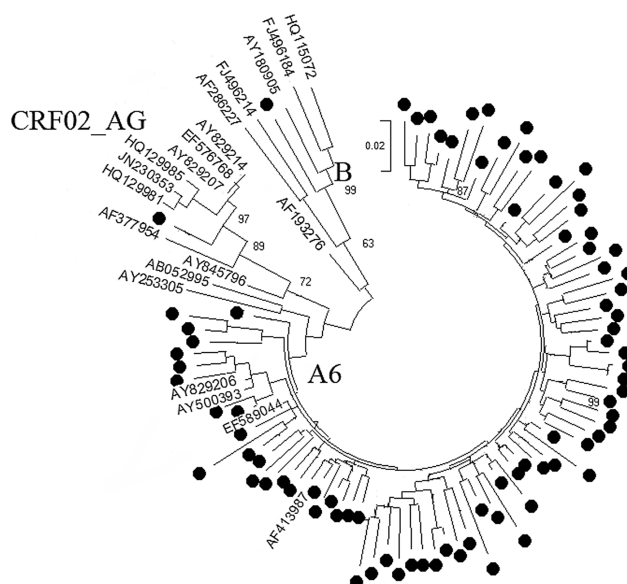


Рисунок. Результат филогенетического анализа области провирусной ДНК, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу ВИЧ-1 (с 1 по 99 аминокислоту протеазы и с 1 по 124 аминокислоту обратной транскриптазы) вирусов от пациентов из Крыма методом максимального правдоподобия (500 независимых построений). Анализ был произведен в программе MEGA X с использованием статистической модели нуклеотидных замен (GTR+G). Исследуемые последовательности обозначены черными кружками. Последовательности группы сравнения обозначены их номерами в GenBank. Крупными буквами обозначены группы, образуемые последовательностями различных генетических вариантов

Figure. The result of phylogenetic analysis of the region of proviral DNA encoding HIV-1 protease and reverse transcriptase (1 to 99 amino acid protease and 1 to 124 amino acid reverse transcriptase) viruses from patients from the Crimea by maximum likelihood (500 independent constructions). The analysis was performed in the MEGA X program using the statistical model of nucleotide substitutions (GTR+G). The studied sequences are indicated by black circles. The sequences of the comparison group are indicated by their numbers in GenBank. Large letters denote groups formed by sequences of different genetic variants

Предварительно определенный генетический вариант подтвердился для всех последовательностей, кроме одной. Изначально эта последовательность была охарактеризована как относящаяся к суб-субтипу А6, но на филогенетическом дереве находилась в одном кластере с циркулирующими рекомбинантными формами AG (африканский и среднеазиатский варианты CRF02_AG, CRF63_02A1), не образуя достоверно единой ветки ни с одним из трех вариантов. Последовательность предварительно охарактеризована как возможная уникальная рекомбинантная форма и подлежит дальнейшему анализу с целью установления более точной структуры генома.

Результаты кластерного анализа с bootstrap-поддержкой 60% показали, что четкого выделения кластеров среди группы из 82 проанализированных последовательностей суб-субтипа А6 нет ни по путям передачи, ни по географическому признаку и наличию мутаций лекарственной устойчивости. Выделяются небольшие кластеры из Симферопольского района, но в целом выборка гетерогенна и, по всей вероятности, соответствует малому объему выборки из каждого из обследованных субъектов.

Таким образом, молекулярно-эпидемиологическая картина эпидемии ВИЧ-инфекции в Республике Крым, как и предполагалось, в полной мере отражает ситуацию с распространением генетических вариантов в России и в Украине. Преобладание в структуре эпидемии сначала потребителей инъекционных наркотиков, а в дальнейшем их половых партнеров способствовало доминированию суб-субтипа А6 на территории Крыма.

Параллельно генотипированию был проведен анализ последовательностей на наличие мутаций лекарственной устойчивости, при этом у 29 пациентов, не получавших ранее антиретровирусную терапию, не было обнаружено «надзорных» мутаций.

Среди 55 пациентов, получавших терапию, у 32 были найдены мутации лекарственной устойчивости к различным классам антиретровирусных препаратов (таблица). Во всех, кроме одного, случаях это были мутации к ранее применявшимся препаратам, и в одном мутация K103N была обнаружена на фоне отсутствия в анамнезе лечения препаратами группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ).

Последний случай интересен с точки зрения практики, поскольку устойчивый к ННИОТ вариант вируса обнаружен у пациента, который этот вид препаратов не принимал. Наиболее вероятным объяснением является передача устойчивого штамма ВИЧ при заражении. Известно, что жизнеспособность ВИЧ при наличии мутации K103N не снижается [20], следовательно, переданный от донора в момент инфицирования устойчивый вирус, содержащий эту мутацию, может сохраняться в организме в течение длительного времени.

В исследованной группе пациентов замена K103N была одной из самых распространенных. Число наиболее часто встречающихся МЛУ приведено в таблице.

Из таблицы видно, что самой распространенной заменой, возникающей при терапии, была M184V, ассоциированная с возникновением лекарственной

устойчивости к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) — ламивудину (ЗТС), эмтрицитабину (FTC) и в меньшей степени к абакавиру (ABC). Второе место по частоте встречаемости занимают мутации к препаратам класса ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) — K103N и G190S, вызывающие устойчивость к ингибиторам первого поколения эфавиренцу (EFV) и невирапину (NVP). Обращает на себя внимание тот факт, что большинство случаев лекарственной устойчивости были связаны с наличием не одной, а нескольких мутаций. Это свидетельствует, что формирование устойчивости происходило в течение продолжительного времени, достаточного для эволюции вируса и приобретения им дополнительных мутаций.

Отдельно стоит отметить, что в изучаемой выборке большинство случаев замены схем терапии в анамнезе было не связано с вирусологическим неуспехом схемы лечения, а произошло по причине отсутствия препаратов на складе (39/55), наличия побочных эффектов или самостоятельного прекращения приема препаратов пациентами. В условиях бессистемной замены лекарств и несоблюдения правил перехода на другую схему лечения (например, правила первоочередной отмены долгоживущих препаратов — ННИОТ

Таблица

Количество образцов с наиболее распространенными мутациями лекарственной устойчивости к различным классам препаратов

Table

Number of samples with the most common mutations of drug resistance to different classes of drugs

Классы препаратов	Мутации	Количество образцов с МЛУ в сочетании/единичная
НИОТ	M184V	15/4
	Y115F	5/0
	K219E	4/0
	K65R	3/0
	V75I	3/0
	Всего	30/4
ННИОТ	K103N	7/4
	G190S	8/1
	K101E	4/0
	V106I	3/1
	Y181C	3/0
	Всего	25/6

с последующей заменой прочих препаратов) такие ситуации могли создавать условия для возникновения мутаций лекарственной устойчивости и их последующего распространения.

Заключение. Распространение генетических вариантов ВИЧ в Республике Крым отражает молекулярно-эпидемиологическую ситуацию в России и Украине, характеризующуюся доминированием суб-субтипа А6. Статистически достоверную оценку уровня первичной лекарственной устойчивости провести не удалось по причине недостаточности выборки, хотя среди анализированных последовательностей от «наивных» пациентов не было отмечено случаев резистентности ВИЧ. У большинства пациентов с неудачей терапии выявлена множественная лекарственная устойчивость, вероятно, являющаяся следствием

несвоевременной замены препаратов по причине отсутствия возможности генотипирования ВИЧ и подбора средств лечения с учетом генотипа вируса. Ситуации с перебоями поставок лекарственных препаратов создают условия для быстрого распространения в республике передающейся лекарственной устойчивости.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РНФ № 15-15-00050П (2018–2019). Биоинформационные исследования были выполнены в рамках выполнения международного проекта CARE (соглашение с Миннауки 075-015-2019-006).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M. et al. Temporal trends in the HIV-1 epidemic in Russia: predominance of subtype A // *J. Med. Virol.* 2004. Vol. 74. No. 2. P. 191–196.
- Thomson M.M., de Parga E.V., Vinogradova A. et al. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former Soviet Union's countries derived from sequence analyses of preepidemically transmitted viruses // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007. Vol. 23. No. 12. P. 1599–1604.
- Bobkov A., Kazennova E., Selimova L. et al. 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. Vol. 14. No. 8. P. 669–676.
- Kazennova E., Laga V., Lapovok I. et al. HIV-1 genetic variants in the Russian Far East // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30. No. 8. P. 742–752.
- Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // *AIDS Rev.* 2013. Vol. 15. No. 4. P. 204–212.
- Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014. Vol. 30. No. 6. P. 592–597.
- Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. 2017. Т. 89. № 11. С. 43–48 [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E. et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015, *Therapeutic archive*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 43–48 (In Russ.)].
- Saad M.D., Shcherbinskaya A.M., Nadai Y. et al. Molecular epidemiology of HIV Type 1 in Ukraine: birthplace of an epidemic // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006. Vol. 22. No. 8. P. 709–714.
- Nabatov A.A., Kravchenko O.N., Lyulchuk M.G. et al. Simultaneous introduction of HIV type 1 subtype A and B viruses into injecting drug users in southern Ukraine at the beginning of the epidemic in the former Soviet Union // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002. Vol. 18. No. 12. P. 891–895.
- Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D. et al. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review // *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 150–158.
- Carr J.K., Nadai Y., Eyzaguirre L. et al. Outbreak of a West African recombinant of HIV-1 in Tashkent, Uzbekistan // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2005. Vol. 39. No. 5. P. 570–575.
- 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. Vol. 157, No. 12. P. 2335–2341.
- Vasylyeva T.I., Liulchuk M., du Plessis L. et al. The Changing Epidemiological Profile of HIV-1 Subtype B Epidemic in Ukraine // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2019. Vol. 35, No. 2. P. 155–163.
- Роспотребнадзор, Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2018 г.» [Rosпотребнадзор, Certificate «HIV infection in the Russian Federation in 2018» (In Russ.)].
- Dumchev K., Sazonova Y., Salyuk T. et al. Trends in HIV prevalence among people injecting drugs, men having sex with men, and female sex workers in Ukraine // *Int. J. STD AIDS*. 2018. Vol. 29, No. 13. P. 1337–1344.
- Роспотребнадзор. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2017 г.» [Rosпотребнадзор, Certificate «HIV infection in the Russian Federation in 2017» (In Russ.)].
- В Крыму заболеваемость ВИЧ растет стремительными темпами. 2018; Available from: <https://ruinform.com/page/v-krymu-zabolevaemost-vich-rastet-stremitelnyimi-tempami> [The incidence of HIV is growing rapidly in Crimea. 2018 (In Russ.)].

18. Kazatchkine M. Russia's ban on methadone for drug users in Crimea will worsen the HIV/AIDS epidemic and risk public health // *BMJ*. 2014. Vol. 348. P. 3118.
19. Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Васильев А.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, распространенных на территории Киргизии // *Вопросы вирусологии*. 2012. № 5. С. 26–31. [Laga V.Yu., Kazennova E.V., Vasilyev A.V. et al. Molecular genetic characteristics of HIV-1 variants prevalent in Kyrgyzstan. *Problems of virology*, 2012, No. 5, pp. 26–31 (In Russ.)].
20. Gianotti N., Galli L., Boeri E. et al. In vivo dynamics of the K103N mutation following the withdrawal of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Human Immunodeficiency Virus-infected patients // *New Microbiol.* 2005. Vol. 28. No. 4. P. 319–326.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 31.11. 2019 г.

Сведения об авторах:

Лага Вита Юрьевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов национального исследовательского центра имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 16; e-mail: vita.laga@mail.ru; *Немыкин Александр Владимирович* — главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Центр профилактики и борьбы со СПИДом»; e-mail: crimaid@list.ru; *Бегма Катерина Николаевна* — заведующая клинико-диагностической лабораторией государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Центр профилактики и борьбы со СПИДом»; e-mail: labkry@mail.ru; *Страхова Анна Михайловна* — врач-эпидемиолог ГБУЗ РК «Центр профилактики и борьбы со СПИДом»; e-mail: spidcentr.epid@yandex.ru; *Васильева Наталья Алексеевна* — биолог клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Центр профилактики и борьбы со СПИДом»; 295000, г. Симферополь, ул. Александра Невского, д. 27А; e-mail: labkry@mail.ru, spidcentr.epid@yandex.ru; *Ожмегова Екатерина Никитична* — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов национального исследовательского центра имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 16; e-mail: belokopytova.01@mail.ru; *Антонова Анастасия Александровна* — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов национального исследовательского центра имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 16; e-mail: anastaseika95@mail.ru; *Бобкова Марина Ридовна* — доктор биологических наук, заведующая лабораторией вирусов лейкозов национального исследовательского центра имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 16; e-mail: mrbobkova@mail.ru; федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 16.