

УДК 616-036.22

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-20-30>

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ-1 НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ В ПЕРИОД 2014–2019 гг.

© ¹А. А. Антонова*, ¹А. С. Туманов, ¹А. В. Лебедев, ¹Е. В. Казеннова, ¹Л. Н. Глинка, ²В. В. Кулагин, ²А. Б. Шемшур, ²П. В. Лебедев, ²Л. В. Хотелева, ¹М. Р. Бобкова

¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи, Москва, Россия

²Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД, г. Краснодар, Россия

Цель. Молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших на территории Краснодарского края в период с 2014 по 2019 г., включая анализ мутаций лекарственной устойчивости.

Материалы и методы. В исследовании были использованы коллекции образцов, полученные в период с 2014 по 2019 г. от 478 ВИЧ-инфицированных лиц, проживавших на территории Краснодарского края, из них 155 получали антиретровирусную терапию (АРТ). Проведено генотипирование полученных образцов с последующим филогенетическим анализом, а также детальный анализ выявленных уникальных рекомбинантных форм ВИЧ-1.

Результаты. Показано, что на территории Краснодарского края продолжает доминировать ВИЧ-1 суб-субтипа А6 (80,5%), вторым по частоте встречаемости является генетический вариант В (9,2%). Также были обнаружены 11 уникальных рекомбинантных форм (URFs), 10 из которых являются результатом рекомбинации генетических вариантов А6 и В. Мутации лекарственной устойчивости были зарегистрированы у 114 пациентов, получающих АРТ (73,6%); основные мутации — М184V и А62V. Условный показатель передающейся лекарственной устойчивости в популяции naïvе пациентов составил 4,6% (15/323); основные мутации — К103N и G190S.

Заключение. Выполнен анализ генетического профиля и мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территории Краснодарского края в период с 2014 по 2019 г.

Ключевые слова: ВИЧ-1, субтипы ВИЧ-1, филогенетический анализ, уникальные рекомбинантные формы, мутации лекарственной устойчивости

*Контакт: Антонова Анастасия Александровна, aantonova1792@gmail.com

GENETIC PROFILE AND CHARACTERISTICS OF HIV-1 DRUG RESISTANCE MUTATION IN THE KRASNODAR REGION OVER THE 2014 TO 2019

© ¹А. А. Antonova*, ¹А. С. Tumanov, ¹А. В. Lebedev, ¹Е. В. Kozynenova, ¹Л. N. Glinkina, ²В. V. Kulagin, ²А. B. Shemshura, ²Р. V. Lebedev, ²Л. V. Khotelova, ¹М. R. Bobkova

¹The National Research Centre of Epidemiology and Microbiology of Honorary Academician N. F. Gamaley, Moscow, Russia

²Clinical Centre of AIDS Prevention and Control, Krasnodar, Russia

Objective. Molecular genetic analysis of AIDS-1, having spread in the territory of Krasnodar region over the 2014 to 2019, including analysis of drug resistance mutation

Materials and methods. The study used the collection of samples, obtained from 478 HIV-infected people, living in the territory of Krasnodar region over the 2014 to 2019; out of them 155 received antiretroviral therapy (ART). Genotyping of the obtained samples was carried out with the further phylogenetic analysis, including detailed analysis of identified unique recombinant forms of HIV-1.

Results. It is shown that HIV-1 sub-subtype A6 (80,5%) continues dominating in the territory of Krasnodar region, genetic variant B (9,2%) is the second most common one. Also 11 unique recombinant forms (URFs) were discovered, 10 out of which are the result of A6 and B genetic variants recombination. Drug resistance mutations were registered with 114 patients, received ART (73,6%); primary mutations — M184V and A62V. Provisional indicator of transmissible drug resistance in the population of naïvе patients is 4,6% (15/323); primary mutations — K103N и G190S.

Conclusion. The analysis of genetic profile and HIV-1 drug resistance mutation is carried out in the territory of Krasnodar region over the 2014 to 2019.

Keywords: HIV-1, subtype HIV-1, phylogenetic analysis, unique recombinant forms, drug resistance mutation

*Контакт: Anastasia A. Antonova, aantonova1792@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Антонова А.А., Туманов А.С., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Глинкина Л.Н., Кулагин В.В., Шемшур А.Б., Лебедев П.В., Хотелева Л.В., Бобкова М.Р. Генетический профиль и характеристика мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ-1 на территории Краснодарского края в период 2014–2019 гг. // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14, № 2. С. 20–30, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-20-30>.

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

For citation: Antonova A.A., Tumanov A.S., Lebedev A.V., Kozynenova E.V., Glinkina L.N., Kulagin V.V., Shemshura A.B., Lebedev P., Khoteleva L.V., Bobkova M.R. Genetic profile and characteristics of HIV-1 drug resistance mutation in the krasnodar region over the 2014 to 2019 // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022. Vol. 14, No. 2. P. 20–30, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-2-20-30>.

Введение. На сегодняшний день ВИЧ-инфекция продолжает оставаться одной из основных проблем общественного здравоохранения. Согласно данным Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС, UNAIDS), общемировое число людей, живущих с ВИЧ, в 2020 г. составило 37,7 млн человек; в Российской Федерации данный показатель составил около 1,5 млн человек¹.

В основе пандемии ВИЧ лежит глобальная циркуляция ВИЧ-1 группы М, на долю которой приходится более 90% всех случаев инфекции в мире. Данная группа включает в себя 10 самостоятельных субтипов (А — D, F — H, J — L), а также ряд рекомбинантных форм [1, 2]. Различают циркулирующие (CRFs), выявленные не менее чем у трех эпидемиологически не связанных между собой пациентов, и уникальные рекомбинантные формы (URFs) ВИЧ-1, выявляющиеся в единичных случаях. К настоящему времени выявлены уже 111 CRFs, причем 21 из них была идентифицирована в течение последних пяти лет [3].

Рекомбинантные формы ВИЧ-1 играют значимую роль в пандемии ВИЧ-инфекции по целому ряду причин. Перестройка вирусного генома путем рекомбинации может привести к появлению вирусов с абсолютно новыми признаками, влияющими на патогенез инфекции, трансмиссивность вирусов, а также поставить под сомнение чувствительность тестов, используемых для диагностики, мониторинга эффективности лечения пациентов и анализа лекарственной устойчивости.

С точки зрения эпидемиологии ВИЧ-1, регион Восточной Европы и Центральной Азии, в частности Российская Федерация (РФ), представляет большой интерес, так как занимает обширную территорию, которую одновременно населяют люди с разными социально-демографическими характеристиками и разными моделями социальной мобильности. На регион Восточной Европы и Центральной Азии в целом приходится более 1,6 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), при этом около 70% из них — это ЛЖВ в Российской Федерации².

Уже с первых лет эпидемии ВИЧ-инфекции на территории РФ был отмечен ее уникальный характер: она была вызвана практически единичным случаем заражения вирусом подтипа А от потребителей инъекционных наркотиков (IDU-А, в настоящее время суб-субтип А6), распространившимся в кратчайшие сроки на территории всей страны и не претерпевшим при этом почти никаких генетических преобразований. По результатам молекулярно-эпидемиологического анализа вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в период 1987–2015 гг., на долю генетического варианта А6 приходилось более 80% всех исследуемых образцов, при этом с 2000 г. отмечены постепенное снижение доли данного суб-субтипа и рост встречаемости других генетических вариантов, в частности CRFs-CRF02_AG, CRF03_AB и CRF63_02A1 [4, 5].

Такое увеличение распространенности рекомбинантных форм ВИЧ-1 может быть объяснено происходящими усиленными миграционными процессами

¹ <https://www.unaids.org/ru> [Internet]. Дата обращения: 06.10.2021.

² <https://www.unaids.org/ru> [Internet]. Дата обращения: 06.10.2021.

и особенностями путей передачи вируса в стране [6]. Регионы РФ с большой интенсивностью миграционных потоков, в частности Краснодарский край, являющийся одним из регионов-лидеров по данному показателю, представляют особый интерес.

По данным управления Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея, в период с 2015 по 2019 г. в Краснодарский край прибывало в среднем около 176 тыс. человек в год, в том числе и мигрантов из стран СНГ. Наибольшие показатели международной миграции были отмечены в 2018 и 2019 г. и составили 19 823 и 27 180 человек соответственно¹.

Все это создает благоприятные условия для распространения других (помимо А6) циркулирующих подтипов и рекомбинантных форм ВИЧ-1 из других регионов Российской Федерации и стран СНГ: из Украины — субтипа В, из Белоруссии и Калининграда — CRF03_AB, из регионов Сибири — CRF063_02A1 и CRF02_AG — из государств Центральной Азии [7].

К середине 2017 г. распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах России и странах СНГ составила 21,3% и характеризовалась достаточно заметной гетерогенностью. Помимо уже перечисленных форм CRFs, на территории РФ были также обнаружены CRF01_AE, CRF11_crx и уникальные рекомбинантные формы URF63_A1[8].

Рекомбинантные формы ВИЧ-1 могут оказывать существенное влияние на эффективность лечения, так как объединение нескольких мутаций в пределах одного генома способствует формированию новых лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ-1. Учитывая, что в регионе Восточной Европы и Центральной Азии антиретровирусную терапию (АРТ) получают лишь 53% всех ЛЖВ и распространение вируса ограничено недостаточно, появление устойчивых штаммов может существенно снизить эффективность АРТ за счет формирования и распространения первичной (то есть характеризующейся наличием мутаций еще до начала терапии) лекарственной устойчивости (ЛУ) к применяемым препаратам².

Наличие как первичной, так и вторичной (формирующейся в ходе АРТ) ЛУ у вируса не только снижает эффективность АРТ, но и приводит к последующему распространению устойчивых форм ВИЧ в популяции [9].

Целью настоящей работы был молекулярно-генетический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших на территории Краснодарского края в период с 2014 по 2019 г., включая анализ мутаций лекарственной устойчивости.

Материалы и методы. В исследовании были использованы коллекции моноклеарных клеток периферической крови (МКПК) и замороженной цельной крови, полученные от 119 ВИЧ-инфицированных пациентов государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ КЦ ПБ СПИД) в рамках молекулярно-генетического мониторинга в период с 2014 по 2018 г., а также исследований, посвященных первичной ЛУ ВИЧ-1, в 2019–2020 гг., выполненных в рамках проекта CARE.

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 наличии/отсутствии у пациентов АРТ, а при ее получении — сведения обо всех известных применяемых схемах и причинах их замены или прерывания получали, руководствуясь записями в амбулаторных картах.

Кроме этого, в исследование были включены последовательности и эпидемиологические данные еще 359 ВИЧ-инфицированных пациентов, полученные из базы данных (БД) ГБУЗ КЦ ПБ СПИД за 2014–2018 гг.

Весь полученный клинический материал использовали с информированного согласия пациентов, форма которого была одобрена Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи», протоколы № 2 от 04.02.2016 и № 16 от 08.02.2019.

Выделение геномной ДНК, включающей интегрированную провирусную ДНК, из МКПК проводили с помощью автоматической системы DNA/RNA Extractor Quicube (QUAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Для выделения провирусной ДНК в составе геномной ДНК из замороженной цельной крови в лаборатории вирусов лейкозов ФГБУ «НИЦЭМ

¹ Краснодарский край в цифрах 2019. Статистический сборник [Internet] Дата обращения: 06.10.2021.

² <https://www.unaids.org/ru> [Internet] Дата обращения: 06.10.2021.

им. Н. Ф. Гамалеи» была разработана стандартная операционная процедура (СОП): «Метод экстракции геномной ДНК человека с интегрированной ДНК ВИЧ-1 из биологического материала». На первом этапе кровь размораживали при комнатной температуре в течение 30–60 минут. Затем размороженную кровь переносили в полипропиленовые пробирки на 15 мл и доводили объем 1х-буфером для лизиса эритроцитов, центрифугировали при 2500 g и комнатной температуре в течение 20 минут. По окончании процесса клетки отмывали до получения бесцветного осадка. Дальнейшее выделение ДНК проводили методом высаливания [10].

Генотипирование ВИЧ-1 проводили путем анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей протеазу и две трети обратной транскриптазы (ОТ). Для получения нуклеотидных последовательностей, соответствующих области гена *pol*, с координатами 2133–3251 (координаты даны для варианта ВИЧ-1 HXB2, регистрационный номер GenBankK03455) фрагменты ДНК амплифицировали методом «гнездовой» полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием четырех пар праймеров: для фрагмента протеазы (1-й и 2-й раунд) — POM/R2726 и F2111/polR1; для фрагмента ОТ (1-й и 2-й раунд) — F2491/RT2A и RT1A/R3271 [11].

Секвенирование амплифицированных фрагментов ДНК было выполнено на автоматическом генетическом анализаторе ABI Prism 3130 («Applied Biosystems», США) с последующей обработкой полученных последовательностей в пакете программ UGENE («Unipro», Россия) [12].

Предварительное определение субтипов ВИЧ-1 осуществляли с применением референс-программ: HIVdbProgram Sequence Analysis, представленной на сайте Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), COMETHIV-1 (<http://comet.retrovirology.lu/>) и REGAHIV-1 Subtyping Tool (V3) (<http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool/>).

Для выявления и детального анализа рекомбинантных форм ВИЧ-1 наряду с REGAHIV-1 Subtyping Tool (V3) были применены программы jpHMM (<http://jphmm.gobics.de/>) и RIP (Recombination Identification Programs, www.hiv.lanl.gov).

Попарное и множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей было выполнено с помощью алгоритма программы AliView [13]. Общая длина алаймента составила 919 н.о. и соответствовала про-

теазе и части ОТ ВИЧ-1 (позиции 2253–3171 на основе нумерации референс-штамма HXB2).

Филогенетический анализ проводили методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood, ML) с использованием программы IQ-TREE [14]. Источником эталонных последовательностей служила база данных института в Лос-Аламосе, США (<https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>). В качестве модели замещения нуклеотидов использовали модель GTR+I+G4, выбор в пользу которой был сделан на основании информационного критерия Акаике (AIC) в приложении jModelTest v. 2.1.7 [15]. Достоверность выведенных филогений оценивалась с помощью бутстрэп-теста (bootstrap) и критерия приблизительного отношения правдоподобия Шимодайры–Хасегавы (SH-aLRT) с 1000 пост-стартовых итераций. Кластеры с поддержкой SH-aLRT более 0,9 считались достоверно установленными. Визуализацию и графическую обработку деревьев осуществляли в программах FigTree v. 1.4 и iTOL [16].

Мутации лекарственной устойчивости определяли с применением инструмента базы данных Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu/>). Анализ первичной лекарственной устойчивости проводили с помощью программы Calibrated Population Resistance Tool (CPR) (<https://hivdb.stanford.edu/cpr/>).

Статистическая обработка данных была проведена с помощью языка программирования R (RStudio, Inc. Software, США). При оценке значимости различий относительных величин использовался t-критерий Стьюдента. Различия признавали значимыми при критическом уровне вероятности принятия «нулевой» гипотезы $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В результате данного исследования были проанализированы 478 нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, полученных от ВИЧ-инфицированных пациентов ГБУЗ КЦ ПБ СПИД Краснодарского края.

Данные по соответствующим ВИЧ-инфицированным пациентам были разделены на пять групп в зависимости от года сбора коллекции (с 2014 по 2019 гг.). Также во избежание статистической ошибки при оценке половой и возрастной структур ВИЧ-инфицированных и структуры путей передачи ВИЧ-инфекции в анализ были включены данные показатели еще о 69 пациентах — участниках проекта CARE, получавших АРТ, генотипы которых

не анализировались, из БД 2019 года ГБУЗ КЦ ПБ СПИД (табл. 1).

Среди пациентов преобладали лица мужского пола — 58,3% (319/547). Средний возрастной показатель составил 34,2 года, при этом в исследованных группах наблюдалось повышение среднего возраста пациентов в период с 2014 по 2019 г. — с 32,1 до 39,4 года соответственно, что может свидетельствовать о старении основной группы ВИЧ-инфицированных в исследуемом регионе.

цию в регионе, где половой тип передачи ВИЧ-инфекции преобладает с 2003 г. (51,4%)^{1,2}.

Доля зараженных ВИЧ-1 при употреблении инъекционных наркотиков (ПИН) в исследованных группах отражала общую тенденцию в Краснодарском крае, где процент ПИН постепенно снижался с 31,5% в 2003 г. до 18,5% в 2009 г. [17] с последующим ростом в 2014 г. до 28,5% и выше [18]. В то же время в одной из исследованных групп (2019 г.) наблюдался всплеск случаев заражения ВИЧ-1

Таблица 1

Эпидемиологические данные исследованных групп ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Краснодарского края в период 2014–2019 гг.

Table 1

Epidemiological data of the studied groups of HIV-infected patients in the Krasnodar Territory in the period from 2014 to 2019

Показатель	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Итого
Общее число пациентов (%)	45 (9,41)	72 (15,06)	113 (23,64)	105 (21,97)	80 (16,74)	132 (13,18)	547
Пол							
Мужчины (%)	25 (55,56)	39 (54,17)	70 (61,95)	63 (60,00)	43 (53,75)	79 (59,85)	319 (58,32)
Женщины (%)	20 (44,44)	33 (45,83)	43 (38,05)	42 (40,00)	37 (46,25)	53 (40,15)	228 (41,68)
Возраст							
До 30 (%)	21 (46,67)	29 (40,28)	32 (28,32)	44 (41,90)	39 (48,75)	20 (15,15)	185 (33,82)
31–50 (%)	20 (44,44)	37 (51,39)	73 (64,60)	53 (50,48)	33 (41,25)	94 (71,21)	310 (56,67)
>50 (%)	4 (8,89)	6 (8,33)	8 (7,08)	8 (7,62)	8 (10,00)	18 (13,64)	52 (9,51)
Путь заражения							
Гетеросексуальный (%)	25 (55,56)	39 (54,17)	72 (63,72)	72 (68,57)	47 (58,75)	73 (55,30)	328 (59,96)
МСМ (%)	3 (6,67)	3 (4,17)	5 (4,42)	15 (14,29)	13 (16,25)	10 (7,58)	49 (8,96)
ПИН (%)	10 (22,22)	24 (33,33)	28 (24,78)	13 (12,38)	15 (18,75)	48 (36,36)	138 (25,23)
Вертикальный (%)	4 (8,89)	5 (6,94)	7 (6,19)	3 (2,86)	1 (1,25)	0 (0,00)	20 (3,66)
Другие (%)	3 (6,67)	1 (1,39)	1 (0,88)	2 (1,90)	4 (5,00)	1 (0,76)	12 (2,19)

Во всех исследованных группах ВИЧ-инфицированных пациентов из Краснодарского края преобладал гетеросексуальный путь передачи вируса. Наблюдалась тенденция к росту с 2016 г. передачи ВИЧ-1 в группе риска мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ) ($t=2,51$; $p<0,05$), что может быть связано с большей открытостью пациентов при сообщении врачам своего статуса МСМ при сборе эпидемиологического анамнеза. Для сравнения распространенности полового пути передачи вируса данные по гетеро- и гомосексуальным путям были объединены и вместе рассматривались как половой путь передачи, который в 2014 г. составил 62,2%, в 2015 г. — 58,3%, в 2016 г. — 68,1%, в 2017 г. — 82,9%, в 2018 г. — 75,0% и в 2019 г. — 62,9%, что отражает эпидемиологическую ситуа-

среди ПИН (36,4%, $t=2,91$; $p<0,05$), что могло быть следствием увеличения миграционного потока в Краснодарском крае.

Доля вертикального пути передачи вируса имела тенденцию к снижению с 8,9% в 2014 г. до 0,0% в 2019 г. ($t=2,10$; $p<0,05$), что может свидетельствовать о более строгом контроле над роженицами.

В группу «Другие» были объединены точно не установленные (гетеросексуальный/ПИН), а также внутрибольничные (нозокомиальные) пути передачи; статистически значимых различий в данной группе не наблюдалось.

По результатам предварительного субтипирования образцов по области гена *pol* 80,5% (385/478) ВИЧ-инфицированных лиц были заражены вирусом суб-субтипа А6. Вторым по распространенно-

¹ Кулагин В.В., Лебедев П.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Краснодарском крае // Междунар. научн.-практ. конф. «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». Санкт-Петербург, 2016 г., 30–31 мая.

² Шемшура А.Б. Итоги лабораторного мониторинга за эпидемией ВИЧ/СПИДа в ходе реализации государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Краснодарском крае // V Всерос. междисциплинар. научн.-практ. конф. с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания». Сочи, 2018 г., 30 октября — 02 ноября.

сти генетическим вариантом ВИЧ-1 являлся субтип В, который был идентифицирован в 9,2% (44/478) случаев. Все это отражает общую ситуацию на территории Российской Федерации [5].

Из остальных генетических вариантов ВИЧ-1, встречаемых в исследованных группах ВИЧ-инфицированных из Краснодарского края, преобладала рекомбинантная форма CRF63_02A1 — 5,4%

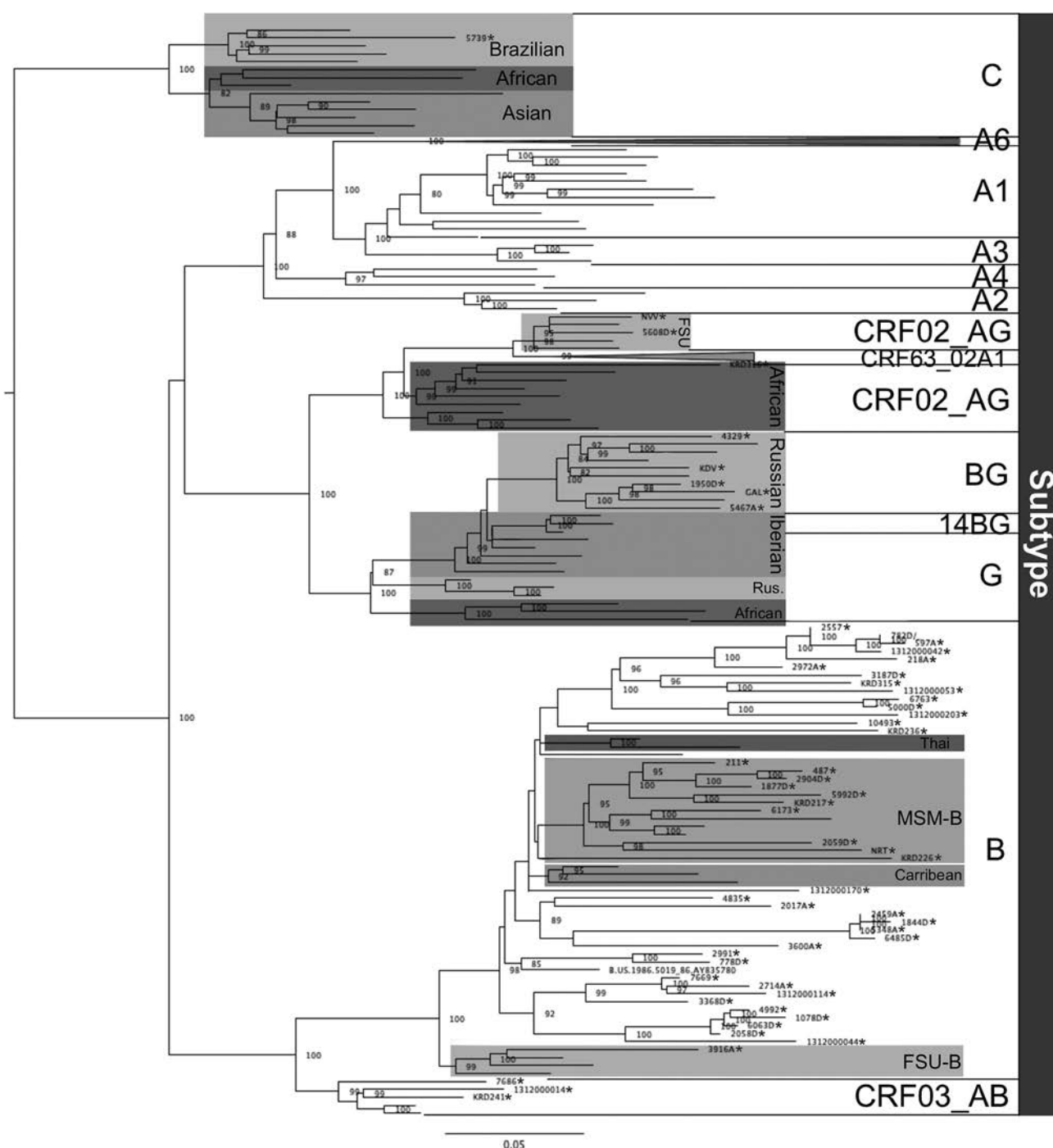


Рисунок. Филогенетическое дерево 478 последовательностей ВИЧ-1, полученных от инфицированных лиц из Краснодарского края в период с 2014 по 2019 г. Клады A6 и CRF63_02A1 представлены в сжатой форме. Цифры у основания узлов ветвления соответствуют значению bootstrap aLRT-теста (приведены значения более 80/90). Звездочками отмечены положения исследованных последовательностей ВИЧ-1; остальные последовательности являются референсными. Сегменты дерева отмечены серым цветом в соответствии с географическим происхождением последовательностей

Figure. Phylogenetic tree of 478 HIV-1 sequences obtained from infected individuals from Krasnodar Territory in the period from 2014 to 2019. Clades A6 and CRF63_02A1 are collapsed. The numbers at the base of the branch nodes correspond to the bootstrap of aLRT test (values over 80/90 are shown). Asterisks mark the positions of the studied HIV-1 sequences from Krasnodar; other sequences are reference. Segments of the tree are highlighted in gray according to the geographic origin of the sequences

(26/478). Распространенность других генетических вариантов ВИЧ-1 в исследуемых группах с 2014 по 2019 г. для CRF02_AG составила 0,6% (3/478), для CRF03_AB — 0,6% (3/478), для C — 0,2% (1/478), для G — 1,1% (5/478); остальные 2,3% (11/478) были определены как «unassigned» (COMET) или рекомбинанты, отличные от существующих на данный момент циркулирующих форм (REGA, jpHMM). Данные образцы были определены нами как уникальные рекомбинантные формы (URFs) и изучались отдельно более детально.

те было установлено (см. рисунок), что единственная последовательность субтипа C генетически более всего связана с бразильской популяцией ВИЧ-1; CRF02_AG разделился — часть последовательностей (две) оказалась связана с кластером FSU (обнаруженным в пределах СНГ; Genbank: AY829204 [19]), другая часть (одна последовательность) — африканского происхождения; рекомбинанты BG представляли российский кластер BG [20]; CRF03_AB — кластер FSU (идентифицированный на территории Калининграда; AF193276)

Таблица 2

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 в исследованных группах ВИЧ-инфицированных пациентов на территории Краснодарского края в период 2014–2019 гг. (%)

Table 2

Distribution of HIV-1 genetic variants in the studied groups of HIV-infected patients from the Krasnodar Territory in the period from 2014 to 2019 (%)

Показатель	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	Итого
Общее число пациентов	45 (9,41)	72 (15,06)	113 (23,64)	105 (21,97)	80 (16,74)	63 (13,18)	478
Субтип							
A6	37 (82,22)	57 (79,17)	98 (86,73)	77 (73,33)	66 (82,50)	50 (79,36)	385 (80,54)
B	3 (6,68)	7 (9,72)	5 (4,43)	13 (12,38)	10 (12,50)	6 (9,52)	44 (9,20)
CRF02_AG	1 (2,22)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (1,91)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,63)
CRF03_AB	1 (2,22)	0 (0,00)	1 (0,88)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,59)	3 (0,63)
CRF63_02A1	2 (4,44)	6 (8,33)	5 (4,43)	10 (9,52)	2 (2,50)	1 (1,59)	26 (5,44)
C	0 (0,00)	1 (1,39)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,21)
G	0 (0,00)	1 (1,39)	1 (0,88)	3 (2,86)	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (1,05)
URF	1 (2,22)	0 (0,00)	3 (2,65)	0 (0,00)	2 (2,50)	5 (7,94)	11 (2,30)

Для подтверждения результатов предварительно субтипирования, а также выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Краснодарского края, был проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области гена *pol* (рисунок). В качестве референс-последовательностей были использованы AB098330 (A1), AF286238 (A2), AY521630 (A3), AM000053 (A4), AF413987 и AY500393 (A6), AF193276 (03_AB), DQ369984 (C), AJ286133 (02_AG), JN230353 (63_02A1), DQ168576 (G), AY423756 (14BG) из Genbank (<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>).

Предварительно определенные генетические варианты полностью подтвердились для всех последовательностей. Результаты филогенетического анализа суммированы в табл. 2.

Также были изучены места вероятного географического происхождения всех выявленных образцов с использованием BLAST-поиска сходных последовательностей в HIVDatabases. В результа-

[21]. Последовательности субтипа В оказались связаны с кластерами FSU-B (родительский вариант В, идентифицированный на территории стран бывшего Советского Союза среди потребителей инъекционных наркотиков) — 1 последовательность [22], MSM-B (популяция MSM) — 10, остальные последовательности с B-Rap (пандемическими вариантами ВИЧ-1).

Результаты генотипирования 11-ти уникальных рекомбинантных форм представлены в табл. 3. Все они, кроме одного, представляют собой рекомбинантные формы между самыми распространенными на территории Российской Федерации субтипами — A6 и B.

Совместно с генотипированием был проведен анализ последовательностей на наличие мутаций лекарственной устойчивости среди наивных пациентов (67,6%, 323/478) и пациентов, получающих антиретровирусную терапию (32,4%, 155/478). Полученный условный показатель для первичной лекарственной устойчивости ЛУ составил 4,6% (15/323), что не дает оснований для внедрения

Таблица 3

Уникальные рекомбинантные формы (URFs) ВИЧ-1, выявленные на территории Краснодарского края в период 2014–2019 гг.

Table 3

Unique recombinant forms (URFs) of HIV-1 identified in the Krasnodar Territory in the period from 2014 to 2019

№	Наименование образца	Фрагмент (субтип)			Точки рекомбинации		Структура
		1	2	3	1	2	
1	3532	2253–2609 (A6) 1–357	2610–3171 (B) 358–919	—	2604±47	—	
2	1703A	2253–2609 (A6) 1–357	2610–3171 (B) 358–919	—	2604±47	—	
3	4362	2253–2609 (A6) 1–357	2610–3171 (B) 358–919	—	2667±77	—	
4	KRD209	2253–2556 (A6) 1–304	2557–3171 (B) 305–919	—	2590±35	—	
5	3750	2253–2952 (A6) 1–700	2953–3171 (B) 701–919	—	2959±15	—	
6	2713	2253–2554 (B) 1–302	2555–3050 (A6) 303–798	3051–3171 (B) 799–919	2588±33	3017±41	
7	1312000001	2253–2536 (A6) 1–284	2537–2876 (G) 285–624	2877–3171 (B) 625–919	2614±87	2865±21	
8	1312000070	2253–3017 (A6) 1–765	3018–3171 (B) 766–919	—	2984±34	—	
9	1312000208	2253–2556 (A6) 1–304	2557–3171 (B) 305–919	—	2600±45	—	
10	1312000202	2253–2556 (A6) 1–304	2557–3171 (B) 305–919	—	2582±27	—	
11	1312000261	2253–2654 (A6) 1–402	2655–3171 (B) 403–919	—	2642±42	—	

обязательного проведения генотипирования перед началом лечения и назначения АРТ¹. Наиболее часто встречающимися мутациями ЛУ являлись K103N — 6/323 (1,9%) и G190S — 2/323 (0,6%), вызывающие высокую лекарственную устойчивость к невирапину (NVP) и эфавирензу (EFV) — препаратам группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Обнаружение мутации K103N у наивных пациентов свидетельствует о их заражении устойчивыми вариантами вируса и препятствует использованию указанных лекарственных препаратов в будущих схемах АРТ.

Среди 155 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, у 114 (73,6%) были обнаружены мутации лекарственной устойчивости к различным классам препаратов (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что самой распространенной мутацией к препаратам класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) была мутация M184V, ассоциированная с устойчивостью к ламивудину/эмтрицитабину (ЗТС/ФТС). Стоит отметить, что данная мутация способна повышать чувствительность к другим препаратам группы НИОТ — азидотимидину (AZT), тенофовиру (TDF) и ставудину (d4T), поэтому при ее наличии схема,

¹ <https://www.who.int/ru> [Internet] Дата обращения: 13.10.2021.

Таблица 4
Распределение мутаций лекарственной устойчивости
среди исследованных ВИЧ-инфицированных пациентов
в Краснодарском крае, получавших терапию (n=155)

Table 4
Distribution of drug resistance mutations among the
studied HIV-infected patients in the Krasnodar Territory
who received therapy (n=155)

Мутации	Количество (%)
ИП	
M46I	5 (3,10)
L90M	2 (1,24)
ННИОТ	
M184V	75 (27,99)
A62V	30 (11,19)
D67N	11 (4,10)
K65R	9 (3,36)
L74V	9 (3,36)
K70R	8 (2,99)
T215Y	7 (2,61)
T215F	6 (2,24)
V75M	6 (2,24)
M184VM	5 (1,87)
K219Q	4 (1,49)
K70KR	4 (1,49)
M41L	4 (1,49)
D67DN	3 (1,12)
K219E	3 (1,12)
K65KR	3 (1,12)
L210W	3 (1,12)
ННИИОТ	
G190S	39 (16,39)
K103N	26 (10,92)
K101E	17 (7,14)
E138A	14 (5,88)
V106I	11 (4,62)
P225H	6 (2,52)
Y181C	6 (2,52)
G190A	5 (2,10)
G190GS	3 (1,26)
V106VI	3 (1,26)
Y181YC	3 (1,26)

включающая данные препараты, в целом будет сохранять свою активность. Второй по частоте встречаемости стала мутация A62V, представляющая собой мутацию полиморфизма для вариантов ВИЧ-1 суб-субтипа A6; она также может встречаться и у рекомбинантных форм ВИЧ-1, имеющих в своем составе последовательности вируса A6 [23]. Вторичная мутация A62V была обнаружена у 30 (26,3%) ВИЧ-инфицированных, находящихся на АРТ, при этом у 4 из них была выявлена ее комбинация с первичной мутацией K65R.

Мутации D67N и K70R, следующие по частоте встречаемости, также заметно снижают чувствительность к AZT и d4T, особенно в комбинации друг с другом; мутация K65R сообщает резистентность к абакавиру (ABC), ЗТС, FTC и TDF.

Среди мутаций лекарственной устойчивости к ННИОТ с выраженной устойчивостью ассоциированы G190S и K103N — к NVP и EFV и Y181C — к NVP, EFV и рилпивирину (RPV). Отметим, что у 5 пациентов из 26 мутация K103N была обнаружена на фоне отсутствия в анамнезе лечения препаратами группы ННИОТ, что, вероятнее всего, обусловлено передачей устойчивого штамма ВИЧ-1 при заражении.

Также была отмечена полиморфная мутация E138A, характерная для суб-субтипа A6 и приводящая к низкому уровню устойчивости к этравирину (ETR) и RPV [24].

Мутации ЛУ к ингибиторам протеазы (ИП) представлены в незначительном количестве и в комбинациях между собой, что объясняется наличием высокого генетического барьера у препаратов данной группы. Самыми распространенными мутациями к ИП были M46I, оказывающая влияние на чувствительность к препаратам ИП: атазанавиру (ATV)/ритонавиру (RTV), дарунавиру (DRV)/RTV, лопинавиру (LPV)/RTV в комбинации с другими мутациями. Мутация L90M снижает чувствительность ко всем препаратам класса ИП, кроме типранавира (TPV) и DRV, в первую очередь, к саквинавиру (SQV), фавипиравиру (NFV), индинавиру (IDV) и лопинавиру (LPV).

Закключение. Полученные результаты молекулярно-генетического анализа ВИЧ-1 показывают, что на территории Краснодарского края продолжают доминировать вирусы суб-субтипа A6 (80,5%), вторым по частоте встречаемости является генетический вариант В (9,2%). Также были обнаружены 11 URFs, 10 из которых являются результатом рекомбинации генетических вариантов A6 и В.

Мутации ЛУ были зарегистрированы у 114 пациентов из 155 (114/155, 73,6%), получающих АРТ. Профиль мутаций носит типичный для России характер и в целом соответствует применяемой терапии. У 5 пациентов, находящихся на АРТ, отмечено наличие первичной мутации ЛУ K103N при отсутствии в схеме препаратов группы ННИОТ, что может свидетельствовать о их заражении устойчивыми вариантами вируса, и, следовательно, о возможности распространения первичной ЛУ в популяции.

Условный показатель передающейся ЛУ в популяции наивных пациентов составил 4,6%.

478 полученных нуклеотидных последовательностей были депонированы в GenBank под номерами: MK795070-MK795125, OK474336-OK474694 и OK474695-OK474757.

* * *

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 22-15-00117, <https://rscf.ru/project/22-15-00117>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeter M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature // *Infect Genet Evol.* 2016. Vol. 46. P. 150–158. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.018.
2. Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthresley L., Cloherty G.A., Berg M.G., Rodgers M.A. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Suptype L // *J. Acquir. Immune Defic Syndr.* 2020. Vol. 83, No. 3. P. 319–322. doi: 10.1097/QAI.0000000000002246.
3. Lau K.A., Wong J.J.L. Current Trends of HIV Recombination Worldwide // *Infect. Dis. Rep.* 2013. Vol. 5 (Suppl. 1). doi: 10.4081/idr.2013.s1.e4.
4. 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. doi: 10.1089/aid.2013.0196.
5. Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р., Коломеец А.Н., Турбина Г.И., Шипулин Г.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89, № 11. С. 44–49. [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Therapeutic archive*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49. doi: 10.17116/terarkh2017891144–49 (In Russ.).]
6. DeHovitz J., Uuskula A., El-Bassel N. The HIV Epidemic in Eastern Europe and Central Asia // *CurrHIV/AIDSRep.* 2014, Vol. 11, No. 2. P. 168–176. doi: 10.1007/s11904-014-0202-3.
7. Aibekova L., Foley B., Hortelano G., Raees M., Abdraimov S., Toichuev R. et al. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype A in former Soviet Union countries // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, No. 2. P. e0191891. doi: 10.1371/journal.pone.0191891.
8. Пасечник О.А., Блох А.И. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и странах СНГ: систематический обзор и метаанализ // *Инфекция и иммунитет.* 2018. Т. 8, № 2. С. 127–138. [Pasechnik O.A., Blokh A.I. The prevalence of HIV recombinant forms in Russia and countries of the CIS: systematic review and metaanalysis. *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, No. 2, pp. 127–138 (In Russ.).] doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-127-138.
9. Носик М.Н. Проблема резистентности вируса иммунодефицита человека к антиретровирусным препаратам // *Вопросы вирусологии.* 2014. Т. 59, № 4. С. 5–9. [Nosik M.N. A problem of the HIV drug resistance. *Vopr. Virusol.* 2014. Vol. 59, No. 4, pp. 5–9 (In Russ.).]
10. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // *Nucleic Acids Res.* 1988. Vol. 16, No. 3. P. 1215. doi: 10.1093/nar/16.3.1215.
11. 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. Т. 57, № 5. С. 26–32. [Laga V.Iu., Kazennova E.V., Vasil'ev A.V., Lapovok I.A., Ismailova A., Bejsheeva N., Asybalieva N., Bobkova M.R. Molecular genetic characterization of the HIV-1 variant sabundantin Kirgiziia. *Questions of virology*, 2012, Vol. 57, No. 5, pp. 26–32 (In Russ.).]
12. Okonechnikov K., Golosova O., Fursov M., the UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit // *Bioinformatics.* 2012. Vol. 15, No. 28. P. 1166–1167. doi: 10.1093/bioinformatics/bts091.
13. Larsson A. AliView: a fast and lightweight alignment viewer and editor for large datasets // *Bioinformatics.* 2014. Vol. 30, No. 22. P. 3276–3278. doi: 10.1093/bioinformatics/btu531.
14. Nguyen L.T., Schmidt H.A., von Haeseler A., Minh B.Q. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies // *Mol. Biol. Evol.* 2015. Vol. 32, No. 1. P. 268–274. doi: 10.1093/molbev/msu300.
15. Darriba D.D., Taboada G.L., Doallo R., Posada D. jModelTest2: more models, new heuristics and parallel computing // *Nature Methods.* 2012. Vol. 9, No. 8. P. 772. doi: 10.1038/nmeth.2109.
16. Letunic I., Bork P. Interactive tree of life (iTOL) v3: an online tool for the display and annotation of phylogenetic and other trees // *Nucleic Acids Res.* 2016. Vol. 44 (W1). P. W242–5. doi: 10.1093/nar/gkw290.
17. Кулагин В.В., Палагута А.Е. Ситуация по ВИЧ-инфекции в Краснодарском крае // *Главный врач Юга России.* 2010. Т. 2, № 21. С. 19–22. [Kulagin V.V., Palaguta A.E. The situation of HIV infection in the Krasnodar Territory. *Chief physician of the South of Russia*, 2010, Vol. 2, No. 21, pp. 19–22 (In Russ.).]
18. Лебедев П.В. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Краснодарском крае // *Инновационное развитие.* 2017. Т. 12, № 17. С. 225–226 [Lebedev P.V. Epidemiological situation of HIV infection in the Krasnodar Territory. *Innovative development*. 2017, Vol. 12, No. 17, pp. 225–226 (In Russ.).]
19. Москалец 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 Y., Fernandez-Garcia A., Perez-Alvarez L., Kornilaeva G.V., Pronin A.Yu., Zhernov Yu.V., Thomson M.M., Bobkova M.R., Karamov E.V. Rapid spread of the HIV-1 circularrecombinant CRF02-AG in Russia and neighboring countries. *Questions of virology*, 2015, Vol. 60, No. 6, pp. 14–19 (In Russ.)].
20. Murzakova A., Kireev D., Baryshev P., Lopatukhin A., et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtype G in the Russian Federation // *Viruses*. 2019, Vol. 11, No. 4. P. 348. doi: 10.3390/v11040348.
21. Liitsola K., Holm K., Bobkov A., Pokrovsky V., Smolskaya T., Leinikki P., Osmanov S., Salminen M. An AB recombinant and its parental HIV type 1 strains in the area of the Soviet Union: low requirements for sequence identity in recombination // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2000. Vol. 16, No. 11. P. 1047–1053. doi: 10.1089/08892220050075309.
22. Lukashov V., Huismans R., Rakhmanova A. Circulation of subtype A and gagA/envB recombinant HIV type 1 strains among injecting drug users in St. Petersburg, Russia, correlates with geographical origin of infections // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1999. Vol. 15, No. 17. P. 1577–1583.
23. 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. P. 2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197.
24. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Естественные полиморфизмы гена pol варианта ВИЧ-1 IDU-A // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т. 4, № 4. С. 44–51. [Kazenova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Vasil'ev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2012, Vol. 4, No. 4, pp. 44–51 (In Russ.)].

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 29.12.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — А. А. Антонова, Е. В. Казеннова, М. Р. Бобкова. Вклад в сбор данных — В. В. Кулагин, А. Б. Шемшура, П. В. Лебедев, Л. В. Хотелева. Вклад в анализ данных и выводы — А. А. Антонова, А. В. Лебедев. Вклад в подготовку рукописи — А. А. Антонова, А. С. Туманов.

Сведения об авторах:

Антонова Анастасия Александровна — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: aantonova1792@gmail.com; ORCID 0000-0002-9180-9846;

Туманов Александр Сергеевич — научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: desep@mail.ru; ORCID 0000-0002-6221-5678; SPIN 5393-9522;

Лебедев Алексей Владимирович — к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: lebedevalesha236@gmail.com; ORCID 0000-0001-6787-9345; SPIN 3762-3285;

Казеннова Елена Валерьевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: kazennova@rambler.ru; ORCID 0000-0002-7912-4270; SPIN 4171-1578;

Глинькина Лариса Николаевна — научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: laress77@bk.ru;

Кулагин Валерий Викторович — к.м.н., главный врач ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края; 350015, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 204/2; e-mail: aidskuban@mail.ru;

Шемшура Андрей Борисович — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края; 350015, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 204/2; e-mail: shemsh@mail.ru; ORCID 0000-0003-1637-4229; SPIN 6151-1351;

Лебедев Павел Васильевич — к.м.н., заместитель главного врача по эпидемиологическим вопросам ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края; 350015, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 204/2; e-mail: pavel.lebedev@inbox.ru;

Хотелева Людмила Валерьевна — заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» Министерства здравоохранения Краснодарского края; 350015, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 204/2; e-mail: hotelev@mail.ru;

Бобкова Марина Ридовна — д.м.н., заведующая лабораторией вирусов лейкозов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: mrbobkova@mail.ru; ORCID 0000-0001-5481-8957; SPIN 3912-8165.