УДК 616.981.21/.958.7:578.32
http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИЧ-1 НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ ЭПИДЕМИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: УВЕЛИЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ФОРМ

[1]А. А. Антонова, [1]А. И. Кузнецова, [1]Е. Н. Ожмегова, [1]А. В. Лебедев, [1]Е. В. Казеннова, [1]К. В. Ким, [1]А. С. Туманов, [1]Л. Н. Глинкина, [2]М. Р. Бобкова*

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

[2]Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И. И. Мечникова, Москва, Россия

Цель. Оценка генетического разнообразия ВИЧ-1 и распространенности его рекомбинантных форм на современном этапе эпидемии в Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследовании были использованы коллекции крови и ее компонентов, полученные от 3178 ВИЧ-инфицированных пациентов федеральных и региональных «Центров по профилактике и борьбе со СПИДом» в период с 2011 по 2020 г. Далее осуществляли экстракцию провирусной ДНК или вирусной РНК ВИЧ-1 с последующей амплификацией области гена *pol* и секвенированием продуктов амплификации. Затем проводили анализ полученных нуклеотидных последовательностей для определения их субтиповой принадлежности и оценивали распространенность рекомбинантных форм вируса.

Результаты. Установлено, что суб-субтип A6 остается доминирующим (82,9%) генетическим вариантом ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации. Вторым по частоте встречаемости являлся субтип B — 7,14%. На долю каждой из рекомбинантных форм ВИЧ-1 — CRF02_AG и CRF03_AB пришлось около 1% всех проанализированных образцов, CRF63_02A6 — около 3,59%. Помимо циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1, было идентифицировано 87 уникальных рекомбинантов (2,74%). Выявлено достоверное ($p<0,001$) увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени. Наибольшая доля рекомбинантных форм ВИЧ-1 выявлена на территории Сибирского (35,83%) и Северо-Западного (15,98%) федеральных округов, наименьшая — в Приволжском (1,99%) и Уральском (2,36%) федеральных округах.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о растущем генетическом разнообразии ВИЧ-1 на территории Российской Федерации, а также об увеличении частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 и их вовлеченности в эпидемический процесс с течением времени.

Ключевые слова: ВИЧ-1; генетическое разнообразие; рекомбинантные формы ВИЧ

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

GENETIC DIVERSITY OF HIV-1 AT THE CURRENT STAGE OF THE EPIDEMIC IN THE RUSSIAN FEDERATION: AN INCREASE IN THE PREVALENCE OF RECOMBINANT FORMS

[1]A. A. Antonova, [1]A. I. Kuznetsova, [1]E. N. Ozhmegova, [1]A. V. Lebedev, [1]E. V. Kazennova, [1]K. V. Kim, [1]A. S. Tumanov, [1]L. N. Glinkina, [2]M. R. Bobkova*

[1]N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

[2]I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The aim of the study: assessment of genetic diversity and prevalence of recombinant forms of HIV-1 at the current stage of the epidemic in the Russian Federation.

Materials and methods. The study used collections of blood and its components obtained from 3178 HIV-infected patients of federal and regional «Centers for the Prevention and Control of AIDS» in the period from 2011 to 2020. Next, the extraction of proviral DNA or HIV-1 viral RNA was carried out, followed by amplification of the *pol* gene region and sequencing of the ampli-

fication products. Then, the obtained nucleotide sequences were analyzed to determine their subtype and the prevalence of recombinant forms of the virus was estimated.

Results and discussion. It was found that sub-subtype A6 remains the dominant (82.9%) genetic variant of HIV-1 at the current stage of the epidemic in the Russian Federation. The second most common was subtype B — 7.14%. The share of each of the recombinant forms of HIV-1 — CRF02_AG and CRF03_AB accounted for about 1% of all analyzed samples, CRF63_02A6 — about 3.59%. In addition to circulating recombinant forms of HIV-1, 87 unique recombinants (2.74%) were identified. A significant ($p<0.001$) increase in the frequency of occurrence of HIV-1 recombinant forms of over time was revealed. The largest proportion of recombinant forms of HIV-1 was detected in the Siberian (35.83%) and Northwestern (15.98%) federal districts, the smallest — in the Volga (1.99%) and Ural (2.36%) federal districts.

Conclusion. The results obtained indicate the growing genetic diversity of HIV-1 in the Russian Federation, along with the spread of HIV infection beyond vulnerable groups, as well as an increase in the frequency of occurrence of recombinant forms of HIV-1 over time and their involvement in the epidemic process.

Key words: HIV-1; genetic diversity; recombinant forms of HIV-1

*Contact: *Antonova Anastasiia Aleksandrovna, aantonova1792@gmail.com*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Антонова А.А., Кузнецова А.И., Ожмегова Е.Н., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Ким К.В., Туманов А.С., Глинкина Л.Н., Бобкова М.Р. Генетическое разнообразие ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации: увеличение распространенности рекомбинантных форм // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 3. С. 61–72, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72.

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

For citation: Antonova AA, Kuznetsova AI., Ozhmegova E.N., Lebedev A.V., Kazennova E.V., Kim K.V., Tumanov A.S., Glinkina L.N., Bobkova M.R. Genetic diversity of HIV-1 at the current stage of the epidemic in the Russian Federation: an increase in the prevalence of recombinant forms // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023. Vol. 15, No. 3. P. 61–72, doi: http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-61-72.

© Антонова А.А. и соавт., 2023 г.

Введение. На сегодняшний день ВИЧ-инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на конец 2021 г. общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составило 38,4 млн человек[1]. В Российской Федерации данный показатель составил более 1 млн человек[2].

Одним из компонентов комплекса мер по слежению за ВИЧ-инфекцией является молекулярно-генетический мониторинг, позволяющий определить генетические варианты вируса, циркулирующие на определенной территории или в пределах групп риска. В настоящее время во всем мире отмечается рост генетического разнообразия ВИЧ, в том числе за счет его рекомбинантных форм [1].

Молекулярно-генетический мониторинг ВИЧ-1 на территории нашей страны проводится с момента регистрации первого случая ВИЧ-инфекции у гражданина СССР, проживавшего на территории г. Москвы, в 1987 г. Основным путем передачи вируса в начальные годы эпидемии ВИЧ-инфекции были половые контакты, а в генетической структуре ВИЧ-1 доминировал субтип B, который выявлялся у 99% мужчин, практикующих секс с мужчинами, и в 23% случаев инфицирования гетеросексуальным путем. Порядка 29% всех зарегистрированных пациентов до 1996 г. были инфицированы вирусом субтипа G, вызвавшим нозокомиальную вспышку на территории города Элисты [2].

С 1995 г. отмечается резкое изменение эпидемиологической ситуации на территории Российской Федерации: основным путем инфицирования стал парентеральный путь при введении инъекционных наркотиков, на долю которого приходилось порядка 90% всех зарегистрированных случа-

[1] https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

[2] http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2023/05/Byulleten-47-VICH-infektsiya-za-2021-g.pdf [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

ев ВИЧ-инфекции [3]. Тогда в среду потребителей инъекционных наркотиков попал вирус суб-субтипа A6 (ранее назывался IDU-A или A-FSU), который в короткие сроки распространился по всем регионам страны и не испытал при этом почти никаких генетических преобразований, что надолго определило генетическую однородность ВИЧ-1 на территории Российской Федерации [4, 5]. В настоящее время отмечается увеличение доли полового гетеросексуального пути распространения вируса до 67,8% в 2021 г., а также рост его генетического разнообразия [6].

Молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-1 за период 1987–2015 гг. показал снижение доли суб-субтипа A6 с течением времени и увеличение доли других генетических вариантов вируса, в том числе его рекомбинантных форм [5]. Непосредственно на территории Российской Федерации были выявлены две циркулирующие рекомбинантные формы (CRFs) ВИЧ-1:

1) CRF03_AB — в конце 90-х годов XX века в Калининграде — является результатом рекомбинации между вирусами генетических вариантов A6 и B;

2) CRF63_02A6 — в 2009–2010 гг. на территории Сибири — представляет собой вторичный рекомбинант от CRF02_AG и вируса суб-субтипа A6 [7, 8].

Рекомбинация ВИЧ-1 может как способствовать изменению биологических свойств вируса, так и оказывать влияние на эффективность применяемой антиретровирусной терапии (АРТ). Ряд независимых исследований показал, что рекомбинация способна оказывать влияние на скорость прогрессирования заболевания. Так, высокая патогенность и скорость снижения числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов с более быстрым переходом к стадии СПИДа были отмечены для ВИЧ-1 рекомбинантных форм CRF01_AE (в когорте мужчин, практикующих секс с мужчинами, в Шанхае) и BF (в когорте ВИЧ-инфицированных в Бразилии) [9–11].

Перестройка вирусного генома путем рекомбинации может быть движущей силой в формировании лекарственной устойчивости ВИЧ-1, в том числе и множественной, за счет объединения ряда мутаций в пределах одного генома. В настоящее время порядка 85% всех выявленных циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1 содержат точки рекомбинации в области гена *pol*, кодирующего ферменты вируса — протеазу и обратную транскриптазу, которые являются основными мишенями АРТ; около 64% CRFs рекомбинированы в областях генома вируса, кодирующих его неструктурные белки[1]. В совместном исследовании C. L. Althaus и S. Bonhoeffer (2005), а также в исследовании A. Carvajal-Rodriguez и соавт. (2007) было отмечено ускоряющее влияние рекомбинации на процесс формирования лекарственной устойчивости ВИЧ-1 [12, 13]. Исследование когорты ВИЧ-инфицированных в г. Ухане (Китай) продемонстрировало преобладание ВИЧ-1 рекомбинантных форм и распространенность первичной лекарственной устойчивости 23,9% [14]. Распространенность мутаций лекарственной устойчивости среди ВИЧ-1 уникальных рекомбинантных форм в провинции Юньнань (Китай) составила 56,9% [15].

Таким образом, увеличение доли рекомбинантных форм ВИЧ-1 может способствовать дальнейшей распространенности лекарственной устойчивости вируса, что, в свою очередь, усложняет процессы профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, снижая эффективность АРТ. Все это требует систематического мониторинга и оценки.

Цель. Оценка генетического разнообразия ВИЧ-1 и распространенности его рекомбинантных форм на современном этапе эпидемии в Российской Федерации.

Материалы и методы. Материалом для данного исследования служили коллекции плазмы крови (n=2502), коллекции мононуклеарных клеток периферической крови (лимфоцитов) (n=613) и коллекция замороженной цельной крови (n=63), полученные от ВИЧ-инфицированных пациентов федеральных и региональных «Центров по профилактике и борьбе со СПИДом» (далее — Центров СПИД) в рамках молекулярно-генетического мониторинга эпидемии ВИЧ-инфекции на территории РФ в период с 2011 по 2020 г. Общий объем исследования составил 3178 образцов ВИЧ-1 и соответствующих им нуклеотидных последовательностей.

При сборе материалов исследования регистрировали следующие показатели: пол пациента, дату его рождения, дату забора клинического образца, регион постановки пациента на учет в медицинское учреждение с диагнозом «ВИЧ-инфекция», стадию заболевания, показатели вирусной нагрузки и количество $CD4^+$-клеток, а также факторы риска и вероятные места инфицирования, выявляемые путем опроса пациентов при сборе эпидемиологического

[1] https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfdb/crfs.comp [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

анамнеза. Руководствуясь записями в амбулаторных картах, также регистрировали информацию об отсутствии или назначении пациентам антиретровирусной терапии, в случае последнего — информацию обо всех известных применяемых схемах лечения, причинах и датах их прерывания или замены.

Весь полученный клинический материал использовали с информированного согласия пациентов на основании Комитетов по биомедицинской этике: федерального государственного учреждения науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора — протокол № 1 (от 30 марта 2010 г.), государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» — протокол № 06-13 (от 5 мая 2013 г.); федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации — протоколы № 2 (от 4 февраля 2016 г.), № 16 (от 8 февраля 2019 г.).

Процедуры забора клинического материала, получения лимфоцитов и плазмы крови осуществляли сотрудники федеральных и региональных Центров СПИД.

Экстракцию вирусной РНК проводили из 0,5 мл плазмы крови человека на ЭДТА в два этапа: на первом осуществляли реакцию лизиса, на втором — реакцию осаждения изопропанолом. Затем РНК очищали 70% этанолом, высушивали и расуспендировали в растворителе РНК.

Выделение провирусной ДНК ВИЧ-1 из клеток крови проводили с помощью автоматической системы DNA/RNA Extractor Quicube (QUAGEN, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Для экстракции провирусной ДНК из замороженной цельной крови в лаборатории вирусов лейкозов подразделения «Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» была разработана стандартная операционная процедура (СОП): «Метод экстракции геномной ДНК человека с интегрированной ДНК ВИЧ-1 из биологического материала». Согласно СОП, на первом этапе кровь размораживали при комнатной температуре в течение 30–60 мин. Затем размороженную кровь переносили в полипропиленовые пробирки на 15 мл и доводили объем 1-х буфером для лизиса эритроцитов RCL 5-х буфер: на 1 л — сахароза — 548 г + деионизированная MilliQ вода — 700 мл, Тритон X-100 — 50 мл, 1M $MgCl_2 \times 6H_2O$ — 25 мл, 1M Tris-HCl, pH 7,5–8,0 — 60 мл, MilliQ вода — до объема 1000 мл, центрифугировали при 2500 g и комнатной температуре в течение 20 мин. По окончании процесса полученную суспензию отмывали до получения бесцветного осадка. Дальнейшее выделение провирусной ДНК осуществляли с помощью автоматической системы DNA/RNA Extractor Quicube или методом высаливания [16].

Определение генетических вариантов ВИЧ-1 проводили путем анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей вирусные ферменты — протеазу (PR) и часть обратной транскриптазы (RT). Для получения нуклеотидных последовательностей осуществляли амплификацию фрагментов гена *pol* методом «гнездовой» полимеразной цепной реакции (ПЦР) по двум схемам, представленным в табл. 1.

Таблица 1

Схемы амплификации с характеристикой праймеров, использованных в работе

Table 1

Amplification schemes with characterization of the primers used in the study

Схема амплификации	Используемые праймеры		Нуклеотидная последовательность праймеров (5′→3′)
А (с получением единого фрагмента PR-RT)	1 раунд	RP1S	GAAAAAGGGCTGTTGGAAATGTGGAA
		RP1A	AAATTTAGGAGTCTTTCCCCATATTACTATGC
	2 раунд	PROS2	GCTAATTTTTTAGGGAAGATCTGGCCTT
		RTOA	TGCCTCTGTTAATTGTTTTACATCATTAGTGTG
Б (с получением отдельных фрагментов, кодирующих PR и часть RT)	1 раунд	POM (PR)	CCCTAGGAAAAAGGGCTGTTGGA
		R2726 (PR)	TGGAGTATTGTATGGATTTTCAGGC
		F2491 (RT)	CCCCTGTCAACATAATTGGA
		RT2A (RT)	TCTGTATATCATTGACAGTCCAGC
	2 раунд	F2111(PR)	CAAAGGGAGGCCAGGAAATTT
		polR1 (PR)	TCTCTTCTGTTAATGGCCATTGTTTAA
		RT1A (RT)	GTTGACTCAGCTTGGTTGTAC
		R3271 (RT)	ACTGTCCATTTGTCAGGATG

В случае работы с РНК ВИЧ-1 на первой стадии проводили реакцию обратной транскрипции. Реакции обратной транскрипции и ПЦР осуществлялись в амплификаторах GeneAmp PCR System 2700 и 9700 («Applied Biosystem», США).

Секвенирование амплифицированных фрагментов осуществляли дидезокси-методом по Сэнгеру [17]. Последующая обработка полученных нуклеотидных последовательностей осуществлялась с помощью программного обеспечения DNA Sequencing Analysis Software v. 5.2 или ViroSeq HIV-1 Genotyping Software v. 3.0 («Applied Biosystems», США).

Редактирование последовательностей выполняли с использованием приложения SeqMan II (DNASTAR Inc, США). Попарное и множественное выравнивание было выполнено с помощью модуля ClustalW, интегрированного в программный пакет AliView [18]. В случае выявления в алайментах проблемных участков было проведено их дополнительное выравнивание «вручную». Суммарная длина полученных после выравнивания фрагментов PR-RTpol составила не менее 919 нуклеотидных оснований (координаты для HXB2, регистрационный номер GenBank K03455: 2253–3171 и более).

Определение генетических вариантов ВИЧ-1 осуществляли с применением специализированных программ: COMET HIV-1 (https://comet.lih.lu/), HIVdbProgram Sequence Analysis, представленной на сайте Стэнфордского университета (https://hivdb.stanford.edu/hivseq/by-patterns/), и REGA HIV-1 Subtyping Tool (V3) (http://dbpartners.stanford.edu:8080/RegaSubtyping/stanford-hiv/typingtool) согласно схеме, представленной на рис. 1.

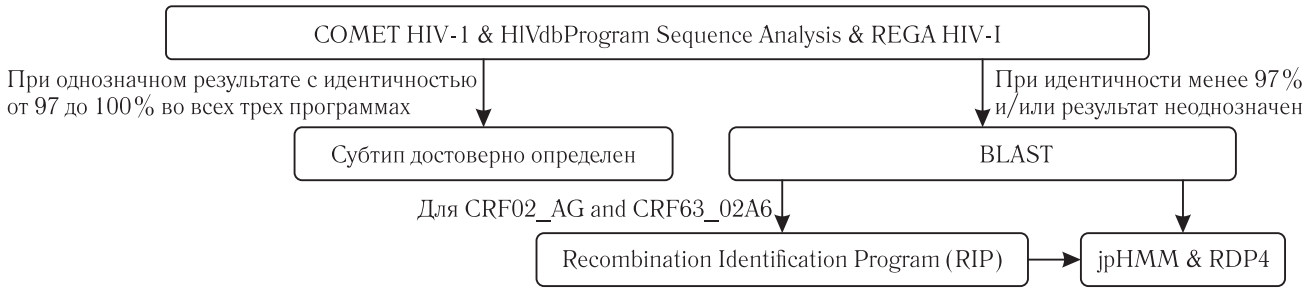

Рис. 1. Алгоритм определения генетических вариантов ВИЧ-1
Fig. 1. Algorithm for determining genetic variants of HIV-1

При однозначных и одинаковых результатах с процентом идентичности от 97 до 100% во всех трех программах генетический вариант считали достоверно определенным. При неоднозначных результатах и/или идентичности менее 97% исследуемые нуклеотидные последовательности подвергали дополнительному анализу. Сначала осуществляли поиск близкородственных им последовательностей с применением инструмента BLAST (https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/BASIC_BLAST/basic_blast.html) — при нахождении нескольких схожих последовательностей с процентом идентичности 97–100% генетический вариант исследуемых последовательностей определяли как идентичный найденным.

Образцы с неопределенным генетическим вариантом подвергались дополнительному рекомбинационному анализу. Его проводили с применением программ jpHMM (http://jphmm.gobics.de/submission_hiv), RIP и Recombination Detection Program [19]. Событие рекомбинации в программе RDP4 считалось достоверным при ее идентификации двумя и более математическими моделями.

Нуклеотидные последовательности, определенные по результатам первичного генотипирования как «чистый» субтип А и рекомбинантные формы CRF02_AG и CRF63_02A6 подвергались дополнительному анализу с использованием программы Recombination Identification Program (RIP) для более точной их идентификации (https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/RIP/RIP.html).

Статистический анализ данных и их визуализация были проведены с использованием языка программирования R (RStudio, Inc. Software, США) и программы STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc., США).

Для оценки частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории Российской Федерации в динамике были определены следующие критерии:

1) нуклеотидные последовательности ВИЧ-1 должны быть получены не менее чем из 4 федеральных округов (ФО) в год, то есть не менее чем из 50% от всех федеральных округов РФ;

2) при несоблюдении данного критерия допускалось объединение данных за несколько лет или привлечение дополнительных нуклеотидных

последовательностей из международной базы данных Лос-Аламосской лаборатории (https://www.hiv.lanl.gov) с характеристиками, соответствующими исследуемым последовательностям (область гена *pol* — координаты для HXB2, регистрационный номер GenBank K03455: 2253–3554; минимальная длина последовательности — 919 нуклеотидных оснований).

Оцениваемые в работе категориальные данные представляли в виде долей и частот, их сравнение проводили с использованием критерия «хи-квадрат» (χ^2); в случае его неустойчивости (при небольших объемах выборки и/или при значениях ожидаемых наблюдений<5,0 более чем в 1 ячейке — для четырехпольных таблиц или более чем в 20% — для произвольных) применяли χ^2 с поправкой Йетса или двусторонний точный тест Фишера. Принятая в работе величина уровня значимости (p, probability) составляла 0,05 (или 5,0%); различия признавали значимыми p<0,05.

Все полученные нуклеотидные последовательности были депонированы в международную базу данных GenBank (табл. 2).

Таблица 2

Регистрационные номера GenBank всех исследованных последовательностей ВИЧ-1

Table 2

GenBank registration numbers of all studied HIV-1 sequences

Город	Регистрационный номер GenBank
Архангельск	KU557639-KU557648, KU645849-KU645856, KU645858-KU645883, KU670321-KU670329, KU933329-KU933337, KU933339-KU933340
Барнаул	MK612415-MK612496
Благовещенск	KC254581-KC254615, KC156532-KC156533, KC208003-KC208005
Владивосток	KC701380-KC701384, KF205368-KF205369, KF205371-KF205374, KF205376-KF205391, KF971919-KF971945, KJ461969-KJ461976
Вологда	MN188025-MN188049, MN188051
Ижевск	MN235900-MN235941
Иркутск	KC254616-KC254643
Казань	KJ499552-KJ499592, KJ499609-KJ499622, KJ499625-KJ499626, KJ499628, KJ499630-KJ499636
Краснодар	MK795070-MK795125, OK474336-OK474757
Красноярск	MK589431-MK589711
Мурманск	KX432074-KX432139
Нижневартовск	MW115451-MW115458, MW115460-MW115466, MW115468-MW115482
Нижний Новгород	KJ722070-KJ722139
Пермь	KP659664-KP659684, KP659686-KP659736, KP659663, KP659685
Симферополь	MK606541, MK606543-MK606563, MK606565-MK606573, MK606575-MK606580, MK606583-MK606586, MK606588-MK606593, MK606595-MK606624
Сургут	MW115483-MW115527
Хабаровск	KC509837-KC509885, KC665916-KC665944, KF177159-KF177168
Ханты-Мансийск	MW115433-MN115450
Череповец	MN187975-MN188024
Южно-Сахалинск	MF124822-MF124874

Примечание: номера GenBank для нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 из *Москвы* и *Московской области*: MH666355-MH666433, MH666435-MH666454, MH666456-MH666510, MH666512-MH666645, MH666647-MH666648, MH666650-MH666683, MH666685-MH666703, MH666705-MH666726, MH666728-MH666768, MH666770-MH666777, MH666779-MH666797, MH666799-MH666809, MH666811-MH666828, MH666830-MH666831, MH666833-MH666842, MH666844-MH666870, MH666872-MH666897, MH666899-MH666901, MH666903-MH666931, MH666933, MH666935-MH666959, MH666961-MH667006, MH667008-MH667086, MH667088-MH667140, MH667142-MH667163, MH667165-MH667169, MH667171, MH667173-MH667200, MH667202-MH667223, MH667225-MH667238, MH667240-MH667241, MH667243-MH667255, KY857892-KY587904, KY857906-KY587907, KY857909-KY587913, KY857915, KY857918-KY587922, MW756383-MW756390, MW756393-MW756414, MW756416-MW756419, MW756421-MW756427, OL792300-OL792570, OL792574-OL792612; из г. *Ноябрьска*: OM049964-OM049965, OM049967, OM049969, OM049972-OM049973, OM049976-OM049979, OM049982-OM049984, OM049988-OM049990, OM049992-OM049997, OM050001-OM050006, OM050008-OM050009, OM050012, OM050014-OM050017, OM050019-OM050022, OM050025-OM050027, OM050031-OM050033, OM050035-OM050046, OM050049-OM050053, OM050056, OM050058-OM050061, OM050063-OM050064, OM050066, OM050068-OM050079, OM050081-OM050092, OM050094-OM050101, OM050103, OM050106-OM050111, OM050113-OM050115, OM050118-OM050121, KX517440-KX517441, KX517443, KX530764, KX530766, MT461102, MT461107.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного исследования были проанализированы 3178 образцов ВИЧ-1, полученных в период с 2011 по 2020 г. от ВИЧ-инфицированных пациентов из регионов Российской Федерации. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 3 и отражают основные тенденции, характерные для ВИЧ-инфекции на территории РФ [3].

В половой структуре ВИЧ-инфицированных пациентов преобладали лица мужского пола (55,89%; 95% ДИ 54,10–57,58). При этом соотношение мужчин и женщин составило 1,3:1, что говорит об увеличении вовлеченности женщин в эпидемический процесс по сравнению с предыдущим десятилетием [3, 6]. Возраст пациентов варьировал от 6 мес (0 лет) до 85 лет, средний возрастной показатель составил 35,0 лет. Также наблюдалось увеличение среднего возраста пациентов с течением времени: с 32,0 лет в 2011 г. до 39,0 — в 2019 г., что свидетельствует о «старении» популяции ВИЧ-инфицированных с преобладанием лиц активного трудоспособного возраста (от 23,0 до 48,6 года).

Преобладающим фактором риска инфицирования ВИЧ-1 в общей структуре исследуемой популяции являлись гетеросексуальные контакты — 51,67% (95% ДИ 49,92–53,42), что подтверждает «выход» ВИЧ-инфекции за пределы уязвимых групп и ее широкое распространение в общей популяции. Стоит отметить, что доминирование данного фактора риска инфицирования наблюдалось с 2013 г., тогда как в период 2011–2012 гг. отмечалось незначительное преобладание риска инфицирования при потреблении инъекционных наркотиков. Также отмечена тенденция к росту инфицирования ВИЧ-1 при гомосексуальных контактах, что, скорее всего, можно объяснить формированием доверительных отношений и большей открытостью группы МСМ с врачами на этапе сбора эпидемиологического анамнеза.

Доля случаев передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку составила от 0,38 до 4,17 в разные годы. Для 65 пациентов (2,06%; 95% ДИ 1,60–2,62) фактор риска инфицирования не был точно установлен. В группу «Другие» были объединены 14 случаев (0,44%; 95% ДИ 0,25–0,76) заражения, которые включали в себя нозокомиальную инфекцию — 12, инфицирование при выполнении профессиональной медицинской деятельности — 1 и в процессе нанесения татуировки — 1.

Результаты анализа полученных нуклеотидных последовательностей с целью определения генетических вариантов ВИЧ-1 представлены на рис. 2.

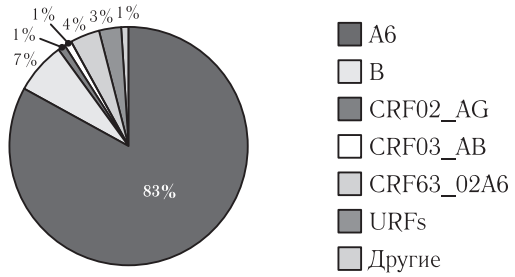

Рис. 2. Генетические варианты ВИЧ-1, выявленные на территории Российской Федерации (2011–2020 гг.)
Fig. 2. HIV-1 genetic variants identified in the Russian Federation (2011–2020)

Установлено, что суб-субтип A6 остается доминирующим (82,85%; 95% ДИ 81,48–84,14) генетическим вариантом ВИЧ-1 на современном этапе эпидемии в Российской Федерации. Это можно объяснить «эффектом основателя», обусловленного проникновением в 90-х годах XX в. вируса суб-субтипа A6 в среду потребителей инъекционных наркотиков города Одессы и затем получившего свое широкое и повсеместное распространение на территории всего бывшего Советского Союза [20–23]. Вторым по распространенности является субтип B (7,14%; 95% ДИ 6,28–8,10), что отражает общие закономерности эпидемии ВИЧ-инфекции на территории России [5]. Очевидно, что совместная циркуляция вирусов разных субтипов на одной территории совместно с высокой мобильностью проживающего на ней населения благоприятствует формированию и дальнейшему распространению рекомбинантных форм ВИЧ-1. Проведенные исследования показали, что на долю каждой из рекомбинантных форм ВИЧ-1 — CRF02_AG и CRF03_AB приходится порядка 1% всех проанализированных образцов, CRF63_02A6 — около 3,59% (95% ДИ 2,98–4,31). Помимо циркулирующих рекомбинантных форм ВИЧ-1, было идентифицировано 87 уникальных рекомбинантов (2,74%; 95% ДИ 2,21–3,38). В группу «Другие» были объединены генетические варианты A1, C, D, F1, G и рекомбинантных форм CRF01_AE и CRF11_cpx. Полученные результаты отражают высокое генетическое разнообразие ВИЧ-1 на территории Российской Федерации.

Преобладание вируса суб-субтипа A6 наблюдалось среди пациентов, инфицированных в результате гетеросексуальных контактов — 84,35% (95% ДИ 82,48–86,06), субтипа B — в результате

Таблица 3

Эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 3

Epidemiological characteristics of patients included in the study

Год	Пол		Медиана [МКИ] возраста пациентов	Фактор риска инфицирования ВИЧ-1					Всего пациентов
	Мужчины, N (%)	Женщины, N (%)		ГТСК, n (%)	ПИН, n (%)	МСМ, n (%)	вертикальный, n (%)	не установлен, n (%)	другие, n (%)	
2011	107 (53,50)	93 (46,50)	32,0 [23,6-40,4]	88 (44,00)	99 (49,50)	5 (2,50)	3 (1,50)	4 (2,00)	1 (0,50)	200
2012	309 (48,66)	326 (51,34)	33,0 [23,3-42,7]	271 (42,68)	306 (48,19)	9 (1,42)	34 (5,35)	14 (2,20)	1 (0,16)	635
2013	183 (50,83)	177 (49,17)	34,0 [23,7-44,3]	189 (52,50)	134 (37,22)	10 (2,78)	10(2,78)	15 (4,17)	2 (0,56)	360
2014	177 (55,14)	144 (44,86)	35,0 [24,3-45,7]	156 (48,60)	122 (38,01)	15 (4,67)	16 (4,98)	9 (2,80)	3 (0,93)	321
2015	237 (60,15)	157 (39,85)	35,0 [24,2-45,8]	200 (50,76)	147 (37,31)	18 (4,57)	22 (5,58)	6 (1,52)	1 (0,25)	394
2016	206 (59,37)	141 (40,63)	36,0 [25,3-46,7]	198 (57,06)	112 (32,28)	10 (2,88)	20 (5,76)	4 (1,15)	3 (0,86)	347
2017	235 (58,75)	165 (41,25)	36,0 [26,2-45,8]	223 (55,75)	147 (36,75)	18 (4,50)	6 (1,50)	5 (1,25)	1 (0,25)	400
2018	60 (56,07)	47 (43,93)	34,0 [23,0-45,0]	60 (56,07)	29 (27,10)	13 (12,15)	1 (0,93)	3 (2,80)	1 (0,93)	107
2019	164 (62,36)	99 (37,64)	37,0 [26,2-47,8]	168 (63,88)	64 (24,33)	28 (10,65)	1 (0,38)	1 (0,38)	1 (0,38)	263
2020	97 (64,24)	54 (35,76)	39,0 [29,4-48,6]	89 (58,94)	36 (23,84)	22 (14,57)	—	4 (2,65)	—	151
Итого	1775 (55,89)	1403 (44,11)	35,0 [24,6-45,4]	1642 (51,67)	1196 (37,63)	148 (4,66)	113 (3,56)	65 (2,05)	14 (0,44)	3178

гомосексуальных контактов — 49,32% (95% ДИ 41,06–57,62) (табл. 4).

Наибольшая суммарная доля ВИЧ-1 рекомбинантных форм (CRFs и URFs) отмечена в группе ПИН и составила 10,2% (95% ДИ 8,57–12,09), однако данные различия не являлись статистически значимыми. Преобладание вирусов рекомбинантных форм в среде потребителей инъекционных наркотиков легко объяснить наибольшей вероятностью двойной и суперинфекции при совместном неконтролируемом использовании нестерильного инструментария, игл и шприцов. В ряде исследований подчеркивалась важность двойной ВИЧ-инфекции для формирования новых рекомбинантных форм вируса, а также отмечалось снижение вероятности успеха терапии при суперинфекции [24, 25].

Далее была проведена оценка изменения соотношения генетических вариантов ВИЧ-1 в динамике (в период с 2011 по 2020 гг.) и по федеральным округам РФ (рис. 3).

По результатам проведенного исследования выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени: в коллекции образцов, полученных в период 2011–2012 гг. (n=835), рекомбинантные формы ВИЧ-1 были выявлены в 4,79% (95% ДИ 3,49–6,52), в коллекции образцов 2015–2016 гг. (n=741) — в 7,56% (95% ДИ 5,81–9,76), в коллекции образцов 2019–2020 гг. (n=1203) на долю рекомбинантов пришлось 25,44% (95% ДИ 23,02–28,02) ($p<0,001$). При этом отмечалось уменьшение доли суб-субтипа A6: с 96,3% в 2011 г. до 61,3% — в 2020 г. При визуальной оценке отмечался резкий подъем доли рекомбинантной формы CRF03_AB в период 2017–2018 гг., что может быть обусловлено включением в анализ последовательностей из города Череповца, для которого характерна высокая распространенность данного генетического варианта ВИЧ-1. Также отмечается резкий подъем доли CRF63_02A6, однако, несмотря на данные смещения выборки, общая достоверная тенденция к увеличению частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 на территории Российской Федерации сохраняется.

Наибольшая доля рекомбинантных форм ВИЧ-1 была выявлена на территории Сибирского (35,83%; 95% ДИ 32,6–39,19) и Северо-Западного (15,98%; 95% ДИ 11,74–21,32) федеральных округов, что может быть результатом того, что данные округа являются центрами возникновения CRF03_AB и CRF63_02A6 на территории РФ,

Таблица 4

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 по путям передачи в исследуемых образцах

Table 4

Distribution of genetic variants of HIV-1 by transmission routes in the studied samples

Генетический вариант ВИЧ-1	Путь передачи						
	ГТСК, n (%)	ПИН, n (%)	МСМ, n (%)	вертикальный, n (%)	нозокомиальный, n (%)	другие, n (%)	не установлен, n (%)
A1	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
A6	1385 (84,35)	1010 (84,45)	62 (41,89)	104 (92,04)	9 (75,00)	1 (50,00)	62 (95,38)
B	97 (5,91)	55 (4,60)	73 (49,32)	1 (0,88)	0	0	1 (1,54)
C	13 (0,79)	8 (0,67)	0	0	0	0	1 (1,54)
CRF01_AE	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
CRF02_AG	20 (1,22)	13 (1,09)	3 (2,03)	0	0	0	0
CRF63_02A6	44 (2,68)	64 (5,35)	0	3 (2,65)	2 (16,67)	1 (50,00)	0
CRF03_AB	24 (1,46)	12 (1,00)	0	0	0	0	0
CRF11_cpx	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
D	1 (0,06)	0	0	0	0	0	0
F1	0	0	0	1 (0,88)	0	0	0
G	12 (0,73)	1 (0,08)	5 (3,38)	0	0	0	0
URFs	43 (2,62)	33 (2,76)	5 (3,38)	4 (3,54)	1 (8,33)	0	1 (1,54)
Итого	1642	1196	148	113	12	2	65

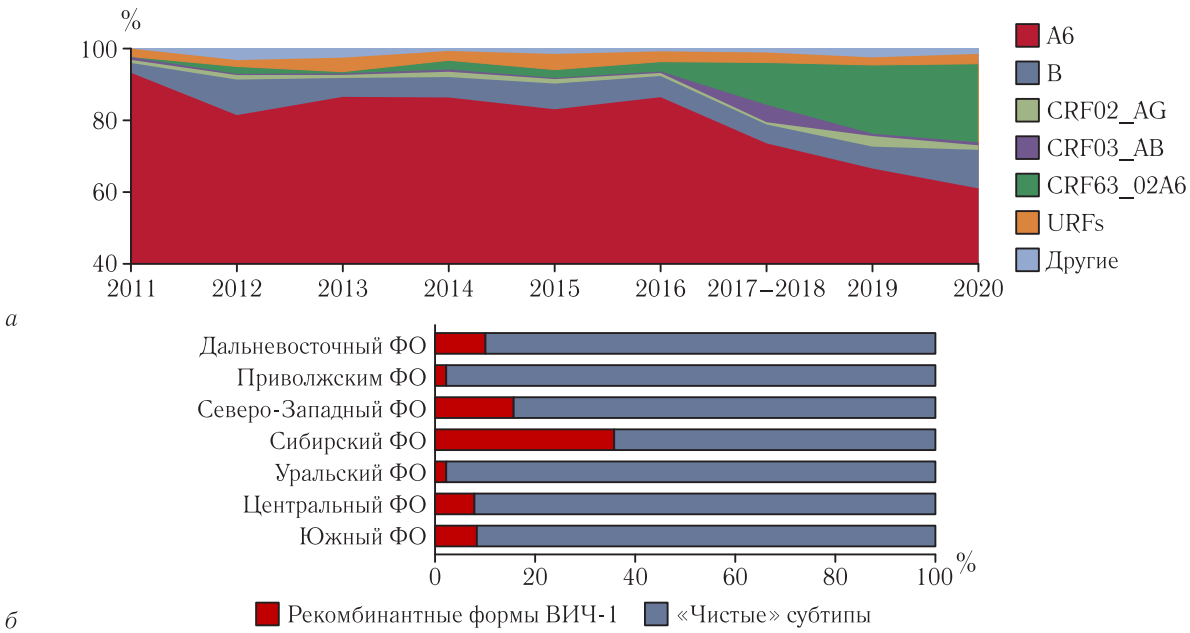

Рис. 3. Изменение соотношения (в %) генетических вариантов ВИЧ-1 в динамике (в период с 2011 по 2020 г.) (*а*) и по федеральным округам Российской Федерации (*б*)

Fig. 3. Change in the ratio (in %) of HIV-1 genetic variants over time (in the period from 2011 to 2020 years) (*a*) and by federal districts of the Russian Federation (*б*)

соответственно [7, 8, 26, 27]. В ранее проведенных исследованиях А. В. Лебедева и соавт. было показано, что общая распространенность CRF03_AB в Северо-Западном федеральном округе составляет 9,9% [28]. В работе В. В. Богачева отмечалась доминирующая роль CRF63_02A6 и «вытеснение» ею с ранее лидирующих позиций суб-субтипа A6 на территории Новосибирской области[1].

[1] Богачев В.В. Молекулярно-эпидемиологические особенности распространения ВИЧ-инфекции в Новосибирской области в 2008–2012 гг.: дисс. канд. биол. наук: 03.01.03 / Богачев Владислав Викторович; науч. рук. Н. М. Гашникова; ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Кольцово, 2014. 128 с.

Наименьшая доля рекомбинантных форм ВИЧ-1 отмечалась в Приволжском (1,99%; 95% ДИ 0,73–4,85) и Уральском (2,36%; 95% ДИ 0,96–5,32) федеральных округах, что может быть связано со внутренними миграционными процессами на территории Российской Федерации. Так, согласно данным Федеральной службы государственной статистики, в Приволжском федеральном округе наблюдался наибольший отток населения в другие регионы, чаще всего — в Центральный и Северо-Западный, для которых характерна высокая распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1[1].

Заключение. Проведенное исследование способствует пониманию основных тенденций эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации, оценке ее биологических и социальных движущих сил, а также пониманию динамики изменения генетической структуры ВИЧ-1. Полученные результаты свидетельствуют о растущем генетическом разнообразии ВИЧ-1 на территории Российской Федерации вместе с выходом ВИЧ-инфекции за пределы уязвимых групп и ее активном распространении в общей популяции, а также об увеличении частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени и их вовлеченности в эпидемический процесс.

* * *

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда № 23–15–00027, https://rscf.ru/project/23–15–00027/.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Fleminger I., Kirtley S., Williams B., Gouws-Williams E., Ghys P.D. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // *Lancet Infect Dis*. 2019. Vol. 19, No. 2. P. 143–155. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30647-9.
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 иммунобиологии*. 1999. Т. 1. С. 43–45. PMID: 10096200. [Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Ladnaia N.N., Bobkova M.R., Kravchenko A.V., Pokrovski V.V. Subtypes of HIV-1 in Russia 1987–1998. *Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.*, 1999, Vol. 1, pp. 43–45. PMID 10096200 (In Russ.)].
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция наступает // *Терапевтический архив*. 2004. Т. 79, № 4. С. 9–14. [Pokrovsky V.V. HIV-infection is spreading. *Ter. Arkh.*, 2004, Vol. 79, No. 4, pp. 9–14 (In Russ.)].
4. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Бобкова М.Р., Зазнобова Н.А., Ракина Ю.Н., Зарубин С.Н., Малых Л.П., Чернышева А.С., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вспышки ВИЧ-инфекции в Иркутской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2001. Т. 4. С. 18–20. PMID 11569253. [Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Bobkova M.R., Zaznobova N.A., Rakina Iu.N., Zarubin S.N., Malykh L.P., Chernysheva A.S., Pokrovski V.V. Molecular and epidemiologic characteristics of HIV-infection outbreak in the Irkutsk region. *Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.*, 2001, Vol. 4, pp. 18–20. PMID 11569253 (In Russ.)].
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., et al. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Ter. Arkh.*, 2017, Vol. 89, No. 11, pp. 44–49 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891144-49.
6. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Соколова Е.В., Чекрыжова Д.Г., Киржанова В.В. Распространение инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, на территориях Российской Федерации в 2021 г. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022. Т. 12. С. 12–18. [Ladnaia N.N., Pokrovsky V.V., Sokolova E.V., Chekryzhova D.G., Kirzhanova V.V. Prevalence of human immune deficiency virus infection in the territories of the Russian Federation in 2021. *Epidemiol. Infect. Dis. Curr. Items*, 2022, Vol. 12, pp. 12–18 (In Russ.)].
7. Liitsola K., Tashkinova I., Laukkanen T., Korovina G., Smolskaja T., Momot O., Mashkilleyson N., Chaplinskas S., Brummer-Korvenkontio H., Vanhatalo J., Leinikki P., Salminen M.O. HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad // *AIDS*. 1998. Vol. 12, No. 14. P. 1907–1919. doi: 10.1097/00002030-199814000-00023.
8. 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.
9. Leite T.C., Campos D.P., Coelho A.B., Teixeira S.L., Veloso V., Morgado M.G., Guimarães M.L. Impact of HIV-1 Subtypes on AIDS Progression in a Brazilian Cohort // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2017. Vol. 33, No. 1. P. 41–48. doi: 10.1089/AID.2016.0126.

[1] Федеральная служба государственной статистики. Демография: официальный сайт. 2023. URL: https://rosstat.gov.ru/folder/12781 [Internet]. Дата обращения: 14.06.23.

10. Li X., Xue Y., Zhou L., Lin Y., Yu X., Wang X., Zhen X., Zhang W., Ning Z., Yue Q., Fu J., Shen F., Gai J., Xu Y., Mao J., Gao X., Shen X., Kang L., Vanham G., Cheng H., Wang Y., Zhuang M., Zhuang X., Pan Q., Zhong P. Evidence that HIV-1 CRF01_AE is associated with low $CD4^{+}$T cell count and CXCR4 co-receptor usage in recently infected young men who have sex with men (MSM) in Shanghai, China // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 2. e89462. doi: 10.1371/journal.pone.0089462.
11. Tarosso L.F., Sanabani S.S., Ribeiro S.P., Sauer M.M., Tomiyama H.I., Sucupira M.C., Diaz R.S., Sabino E.C., Kalil J., Kallas E.G. Short communication: HIV type 1 subtype BF leads to faster CD4+ T cell loss compared to subtype B // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Vol. 30, No. 2. P. 190–194. doi: 10.1089/AID.2012.0243.
12. Althaus C.L., Bonhoeffer S. Stochastic interplay between mutation and recombination during the acquisition of drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 // *J. Virol*. 2005. Vol. 79, No. 21. P. 13572–13578. doi: 10.1128/JVI.79.21.13572-13578.2005.
13. Carvajal-Rodríguez A., Crandall K.A., Posada D. Recombination favors the evolution of drug resistance in HIV-1 during antiretroviral therapy // *Infect Genet Evol*. 2007. Vol. 7, No. 4. P. 476–483. doi: 10.1016/j.meegid.2007.02.001.
14. Zhang Y., Luo Y., Li Y., Zhang Y., Wu W., Peng H., Han L., Chen Y., Ruan L., Yang R. Genetic Diversity, Complicated Recombination, and Deteriorating Drug Resistance Among HIV-1-Infected Individuals in Wuhan, China // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2021. Vol. 37, No. 3. P. 246–251. doi: 10.1089/AID.2020.0142.
15. Deng X., Liu J., Li J., Yang B., Shu Y., Zhang M., Dong X. Prevalence of HIV-1 Drug-Resistance Genotypes Among Unique Recombinant Forms from Yunnan Province, China in 2016–2017 // *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2020. Vol. 36, No. 5. P. 389–398. doi: 10.1089/AID.2019.0041.
16. 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.
17. Sanger F., Nicklen S., Coulson A.R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. Vol. 74, No. 12. P. 5463–5467. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463.
18. 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.
19. Martin D.P., Murrell B., Golden M., Khoosal A., Muhire B. RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes // *Virus Evol*. 2015. May; Vol. 1, No. 1. vev003. doi: 10.1093/ve/vev003.
20. Bobkov A., Cheingsong-Popov R., Selimova L., Ladnaya N., Kazennova E., Kravchenko A., Fedotov E., Saukhat S., Zverev S., Pokrovsky V., Weber J. An HIV type 1 epidemic among injecting drug users in the former Soviet Union caused by a homogeneous subtype A strain // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1997. Vol. 13, No. 14. P. 1195–201. doi: 10.1089/aid.1997.13.1195.
21. 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. PMID: 24192601.
22. Díez-Fuertes F., Cabello M., Thomson M.M. Bayesian phylogeographic analyses clarify the origin of the HIV-1 subtype A variant circulating in former Soviet Union's countries // *Infect. Genet. Evol*. 2015. Vol. 33. P. 197–205. doi: 10.1016/j.meegid.2015.05.003.
23. Thomson M.M., de Parga E.V., Vinogradova A., Sierra M., Yakovlev A., Rakhmanova A., Delgado E., Casado G., Muñoz M., Carmona R., Vega Y., Pérez-Alvarez L., Contreras G., Medrano L., Osmanov S., Nájera R. 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. doi: 10.1089/aid.2007.0166.
24. Лаповок И.А. Салеева Д.В., Кириченко А.А., Мурзакова А.В., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е. Исследование частоты встречаемости двойной ВИЧ-инфекции в России // *Инфекционные болезни*. 2020. Т. 18, № 4. С. 138–148. [Lapovok I.A., Saleeva D.V., Kirichenko A.A., Murzakova A.V., Lopatukhin A.E., Kireev D.E. The study of dual HIV infection prevalence in Russia. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*, 2020, Vol. 18, No. 4, pp. 138–148 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2020-4-138-148.
25. Smith D.M., Wong J.K., Hightower G.K., Ignacio C.C., Koelsch K.K., Petropoulos C.J., Richman D.D., Little S.J. HIV drug resistance acquired through superinfection // *AIDS*. 2005. Vol. 19, No. 12. P. 1251–1256. doi: 10.1097/01.aids.0000180095.12276.ac.
26. Ожмегова Е.Н., Антонова А.А., Лебедев А.В., Мельникова Т.Н., Крылова Т.В., Казачек А.В., Ширяева Н.А., Кириллова И.Л., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. Генетический профиль ВИЧ-1 в Вологодской области: доминирование CRF03_AB и быстрое распространение URFs // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 2. С. 79–88. [Ozhmegova E.N., Antonova A.A., Lebedev A.V., Melnikova T.N., Krylova T.V., Kazachek A.V., Shiryaeva N.A., Kirillova I.L., Kazennova E.V., Bobkova M.R. Genetic Profile of HIV-1 in the Vologda Region: Domination of CRF03_AB and Rapid Distribution of URFs. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2020, Vol. 12, No. 2, pp. 79–88 (In Russ.)]. https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-2-79-88.
27. Lukashov V.V., Huismans R., Rakhmanova A.G., Lisitsina Z.N., Akhtyrskaya N.A., Vlasov N.N., Melnick O.B., Goudsmit J. 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. doi: 10.1089/088922299309874.

28. Lebedev A., Pasechnik O., Ozhmegova E., Antonova A., Blokh A., Grezina L., Sandyreva T., Dementeva N., Kazennova E., Bobkova M. Correction: Prevalence and spatiotemporal dynamics of HIV-1 Circulating Recombinant Form 03_AB (CRF03_AB) in the Former Soviet Union countries // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 2. e0247611. doi: 10.1371/journal.pone.0247611.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: *17.07.2023 г.*

Авторство: Вклад в концепцию и план исследования — *А. А. Антонова, Е. В. Казеннова, М. Р. Бобкова*. Вклад в сбор данных — *А. А. Антонова, А. И. Кузнецова, Е. Н. Ожмегова, А. В. Лебедев, Е. В. Казеннова, К. В. Ким, А. С. Туманов, Л. Н. Глинкина, М. Р. Бобкова*. Вклад в анализ данных и выводы — *А. А. Антонова, М. Р. Бобкова*. Вклад в подготовку рукописи — *А. А. Антонова*.

Сведения об авторах:

Антонова Анастасия Александровна — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: anastaseika95@mail.ru (aantonova1792@gmail.com); ORCID 0000–0002–9180–9846; SPIN 9149–7167;

Кузнецова Анна Игоревна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: a-myznikova@list.ru; ORCID 0000–0001–5299–3081; SPIN 2821–0540;

Ожмегова Екатерина Никитична — научный сотрудник вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: belokopytova.01@mail.ru; ORCID 0000–0002–3110–0843;

Лебедев Алексей Владимирович — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: lebedevalesha236@gmail.com; ORCID 0000–0001–6787–9345; SPIN 3762–3285;

Казеннова Елена Валерьевна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: kazennova@rambler.ru; ORCID 0000–0002–7912–4270; SPIN 4171–1578;

Ким Кристина Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации»; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: kimsya99@gmail.com; ORCID 0000–0002–4150–2280;

Туманов Александр Сергеевич — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: desep@mail.ru; ORCID 0000–0002–6221–5678; SPIN 5393–9522;

Глинкина Лариса Николаевна — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: laress77@bk.ru; ORCID 0009–0001–1647–0926;

Бобкова Марина Ридовна — доктор биологических наук, главный специалист лаборатории биологии лентивирусов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; консультант Научно-исследовательского института вирусологии; 100194, Ташкент, ул. Янгишахар, д. 7А; e-mail: mrbobkova@mail.ru; ORCID 0000–0001–5481–8957; SPIN 3912–8165.