

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

EPIDEMIOLOGY

УДК 616.981.21/.958.7:575.22:578.522

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-106-117>

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВАРИАНТОВ ВИЧ-1 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

^{1,2}Н. Э. Монахов*, ¹А. И. Ермаков, ¹Е. С. Обижаева, ¹Т. Н. Виноградова, ²Д. А. Лиознов

¹Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить в динамике генетическое разнообразие циркулирующих вариантов ВИЧ-1 на территории Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. В исследование включили 289 пациентов с вирусологическим неуспехом антиретровирусной терапии (АРТ) в 2022 г., наблюдавшихся в СПб ГБУЗ «Центр СПИД и инфекционных заболеваний».

На генетическом анализаторе выполнен анализ фрагментов гена *pol*, кодирующего ферменты интегразу, обратную транскриптазу и протеазу методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием по Сэнгеру продуктов амплификации. Филогенетическое дерево построено методом присоединения соседей, а проверка достоверности топологии дерева оценивалась в 1000 повторов анализируемой выборки, значение бутстрэп-анализа >70.

Для динамической оценки циркуляции геновариантов ВИЧ в Санкт-Петербурге использовались последовательности и клинико-лабораторные данные, полученные ранее от 544 пациентов, начиная с 2018 года. Общая выборка включала 833 образца (из них 289 собранные в 2022 г.), которая была сопоставлена с данными аналогичного исследования на базе Центра СПИД 2006–2011 гг. у 1104 больных ВИЧ-инфекцией.

Результаты и их обсуждение. Среди обследуемых (95,1%, 275 чел.) доминировали «чистые» геноварианты ВИЧ, а именно подтип А6 — 88,2% (255 чел.); подтип В — 5,9% (17 чел.); С — 0,3% (1 чел.); G — 0,7% (2 чел.), доля рекомбинантных форм составила 4,9% (14 чел.). Доля новых случаев инфицирования ВИЧ не-А субтипом составила в коллекции образцов 2006–2011 гг. — 13,3%, а в коллекции образцов 2018–2022 гг. — 11,1%.

Выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени с 1,6% до 3,5% ($\chi^2=6,111$; $p=0,014$). В группе (2018–2022 гг.) рекомбинантная форма CRF63_02A6 встречалась чаще (15/29 чел.).

Заключение. Филогенетический анализ позволяет не только идентифицировать подтиповую принадлежность ВИЧ, но и установить потенциальное географическое происхождение вируса, выявить кластеры передачи с учетом социально-демографических показателей больных ВИЧ-инфекцией. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг может быть использован для разработок и реализации программ противодействия распространению ВИЧ в популяции.

Доминирующим генетическим вариантом ВИЧ, циркулирующим на территории Санкт-Петербурга, как и 10 лет назад, остается суб-субтип А6. Доля новых случаев инфицирования не-А субтипом ВИЧ остается стабильной, с тенденцией к снижению. Увеличение частоты обнаружения рекомбинантных форм ВИЧ-1, вероятно, связано с миграционными процессами населения.

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

* Контакт: Монахов Никита Эдуардович, kitt_898989@mail.ru

MOLECULAR GENETIC MONITORING OF HIV-1 VARIANTS CIRCULATING IN ST. PETERSBURG

^{1,2}N. E. Monakhov*, ¹A. I. Ermakov, ¹E. S. Obizhaeva, ¹T. N. Vinogradova, ²D. A. Lioznov

¹Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

²Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

The aim of the study: to assess the genetic diversity of HIV-1 variants circulating in St. Petersburg.

Materials and methods. The study included 289 patients with virological ART failure in 2022 in the St. Petersburg AIDS Center. Fragments of the pol gene encoding integrase, reverse transcriptase and protease were analyzed by polymerase chain reaction and Sanger sequencing. Phylogenetic tree created by the Neighbor-joining method with 1000 repeats of nucleotide sequences, bootstrap values >70.

To assess the circulation of HIV genovariants in dynamics in St. Petersburg, sequences and clinical and laboratory parameters obtained from 544 patients since 2018. The total sample included 833 samples (289 were collected in 2022), compared with the results of a study from 1104 HIV-infected patients in 2006–2011.

Results and discussion. Monovariants of HIV dominated in the examined patients (95.1%, 275 people), subtype A6 — 88.2% (255 people); subtype B — 5.9% (17 people); C — 0.3% (1 person); G — 0.7% (2 people), the proportion of recombinant forms — 4.9% (14 people).

In the sample collection, the proportion of new HIV cases of non-A subtype was 13.3% in 2006–2011, and 11.1% in 2018–2022. A significant increase in the incidence of recombinant forms of HIV-1 was revealed from 1.6% to 3.5% ($\chi^2=6.111$; $p=0.014$). In the group (2018–2022), the recombinant form of CRF63_02A6 was more common (15/29 people).

Conclusion. Phylogenetic analyses makes it possible to determine HIV subtypes, but also to establish the potential geographical origin of the virus, to identify transmission clusters taking into account the socio-demographic indicators of HIV-infected patients. Molecular epidemiological monitoring can be used to develop and implement programs to counter the spread of HIV among the population.

The dominant genetic variant of HIV circulating in St. Petersburg is sub-subtype A6, as it was 10 years ago. The proportion of new cases of infection with non-A subtype of HIV remains stable, with a downward trend. The increase in the frequency of detection of recombinant forms of HIV-1 is probably related to the migration processes of the population.

Keywords: HIV-1; genetic diversity; subtypes of HIV; recombinant forms of HIV

* Contact: Monakhov Nikita Eduardovich, kitt_898989@mail.ru

© Монахов Н.Э. и соавт., 2024 г.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Монахов Н.Э., Ермаков А.И., Обижаева Е.С., Виноградова Т.Н., Лиознов Д.А. Молекулярно-генетический мониторинг циркулирующих вариантов ВИЧ-1 в Санкт-Петербурге // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 106–117. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-106-117>.

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

For citation: Monakhov N.E., Ermakov A.I., Obizhaeva E.S., Vinogradova T.N., Lioznov D.A. Molecular genetic monitoring of HIV-1 variants circulating in St. Petersburg // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. 106–117. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-106-117>.

Введение. В начале XX в., вследствие межвидовой передачи вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в популяцию человека, инфекция распространилась по всему миру. Количество новых случаев инфицирования ВИЧ, неуклонно растет и за 2022 г. выявлено 1,3 млн [1–1,7 млн] человек, общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составляет 39,0 млн [33,1–45,7 млн], согласно информационному бюллетеню ЮНЭЙДС [1]. В Российской Федерации сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая обстановка и на 31 декабря 2022 г. в стране проживали 1 168 076 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция [23].

С первого выявленного случая ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге прошло уже более 35 лет, и за

этот период зарегистрировано 63 240 инфицированных, включая умерших. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией за последние 10 лет в Санкт-Петербурге стабильно находится ниже среднероссийского уровня и в 2022 г. составил 25,4 на 100 тыс. населения. Число пациентов, состоящих на диспансерном учете (ДУ) и получающих антиретровирусную терапию (АРТ), ежегодно увеличивается (ДУ — 36 357 чел., АРТ — 29 875 чел.), при этом охват АРТ на конец 2022 г. составил 82,2% [22, 23]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что у 17,8% сохраняется репликация вируса (без учета пациентов, недавно начавших АРТ), тем самым обеспечивая дальнейший риск передачи ВИЧ среди населения. Кроме того, вследствие неуспеха

антиретровирусной терапии появляется вероятность передачи резистентных вариантов возбудителя, что определяет необходимость проведения эпидемиологического надзора, как на страновом, так и на региональном уровне.

Ключевой характеристикой ВИЧ является высокая генетическая изменчивость, как в пределах одного организма, так и на популяционном уровне, что вносит значимый вклад в структуру варибельности циркулирующих вирусов в мире [2, 3]. Большинство случаев заражения ВИЧ-1 в мире вызвано вирусами группы М, которая разделена на 10 подтипов, обозначенные буквами А, В, С, D, F, G, H, J, K, L. Некоторые штаммы ВИЧ-1 разделены на суб-субтипы в зависимости от сходства последовательностей их генома внутри подтипа. Степень различий подтипов ВИЧ между собой достигает 40%, а в пределах одного подтипа составляет от 10 до 20% [2, 18]. Генетические варианты вируса распределились по миру неравномерно, и в разных географических зонах преобладают разные штаммы ВИЧ. Наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано в странах южной части Африки, где около 20% взрослого населения живут с ВИЧ-1 и более 98% случаев вызваны подтипом С. Максимальное генетическое разнообразие ВИЧ-1 обнаружено в Западной и Центральной Африке, а именно подтипы С, А, D, F2, G и CRF02_AG. Подтип В является лидирующим геновариантом ВИЧ в западноевропейских странах, Австралии, Японии и государствах Северной и Южной Америки [4, 5, 6, 7, 8].

На подтип А приходится до 10% случаев среди инфицированных ВИЧ-1 во всем мире, на Африканском континенте его доля составляет — 19,1%, причем частота встречаемости выше в странах, расположенных в восточной его части [7, 13]. В настоящее время описано семь субтипов относящихся к варианту А (A1–A4, A6, A7, A8), а субтип A5 обнаружен только в составе рекомбинантной форме CRF26_A5U [7, 9, 11, 12, 13].

На территории постсоветского пространства подтип А встречается особенно широко, а именно его форма A6 (IDU-A), которая первоначально вызвала вспышку среди потребителей инъекционных наркотиков в 90-х годах прошлого века на Украине, перемещаясь на территорию современной России [7, 14, 24]. В Российской Федерации распространенность субтипа A6 варьирует от 72,1% до 80,7% [7, 10, 15, 16].

Процессы рекомбинации вирусов приводят к образованию новых штаммов ВИЧ, это — цирку-

лирующие рекомбинантные формы (CRF) и уникальные рекомбинантные формы (URF) [2, 17, 18]. CRF пронумерованы в том порядке, в котором были впервые описаны в литературе, начиная с первой рекомбинантной формы — CRF01_AE, которая ошибочно называлась подтипом E.

По состоянию на ноябрь 2023 года идентифицировано свыше 140 таких циркулирующих рекомбинантных форм [19]. Известно, что среди всех новых случаев ВИЧ-инфекции в мире на долю CRF приходится до 16,7%, а в совокупности с URF до 22,8%. Распространенность CRF на территории РФ и стран СНГ достигает 21,3% (95% ДИ 16,2–26,5), при этом суммарная доля CRF в Сибирском федеральном округе РФ и некоторых регионах Центральной Азии занимает лидирующую позицию, составляя 33,2% и 51,7% от общего числа геновариантов ВИЧ-1 [6, 20, 21]. К URF относятся уникальные рекомбинантные последовательности, формирующиеся при заражении одного организма разными вариантами вируса, без эпидемиологического значимого вклада в распространение ВИЧ, т.е. без признаков дальнейшей передачи [2, 17, 18].

Большинство исследований, посвященных ВИЧ-1 в мире, сосредоточено на подтипе В, как на лидирующим геноварианте в развитых странах. Однако на территории РФ подтип В занимает лишь 3 место после субтипа A6 и рекомбинантной формы 63_02A6 среди случаев инфицирования вирусом иммунодефицита человека [7, 11, 16, 24]. С учетом географически неоднородной циркуляции вируса целесообразен молекулярно-эпидемиологический мониторинг распространения геновариантов ВИЧ. Для контроля распространения генетических вариантов и уровнем лекарственной устойчивости ВИЧ в РФ в 2009 г. была создана Российская база данных устойчивости ВИЧ к АРВ-препаратам, использование которой регламентируется несколькими нормативными документами [25–29].

Цель: оценить в динамике генетическое разнообразие циркулирующих вариантов ВИЧ-1 на территории Санкт-Петербурга.

Материалы и методы. Проанализированы клинико-эпидемиологические данные и результаты генотипирования ВИЧ у 289 пациентов с вирусологическим неуспехом АРТ, наблюдавшихся в 2022 году на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИД). Для динамической оценки генетической

вариабельности ВИЧ в Санкт-Петербурге, нами также использовались последовательности и клинико-лабораторные показатели, полученные ранее от 544 пациентов, начиная с 2018 года. Таким образом, общая выборка включала 833 образца (из них 289 собранные в 2022 г.).

Методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием по Сэнгеру на генетическом анализаторе ABI Hitachi 3500xl («Applied Biosystems Inc.», США) проводился анализ фрагментов гена *pol*, кодирующего ферменты интегразу (1–288), обратную транскриптазу (30–265) и протеазу (1–99) с помощью наборов реагентов АмплиСенс HIV-Resist-Seq (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия).

Данные клинико-лабораторного обследования и соответственно сами нуклеотидные последовательности (НП) депонированы в Российскую базу данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам (RuHIV, РБД). Непосредственно с помощью платформы (<https://ruhiv.ru/>) проводилась проверка на контаминацию и контроль качества нуклеотидных последовательностей.

НП были проанализированы с помощью двух автоматических инструментов субтипирования и NJ-филогенетики. Для характеристики родственных связей «листьев» на филогенетическом дереве указан уровень бутстреп-поддержки, измеряемый в процентах, который прямо пропорционален степени надежности формирования данной группы (высокий уровень >80–85).

Во избежание ошибочного определения генотипа ВИЧ подтипы вируса были идентифицированы с использованием программ REGA HIV-1 Subtyping Tool Version 3.46 и COMET HIV-1/2 Version 2.4 [30, 31]. При выявлении вариантов ВИЧ, относящихся к рекомбинантным формам, данные были соотнесены со списком CRF международной базы данных Лос-Аламосской национальной лаборатории [19].

Для установления потенциального географического происхождения вируса и подтверждения результатов субтипирования при получении противоречивых результатов проводился филогенетический анализ НП. Предварительно были выгружены эталонные нуклеотидные последовательности с помощью инструмента NCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information Basic Local Alignment Search Tool, <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>, доступ май 2023 года), которые сопоставлялись с данными нашей работы. Номера НП из базы GenBank, использованные

в исследовании: OP441641.1, OP441452.1, MN666800.1, OP441610.1, MK931546.1, DQ113337.1, OP441495.1, KX446887.1, KX517390.1, EU612898.1, MT571158.1, OP441645.1, OP441511.1, KX446875.1, OP441562.1, KY857907.1, OP441576.1, OP441569.1, KX446872.1, OP441613.1, MW484613.1, OM744473.1, OP300894.1, GU264370.1 (**субтип В**), OL792607.1, MK931477.1, OK474516.1 (**субтип G**), KU128204.1, KU128199.1, KU127919.1 (**субтип С**), MF497177.1, JF323619.1, MK512420.1, MW484086.1 (**CRF02_AG**), OQ054203.1, MT461133.1, ON367671.1, ON367609.1 (**CRF03_A6B**), KJ197219.1, MK931683.1, OL660513.1, MG211659.1, OQ580729.1, OQ580882.1, MK589446.1 (**CRF63_02A6**).

Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей проводилось алгоритмом ClustalW с помощью программного обеспечения MEGA (Molecular Evolutionary Genetics Analysis), версия 11. Неоднозначные позиции для каждой пары последовательностей были удалены функцией «pairwise deletion». После выравнивания проведено обрезание выступающих концов последовательностей и ручное редактирование сиквенсов для повышения качества построения филогенетического дерева (ФД) [32, 33]. В конечном наборе данных протяженность анализируемых НП составила 1117 позиций.

Филогенетическое дерево построено методом присоединения соседей (neighbor joining, NJ), а проверка достоверности топологии дерева оценивалась в 1000 повторов анализируемой выборки НП (bootstrap-поддержка). Подтиповая идентичность устанавливалась на высоком уровне поддержки (≥ 70) кластеризации с референсными последовательностями [32, 34, 35]. Визуализацию и аннотацию дерева выполняли с помощью программы iTOL [36].

Расчет распределения выборки выполнен с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при выборке более 50) или критерий Шапиро–Уилка (при выборке менее 50). Представление данных осуществлялось с использованием методов описательной статистики: объем выборки (n), медиана и межквартильный интервал (МКИ; в виде 25% и 75% процентилей). Анализ качественных переменных проводился с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2) или критерий χ^2 с поправкой Йейтса/двустороннего точного критерия Фишера. Для определения статистически значимой разницы между медианами количественных величин трех или более независимых групп —

критерий Краскела–Уоллиса. Статистической достоверностью получаемых выводов определена величина $p < 0,05$. Результаты обработаны с помощью пакета программы SPSS Statistics 26.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты и их обсуждение. В выборке преобладали мужчины — 64,7% (187 чел.). Возраст больных значительно варьировал — от 1 до 70 лет, медиана — 41 год (IQR 36–45). Среди обследуемых преобладал половой путь инфицирования ВИЧ — 59,9% (гетеросексуальный — 53,6%, гомосексуальный — 6,3%), на втором месте инъекционный — у 35,6%, перинатальная передача — 4,5% пациентов. У большинства больных диагноз ВИЧ-инфекция подтвержден начиная с 2010 г. (69%, 199 чел.), длительность течения ВИЧ-инфекции до проведения генотипирования составила от 0 (3 мес) до 22 лет, медиана — 8 лет (IQR 3–13).

Показанием для оценки резистентности ВИЧ у всех участников исследования послужила вирусологическая неэффективность в двух и более измерениях уровня вирусемии с интервалом в 1 месяц на фоне приема антиретровирусной терапии. Показатель вирусной нагрузки (ВН) на момент выделения НП вируса колебался от 128 до 5 089 860 копий/мл, медиана РНК ВИЧ составила 3,61 (IQR 3,08–4,51) lg копий/мл.

У большинства больных (95,1%, 275 чел.) геноварианты ВИЧ представляли собой «чистые» подтипы, а именно А6 — 88,2% (255 чел.); подтип В — 5,9% (17 чел.); С — 0,3% (1 чел.); G — 0,7% (2 чел.), доля рекомбинантных форм (CRF) составила — 4,9% (14 чел.) (рис. 1).

В результате онлайн генотипирования НП в программах REGA и COMET зарегистрировано 34 образца (11,7%), не относящиеся к подтипу А6. Для них были выгружены 45 референсных сиквентов через NCBI BLAST из GenBank и после выравнивания построено дополнительное филогенетическое дерево. При анализе не-А подтипов выявлена закономерность при кластеризации НП по половому признаку, пути передачи ВИЧ и вероятному географическому происхождению среди исследуемых образцов (рис. 2).

Большинство последовательностей **субтипа В** (8/17) оказались связаны с кластерами передачи

среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), выявленных ранее в Санкт-Петербурге, что характеризует местное распространение вируса, а не завозные случаи. Два участника кластеризовались с НП из западноевропейских стран (Великобритании, США, Польши, и Испании), где превалирует именно подтип В среди ВИЧ-положительных лиц группы МСМ (МСМ-В) [7].

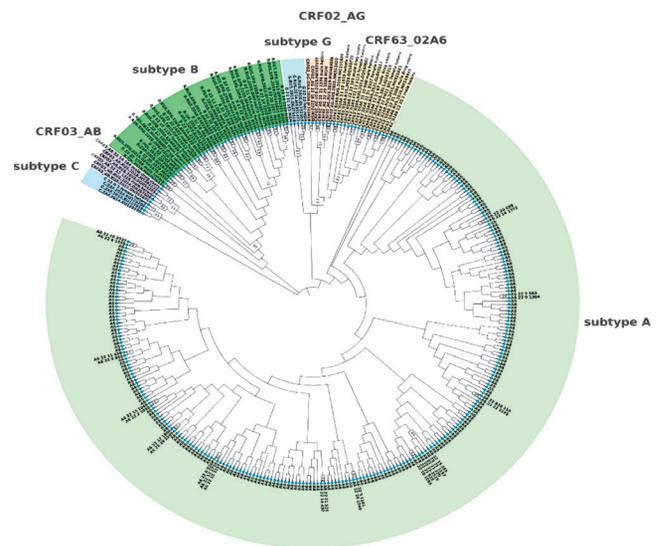


Рис. 1. Филогенетическое дерево 289 нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1 участка гена *pol*, кодирующего интегразу (1–288), обратную транскриптазу (30–265) и протеазу (1–99), образцов из Санкт-Петербурга

Fig. 1. Phylogenetic tree of 289 nucleotide sequences of the HIV-1 *pol* gene encoding the integrase (1–288), the part of the reverse transcriptase (30–265) and the protease (1–99), obtained samples from the Saint-Petersburg

Три образца подтипа В, собранных от мужчин с гетеросексуальным путем передачи по данным эпидемиологического анамнеза, соотносились с референсными НП МСМ-В, выделенными в Санкт-Петербурге и Москве, что вероятно связано со скрыванием пациентов своих гомосексуальных контактов. У двух гетеросексуальных мужчин с субтипом В одна НП образовала кластер передачи с эталоном IDU-В (injecting drug users) — от мужчины с парентеральным путем из РФ, а другая — с НП, обнаруженной в Таджикистане от неизвестного источника. Один мужчина с парентеральным путем инфицирования образовал кластер передачи с группой МСМ (5 чел.). Единственная женщина с подтипом В, также оказалась вовлечена в эпидемический процесс с группой МСМ-В, что возможно говорит о постепенном распространении «западноевропейского» суб-субтипа В за пределы данной группы риска.

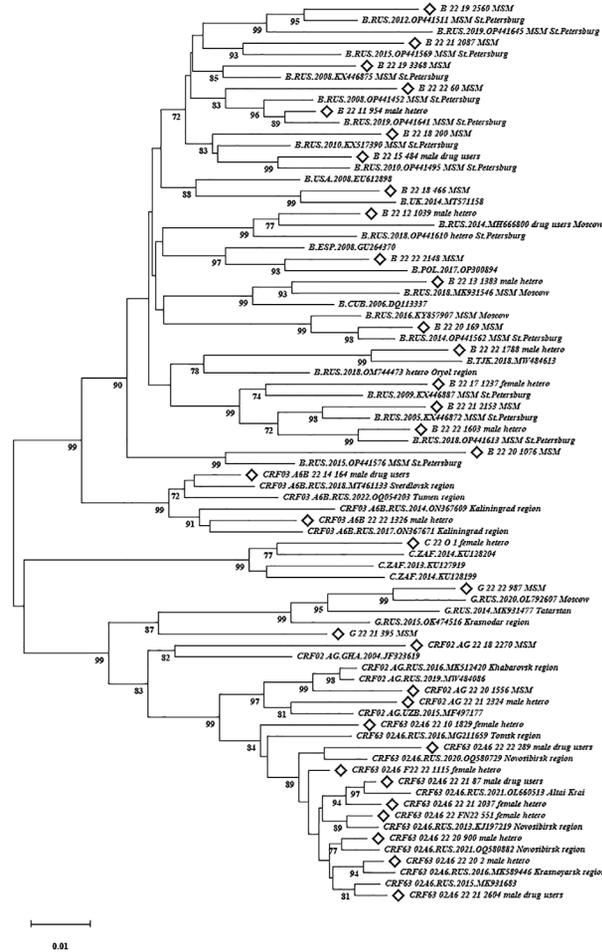


Рис. 2. Филогенетический анализ последовательностей участка гена *pol* ВИЧ-1 не-А подтипов от 34 ВИЧ-положительных пациентов (Санкт-Петербург) и 45 эталонных НП из GenBank. Цифры у основания узлов ветвления соответствуют значению bootstrap-теста (значения показаны при поддержке более 70). Квадратами изображены анализируемые образцы, включенные в исследование; остальные последовательности являются референсными

Fig. 2. Phylogenetic analysis of non-A subtypes of HIV-1 *pol* gene sequences from 34 HIV-positive patients (St. Petersburg) and 45 reference sequences from GenBank. The numbers at the base of the branch nodes correspond to the bootstrap-test (values over 70). The squares represent the analyzed samples included in the study population; other sequences are reference

Среди редких подтипов, циркулирующих на территории Санкт-Петербурга, выявлены два **подтипа G**, полученных от мужчин с гомосексуальным путем передачи, чьи НП связывались с последовательностями из Москвы, Краснодарского края и Республики Татарстан от неизвестных источников. В ранее проведенных российских исследованиях показано, что подтип G у больных, выявленных после 2010 года кластеризался с европейскими образцами (Испании), а анализ геномов некоторых образцов установил рекомбинацию между подтипами G и В. Следует отметить, что в России именно подтип G ответственен за первую вспышку ВИЧ-инфекции в г. Элиста в 1988 г. в результате завоза возбудителя из Республики Конго [37]. Учитывая, малое количество образцов с подтипом G, безусловно требуется дальнейший мониторинг распространения данного геноварианта и примене-

ние методов полногеномного секвенирования образцов.

В исследуемой группе обнаружен единичный случай заражения **подтипом С** у женщины, прибывшей из Республики Узбекистан и предположительно инфицированной при половом контакте. При этом данная НП сформировала отдельный кластер с тремя референсными последовательностями из ЮАР, где высока доля распространения именно этого варианта ВИЧ.

Третье место среди штаммов в обследованной когорте занимали рекомбинантные формы (14/289), такие как CRF02_AG, CRF03_AB и CRF63_02A6.

CRF02_AG. На филогенетическом дереве два образца с CRF02_AG, полученные от мужчин (МСМ) сформировали небольшие кластеры передачи (bootstrap >82) с образцами ВИЧ-1 JF323619.1 (Республика Гана, 2004), МК512420.1 (РФ,

Хабаровский край, 2016), MW484086.1 (РФ, 2019). Один образец от мужчины с гетеросексуальным путем имел происхождение из Республики Узбекистан. Данная кластеризация указывает на разные случаи заноса CRF02_AG на территорию города из ареала западноафриканского происхождения, стран Центральной Азии и/или уже регионов РФ, где данная рекомбинантная форма стала широко распространена. Так, CRF02_AG первоначально получила широкое распространение изначально в странах Западной и Центральной Африки [38], далее эпидемия этой формы стала преобладающей в странах Центральной Азии, и уже в 2006 г. выявлялась у жителей Новосибирской области с парентеральным путем инфицирования ВИЧ [39–42].

Отдельно стоит отметить, что повторная рекомбинация между ВИЧ-1 CRF02_AG и подтипом А в 2003 и 2007 гг., обнаруженная в России, привела к появлению нового «сибирского» рекомбинанта AG/A [20, 46–48]. Начиная с 2010 г. эта форма распространялась из стран Центральной Азии (Узбекистан, Казахстан) и вызвала вспышки ВИЧ-инфекции в Новосибирской, Томской, Кемеровской областях и Алтайском крае, причем в 75–85% случаев среди вновь выявленных случаев инфицирования ВИЧ в этих регионах определялась, именно **CRF63_02A6** [49].

В нашем исследовании, установлено, что вариант **CRF63_02A6** попал на территорию Санкт-Петербурга путем внутренней миграции больных ВИЧ-инфекцией из городов Сибирского федерального округа (СФО), значение бутстрэп-анализа (bootstrap value) более 70, что указывает на достоверность полученного дерева. Анализ эпидемиологических данных позволил установить связи внутри каждого кластера CRF63_02A6, все они были обусловлены гетеросексуальными и парентеральными контактами.

CRF03_AB возникла посредством рекомбинации субтипа А6 с кладой подтипа В (IDU-В) среди потребителей инъекционных наркотиков, которая впервые была обнаружена при вспышке в Калининградской области в 90-х годах прошлого столетия [43, 44]. По данным ранее проведенного большого метаанализа совокупная распространенность инфекции CRF03_AB в РФ установлена, как 5,9% (95% ДИ 4,1–7,8). Причем в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) выявляемость данной рекомбинантной формы считается самой высокой (до 17,2%), в сравнении с другими округами нашей страны (95% ДИ 7,9–26,5) [45].

Филогенетический анализ НП, полученных в 2022 г. в Санкт-Петербурге, установил лишь 2 случая (0,7%) инфицирования пациентов вариантом CRF03_AB. Исследуемые образцы входили в единый кластер (bootstrap value=99) с CRF03_AB, выявленный на территории РФ. Один субкластер с парентеральным путем передачи, образованный между последовательностями OQ054203.1 (Тюменская область) и MT461133.1 (Свердловская область), входящими в состав Уральского федерального округа (УФО). Другой субкластер обнаружен у мужчины с гетеросексуальным контактом, который объединился с НП ON367671.1, ON367609.1 из Калининградской области.

Анализ распространенности различных субтипов ВИЧ в образцах крови, полученных до 2011 года, проводился ранее в Санкт-Петербурге. По данным авторов подтип А встречался у больных в 86,7%, субтип В составил 10,7% и 1% случаев связан с CRF06_crx. [50]. Циркулирующая рекомбинантная форма CRF06_crx регистрировалась в Санкт-Петербурге, вследствие географической близости с Эстонией, где распространенность этого варианта достигает 85,5% [19].

Общая выборка, включающая 833 образца (из них 289 собранные в 2022 г.), была сопоставлена с данными аналогичного исследования 2006–2011 гг. у 1104 пациентов в Центре СПИД [50].

В результате генотипирования ВИЧ-1 установлено, что в период 2018–2022 гг. субтип А6 остается наиболее распространенным штаммом в Санкт-Петербурге — 89,9%. На долю других вариантов приходится 11,1% образцов, из них субтип В составил 6%, субтипы С и G — 0,2% и 0,4%. Рекомбинантные штаммы ВИЧ регистрировали в 3,5% (29 чел.), из них CRF63_02A6 — 15 случаев, CRF02_AG — 6, CRF06_crx — 4 и по 2 случая — CRF01_AE и CRF03_AB.

Распределение подтипового состава в двух временных периодах (2006–2011 гг. и 2018–2022 гг.), представлены в табл. 1. Большинство проанализированных последовательностей относятся к подтипу А6 в обеих группах — 86,7% и 89,9%. Доля новых случаев инфицирования ВИЧ не-А субтипом составила в коллекции образцов 2006–2011 гг. 13,3%, а в коллекции образцов 2018–2022 гг. — 11,1% ($p=0,036$, критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса).

Субтип В до 2011 года встречался чаще, чем в группе образцов, полученных после 2018 года, — 10,7% и 6,0% случаев соответственно ($p<0,001$).

Остальные генетические моноварианты составляли менее 1% каждый и были представлены подтипами С, G и F1.

По результатам определения нуклеотидных последовательностей гена *pol* в 1104 и 833 образцах, полученных в 2006–2011 гг. и 2018–2022 гг.

Образцы с субтипом А6 были получены преимущественно от ВИЧ-положительных лиц, живущих с гетеросексуальным и парентеральным путем передачи (51,0% и 44,1% соответственно). У всех пациентов с вертикальным путем передачи ВИЧ обнаруживался только подтип А6 (22 чел., 2,6%).

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1, выявленных на территории Санкт-Петербурга

Таблица 1

Table 1

Distribution of HIV-1 genetic variants identified from St. Petersburg

Субтипы ВИЧ	2006–2011 гг. n=1104, абс. (%)	2018–2022 гг. n=833, абс. (%)	p-value
Субтип А6	957 (86,7%)	749 (89,9%)	0,036
Субтип В	118 (10,7%)	50 (6,0%)	<0,001
Субтип С	5 (0,5%)	2 (0,2%)	0,697
Субтип G	2 (0,2%)	3 (0,4%)	0,752
Субтип F1	4 (0,35%)	—	0,218
CRF, всего	18 (1,6%)	29 (3,5%)	0,014
CRF01_AE	—	2 (0,2%)	0,361
CRF02_AG	2 (0,2%)	6 (0,7%)	0,141
CRF03_AB	4 (0,4%)	2 (0,2%)	0,948
CRF06_crx	12 (1,0%)	4 (0,5%)	0,228
CRF63_02A6	—	15 (1,8%)	<0,001

соответственно, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1 с течением времени с 1,6% до 3,5% ($\chi^2=6,111$; $p=0,014$). Половина случаев (15/29 образцов) из числа CRF в коллекции (2018–2022 гг.) составил штамм CRF63_02A6. Такое лидерство, вероятно связано с миграцией населения из регионов Сибирского федерального округа в Северо-Западный федеральный округ и в Санкт-Петербург, в частности, где эта рекомбинантная форма широко распространена. Отсутствие варианта CRF63_02A6 до 2012 года подтверждает эту гипотезу.

Проанализированные подтипы ВИЧ из 833 образцов были стратифицированы по социально-демографическим и клиническим показателям пациентов: полу, возрасту, пути передачи, вероятной территории заражения (по федеральным округам согласно результатам эпидемиологического расследования), уровню РНК ВИЧ (на момент выделения НП), предположительной давности инфицирования ВИЧ (табл. 2).

Не обнаружено статистически значимых различий между больными, инфицированными различными субтипами ВИЧ, в зависимости от возраста и уровня РНК ВИЧ в сыворотке крови. Также независимо от субтипа вируса в половой структуре пациентов закономерно преобладали мужчины.

Субтип В более чем в половине случаев (56%) определен у пациентов, имевших гомосексуальные контакты, что подтверждает результаты другого нашего исследования, свидетельствующего, что в Санкт-Петербурге у 65,1% МСМ регистрировали также подтип В [51].

Среди больных, инфицированных CRF, в 41,4% случаев выявлен парентеральный и гетеросексуальный путь передачи, статистических различий по пути передачи в этой группе не обнаружено.

Установлена достоверно различающаяся длительность инфицирования больных субтипом А6 и вариантами CRF (9 и 3 года соответственно, $p=0,0001$). Такое различие безусловно связано с распространением CRF63_02A6 на территории РФ и Санкт-Петербурга относительно недавно.

Заключение. Филогенетический анализ позволяет не только идентифицировать подтиповую принадлежность ВИЧ, но и установить потенциальное географическое происхождение вируса, выявить кластеры передачи с учетом социально-демографических показателей больных ВИЧ-инфекцией. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг может быть использован для разработок и реализации программ противодействия распространению ВИЧ в популяции.

Наше исследование продемонстрировало, что доминирующим генетическим вариантом ВИЧ,

Таблица 2
Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-положительных пациентов в зависимости от подтипа ВИЧ-1, 2018–2022 гг.

Table 2
Clinical and epidemiological features of HIV patients depending on the HIV-1 subtype, 2018–2022

Показатели	Субтипы ВИЧ				
	итого	А6	В	другие	CRF
Количество образцов, абс. (%)	833 (100)	749 (89,9)	50 (6,0)	5 (0,6)	29 (3,5)
Ме РНК ВИЧ, Ig копий в мл (IQR)	4,1 (3,3–4,9)	4,0 (3,2–4,9)	4,2 (3,4–5,0)	4,3 (3,2–5,5)	4,4 (3,6–5,1)
Пол, абс. (%):					
мужчины	546 (65,5)	475 (63,4)	45 (90)	3 (60)	23 (79,3)
женщины	287 (34,5)	274 (36,6)	5 (10)	2 (40)	6 (20,7)
Возраст, абс. (%):					
<30	60 (7)	51 (7)	5 (10)	2 (40)	2 (7)
30–45	607 (73)	569 (76)	22 (44)	2 (40)	14 (48)
>45	166 (20)	129 (17)	23 (46)	1 (20)	13 (45)
Ме возраста, годы (IQR)	39 (35–43)	39 (35–44)	38 (33–43)	33 (26–67)	37 (34–45)
Срок инфицирования, Ме (IQR), годы	8 (3–13)	9 (4–14)	6 (3–11)	4 (2–10)	3 (1–8)
Путь передачи, абс. (%):					
ПИН	346 (41,5)	330 (44,1)	5 (10)	—	12 (41,4)
гетеро	414 (49,7)	382 (51)	17 (34)	2 (40)	12 (41,4)
МСМ	51 (6,1)	15 (2)	28 (56)	3 (60)	5 (17,2)
вертикальный	22 (2,6)	22 (2,9)	—	—	—
Регион по ФО, абс. (%):					
ДФО	3 (0,4)	2 (0,3)	—	—	—
ПФО	18 (2,2)	18 (2,4)	—	—	—
СЗФО	740 (88,8)	677 (90,4)	44 (88)	5 (100)*	13 (44,8)
СКФО	1 (0,1)	—	1 (2)	—	—
СФО	33 (4,0)	18 (2,4)	1 (2)	—	14 (48,3)
УФО	8 (1,0)	8 (1,1)	1 (2)	—	—
ЦФО	26 (3,1)	21 (2,8)	3 (6)	—	2 (6,9)
ЮФО	3 (0,4)	3 (0,4)	—	—	—

Примечание. * По данным эпидемиологического анамнеза один из двух пациентов с подтипом С был родом из Санкт-Петербурга, а другой из Республики Узбекистан.

Note. * According to the epidemiological history, one of the two patients with subtype C was from St. Petersburg, and the other was from the Republic of Uzbekistan.

циркулирующим на территории Санкт-Петербурга, как и 10 лет назад, остается суб-субтип А6, ведущим путем передачи которого являются гетеросексуальный и парентеральный. Доля новых случаев инфицирования не-А субтипом ВИЧ остается стабильной, с тенденцией к уменьшению. В то же

время следует отметить риски распространения «западноевропейского» суб-субтипа В за пределы группы МСМ.

Увеличение частоты встречаемости рекомбинантных форм ВИЧ-1, вероятно, связано с миграционными процессами населения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. NAIDS Global AIDS update 2023, <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
2. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med.* 2012. Mar.; Vol. 18, No. 3. P. 182–192. doi: 10.1016/j.molmed.2011.12.001. Epub 2012 Jan 11. PMID 22240486.
3. Ожмегова Е.Н., Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ: прежние и современные тенденции // *Вопросы вирусологии.* 2022. Vol. 67, No. 3. P. 193–205. [Ozhmegova E.N., Bobkova M.R. HIV drug resistance: past and current trends. *Virology issues*, 2022, Jul. 13; Vol. 67, No. 3, pp. 193–205 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0507-4088-113. PMID 35831962.
4. Yamaguchi J., Vallari A., McArthur C., Sthreshley L., Cloherty G.A., Berg M.G., Rodgers M.A. Brief Report: Complete Genome Sequence of CG-0018a-01 Establishes HIV-1 Subtype L // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2020; Mar. 1; Vol. 83, No. 3. P. 319–322. doi: 10.1097/QAI.0000000000002246. PMID 31693506; PMCID PMC7012332.

5. Gartner M.J., Roche M., Churchill M.J., Gorry P.R., Flynn J.K. Understanding the mechanisms driving the spread of subtype C HIV-1 // *EBioMedicine*. 2020. Mar.; Vol. 53. P. 102682. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102682. Epub 2020 Feb 27. PMID 32114391 Vol. PMID PMC7047180.
6. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Fleminger I., Kirtley S., Williams B., Gouws-Williams E., Ghys P.D. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation Characterisation. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2019. Feb; Vol. 19, No. 2. P. 143–155. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30647-9. Epub 2018 Nov 30.
7. Los Alamos Database. Available online: <http://www.hiv.lanl.gov/> (accessed on November 2023).
8. Tee K.K., Thomson M.M., Hemelaar J. Editorial: HIV-1 genetic diversity, volume II // *Front Microbiol.* 2022. Aug. 22; Vol. 13. P. 1007037. doi: 10.3389/fmicb.2022.1007037. PMID 36071960 Vol. PMID PMC9443081.
9. Désiré N., Cerutti L., Le Hingrat Q., Perrier M., Emler S., Calvez V., Descamps D., Marcelin A.G., Hué S., Visseaux B. Characterization update of HIV-1 M subtypes diversity and proposal for subtypes A and D sub-subtypes reclassification // *Retrovirology*. 2018. Dec. 22; Vol. 15, No. 1. P. 80. doi: 10.1186/s12977-018-0461-y. PMID 30577842 Vol. PMID PMC6303845.
10. Kirichenko A., Kireev D., Lopatukhin A., Murzakova A., Lapovok I., Saleeva D., Ladnaya N., Gadirova A., Ibrahimova S., Safarova A. et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in Eastern European and Central Asian countries // *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17. e0257731.
11. Hemelaar J., Elangovan R., Yun J., Dickson-Tetteh L., Kirtley S., Gouws-Williams E., Ghys P.D.; WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation. Global and regional epidemiology of HIV-1 recombinants in 1990–2015: a systematic review and global survey // *Lancet HIV*. 2020. Nov; Vol. 7, No. 11. P. e772-e781. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30252-6. PMID 33128904.
12. Vidal N., Bazepeo S.E., Mulanga C., Delaporte E., Peeters M. Genetic Characterization of Eight Full-Length HIV Type 1 Genomes from the Democratic Republic of Congo (DRC) Reveal a New Subsubtype, A5, in the A Radiation That Predominates in the Recombinant Structure of CRF26_A5U // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2009. Aug. P. 823–832. <http://doi.org/10.1089/aid.2008.0283>.
13. Da Silva M.R.K., Monteiro de Pina A.I.I., Maciera V.K., Morgado G.M., Lindenmeyer G.M. Genetic Characterization of a New HIV-1 Sub-Subtype A in Cabo Verde, Denominated A8. *Viruses* 2021. Vol. 13. P. 1093. <https://doi.org/10.3390/v13061093>.
14. Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // *AIDS Rev.* 2013. Oct-Dec; Vol. 15, No. 4. P. 204–212. PMID 24192601.
15. 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 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891144-49>.
16. Kirichenko A., Kireev D., Lapovok I., Shlykova A., Lopatukhin A., Pokrovskaya A., Bobkova M., Antonova A., Kuznetsova A., Ozhmegova E., Shtrek S., Sannikov A., Zaytseva N., Peksheva O., Piterskiy M., Semenov A., Turbina G., Filoniuk N., Shemshura A., Kulagin V., Kolpakov D., Suladze A., Kotova V., Balakhontseva L., Pokrovsky V., Akimkin V. HIV-1 Drug Resistance among Treatment-Naïve Patients in Russia: Analysis of the National Database, 2006–2022 // *Viruses*. 2023. Apr. 18; Vol. 15, No. 4. P. 991. doi: 10.3390/v15040991. PMID 37112971; PMID PMC10141655.
17. Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A., Carr J.K., Foley B., Funkhouser R.K., Gao F., Hahn B.H., Kalish M.L., Kuiken C., Learn G.H., Leitner T., McCutchan F., Osmanov S., Peeters M., Pieniazek D., Salminen M., Sharp P.M., Wolinsky S., Korber B. HIV-1 nomenclature proposal // *Science*. 2000. Apr 7; Vol. 288, No. 5463. P. 55–56. doi: 10.1126/science.288.5463.55d. PMID 10766634.
18. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Человек, 2014. 288 с. [Bobkova M.R. HIV drug resistance. Moscow: Human. 2014. 288 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-906131-42-3.
19. Los Alamos Database. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). Available online: <https://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/crfd/crfs.comp> (accessed on November 2023).
20. Kostaki E.G., Karamitros T., Bobkova M., Oikonomopoulou M., Magiorkinis G., Garcia F., Hatzakis A., Paraskevis D. Spatiotemporal Characteristics of the HIV-1 CRF02_AG/CRF63_02A1 Epidemic in Russia and Central Asia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2018. May; Vol. 34, No. 5. P. 415–420. doi: 10.1089/AID.2017.0233. Epub 2018 Apr 5. PMID 29455562.
21. Пасечник О.А., Блох А.И. Распространенность рекомбинантных форм ВИЧ-1 в регионах Российской Федерации и стран 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 meta-analysis. *HIV infection and immunosuppression*, 2018, Vol. 8, No. 2, pp. 127–138 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-127-138.
22. Виноградова Т.Н., Петрова В.Г., Бембеева Н.А., Пискарев И.Г. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2023 г.». Available online: <https://www.hiv-spb.ru/lsn/informacionnyie-byulleteni.html>.
23. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2022 г.» Available online: <http://www.hivrussia.info/dannye-po-vich-infektsii-v-rossii>.

24. Bbosa N., Kaleebu P., Ssemwanga B., Deogratiusa B. HIV subtype diversity worldwide // *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2019. Vol. 14, No. 3. P. 153–160. doi: 10.1097/COH.0000000000000534.
25. Российская база данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам. [The Russian database of HIV antiretroviral drug resistance]. Available online: <https://hivresist.ru/> (accessed on November 2023).
26. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам: методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. 58 с. [Surveillance of the spread of HIV strains resistant to antiretroviral drugs. Guidelines. Moscow: Federal center of hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2014, 58 p. (In Russ.)].
27. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией. Методические указания. М., 2016. <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293750/4293750661.pdf>. [Epidemiological supervision of HIV infection. Methodical instructions. MU 3.1.3342-16].
28. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ № 4 от 28.01.2021 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 „Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней” (с изменениями на 25 мая 2022 года)». Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated January 28, 2021 No. 4 «On approval of sanitary rules and norms SanPiN 3.3686-21 „Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases”». <https://docs.cntd.ru/document/573660140>.
29. Киреев Д.Е., Кириченко А.А., Лопатухин А.Э., Шлыкова А.В., Галкин Н.Ю., Савельев Е.В., Глазов М.Б., Покровский В.В., Акимкин В.Г. Российская база данных лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т. 100, № 2. С. 219–227. [Kireev D.E., Kirichenko A.A., Lopatukhin A.E., Shlykova A.V., Galkin N.Y., Saveler E.V., Glazov M.B., Pokrovsky V.V., Akimkin V.G. The Russian database of HIV antiretroviral drug resistance. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*, 2023, Vol. 100, No. 2, pp. 219–227 (In Russ.)]. doi: 10.36233/0372-9311-345.
30. Pineda-Peña A.C., Faria N.R., Imbrechts S., Libin P., Abecasis A.B., Deforche K., Gómez-López A., Camacho R.J., de Oliveira T., Vandamme A.M. Automated subtyping of HIV-1 genetic sequences for clinical and surveillance purposes: performance evaluation of the new REGA version 3 and seven other tools // *Infect. Genet. Evol.* 2013. Oct; Vol. 19. P. 337–348. doi: 10.1016/j.meegid.2013.04.032. Epub 2013 May 7. PMID 23660484.
31. Struck D., Lawyer G., Ternes A.M., Schmit J.C., Bercoff D.P. COMET: adaptive context-based modeling for ultrafast HIV-1 subtype identification // *Nucleic Acids Res.* 2014. Oct; Vol. 42, No. 18. P. e144. doi: 10.1093/nar/gku739. Epub 2014 Aug 12. PMID 25120265. PMCID PMC4191385.
32. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA 11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Molecular Biology and Evolution*. 2021. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>.
33. Вакуленко Ю.А., Лукашев А.Н., Девяткин А.А. Использование методов статистической филогенетики в вирусологии // *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11, No 1. С. 42–56 [Vakulenko Y.A., Lukashov A.N., Deviatkin A.A. The use of statistical phylogenetics in virology. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020. Vol. 11, No. 1. P. 42–56. doi: 10.15789/2220-7619-TUO-1519 (In Russ.)]
34. Saitou N., Nei M. The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees // *Molecular Biology and Evolution*. 1987. Vol. 4. P. 406–425.
35. Felsenstein J. Confidence limits on phylogenies: An approach using the bootstrap // *Evolution* 1985. Vol. 39. P. 783–791.
36. Zhou T., Xu K., Zhao F., Liu W., Li L., Hua Z., Zhou X. itol.toolkit accelerates working with (Interactive Tree of Life) by an automated generation of annotation files // *Bioinformatics*. 2023. Jun 1; Vol. 39, No. 6. P. btad339. doi: 10.1093/bioinformatics/btad339. PMID 37225402; PMCID PMC10243930.
37. Murzakova A., Kireev D., Baryshev P., Lopatukhin A., Serova E., Shemshura A., Saukhat S., Kolpakov D., Matuzkova A., Suladze A. et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 Subtype G in the Russian Federation // *Viruses*. 2019. Vol. 11. P. 348. URL: <https://doi.org/10.3390/v11040348>.
38. Howard T.M., Rasheed S. Genomic structure and nucleotide sequence analysis of a new HIV type 1 subtype A strain from Nigeria // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1996. Oct. 10; Vol. 12, No. 15. P. 1413–25. doi: 10.1089/aid.1996.12.1413. PMID 8893049.
39. Kurbanov F., Kondo M., Tanaka Y., Zalalieva M., Giasova G., Shima T., Jounai N., Yuldasheva N., Ruzibakiev R., Mizokami M., Imai M. Human immunodeficiency virus in Uzbekistan: epidemiological and genetic analyses // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2003. Sep; Vol. 19, No. 9. P. 731–738. doi: 10.1089/088922203769232520. PMID 14585203.
40. Sivay M.V., Totmenin A.V., Zyryanova D.P., Osipova I.P., Nalimova T.M., Gashnikova M.P., Ivlev V.V., Meshkov I.O., Chokmorova U.Z., Narmatova E., Motorov U., Akmatova Z., Asybalieva N., Bekbolotov A.A., Kadyrbekov U.K., Maksutov R.A., Gashnikova N.M. Characterization of HIV-1 Epidemic in Kyrgyzstan // *Front Microbiol.* 2021. Oct 15; Vol. 12. P. 753675. doi: 10.3389/fmicb.2021.753675. PMID 34721358; PMCID PMC8554114.
41. Lebedev A., Kuznetsova A., Kim K., Ozhmegova E., Antonova A., Kazennova E., Tumanov A., Mamatkulov A., Kazakova E., Ibadullaeva N., Brigida K., Musabaev E., Mustafaeva D., Rakhimova V., Bobkova M. Identifying HIV-1 Transmission Clusters in Uzbekistan through Analysis of Molecular Surveillance Data // *Viruses*. 2022. Jul. 29; Vol. 14, No. 8. P. 1675. doi: 10.3390/v14081675. PMID 36016298; PMCID PMC9413238.
42. Москалечик Ф.Ф., Лага В.Ю., Дельгадо Е., Вега И., Фернандес-Гарсия А., Перес-Альварес Л., Корнилаева Г.В., Пронин А.Ю., Жернов Ю.В., Томсон М.М., Бобкова М.П., 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. [Moskalyuk F.F., Laga V.Yu., Delgado E., Vega I., Fernandez-Garcia A., Perez-Alvarez L., Kornilaeva G.V., Pronin A.Yu., Zhernov Yu.V., Thompson M.M.,

- Bobkova M.R., Karamov E.V. The Rapid expansion of circulating recombinant form, CRF02_AG HIV-1 on the territory of Russia and adjacent countries. *Problems of Virology*, 2015, Vol. 60, No. 6, pp. 14–19 (In Russ.).
43. Liitsola K., Tashkinova I., Laukkanen T., Korovina G., Smolskaja T., Momot O., Mashkilleysen 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. Oct 1; Vol. 12, No. 14. P. 1907–1919. doi: 10.1097/00002030-199814000-00023. PMID 9792392.
44. 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. Nov. 20; Vol. 15, No. 17. P. 1577–1583. doi: 10.1089/088922299309874. PMID 10580409.
45. Lebedev A., Pasechnik O., Ozhmegova E., Antonova A., Blokh A., Grezina L., Sandyreva T., Dementeva N., Kazennova E., Bobkova M. Prevalence and spatiotemporal dynamics of HIV-1 Circulating Recombinant Form 03_AB (CRF03_AB) in the Former Soviet Union countries // *PLoS One*. 2020. Oct 23; Vol. 15, No. 10. P. e0241269. doi: 10.1371/journal.pone.0241269. Erratum in: *PLoS One*. 2021. Feb 19; Vol. 16, No. 2. P. e0247611. PMID 33095842; PMCID PMC7584246.
46. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia // *Arch. Virol*. 2012. Dec; Vol. 157, No. 12. P. 2335–2341. doi: 10.1007/s00705-012-1442-4. Epub 2012 Aug 19. PMID 22903393; PMCID PMC3506197.
47. 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.
48. Shcherbakova N.S., Shalamova L.A., Delgado E., Fernández-García A., Vega Y., Karpenko L.I., Ilyichev A.A., Sokolov Y.V., Shcherbakov D.N., Pérez-Álvarez L., Thomson M.M. Short communication: Molecular epidemiology, phylogeny, and phylodynamics of CRF63_02A1, a recently originated HIV-1 circulating recombinant form spreading in Siberia // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014. Sep; Vol. 30, No. 9. P. 912–919. doi: 10.1089/AID.2014.0075. Epub 2014 Aug. 14. PMID 25050828; PMCID PMC4151068.
49. Maksimenko L.V., Totmenin A.V., Gashnikova M.P., Astakhova E.M., Skudarnov S.E., Ostapova T.S., Yaschenko S.V., Meshkov I.O., Bocharov E.F., Maksyutov R.A., Gashnikova N.M. Genetic Diversity of HIV-1 in Krasnoyarsk Krai: Area with High Levels of HIV-1 Recombination in Russia // *Biomed. Res. Int*. 2020. Sep. 10; Vol. 2020. P. 9057541. doi: 10.1155/2020/9057541. PMID 32964045; PMCID PMC7501552.
50. Беляков Н.А., Розенталь В.В., Деметьева Н.Е., Виноградова Т.Н., Сизова Н.В. Моделирование и общие закономерности циркуляции суб-типов и рекомбинантных форм ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012. Т. 4, № 2. С. 7–18 [Belyakov N.A., Rosental V.V., Dementeva N.E., Vinogradova T.M., Sizova N.V. Mathematical modelling and general trends of circulation of HIV subtypes and recombinant forms. *HIV infection and immunosuppression*, 2012, Vol. 4, No. 2, pp. 7–18 (In Russ.)].
51. Siljic M., Cirkovic V., Jovanovic L., Antonova A., Lebedev A., Ozhmegova E., Kuznetsova A., Vinogradova T., Ermakov A., Monakhov N., Bobkova M., Stanojevic M. Reconstructing the Temporal Origin and the Transmission Dynamics of the HIV Subtype B Epidemic in St. Petersburg, Russia // *Viruses*. 2022. Dec. 9; Vol. 14, No. 12. P. 2748. doi: 10.3390/v14122748. PMID 36560752; PMCID PMC9783597.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 21.03.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Н. Э. Монахов, Д. А. Лиознов, Т. Н. Виноградова. Вклад в сбор данных — Н. Э. Монахов, А. И. Ермаков, Е. С. Обижаева. Вклад в анализ данных и выводы — Н. Э. Монахов, Д. А. Лиознов, А. И. Ермаков, Е. С. Обижаева. Вклад в подготовку рукописи — Н. Э. Монахов, Д. А. Лиознов, Т. Н. Виноградова.

Сведения об авторах:

Монахов Никита Эдуардович — аспирант федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий поликлиническим инфекционным отделением № 3, врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: kitt_898989@mail.ru; ORCID 0000-0001-8935-7863; SPIN 8724-9325;

Ермаков Алексей Игоревич — заведующий клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: ermakovspb@mail.ru; ORCID 0000-0003-3435-5881; SPIN 8921-7251;

Обижаева Елена Сергеевна — врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: el.obizhaeva@yandex.ru;

Виноградова Татьяна Николаевна — кандидат медицинских наук, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: vino75@mail.ru; ORCID 0000-0003-1995-4755; SPIN 5330-6400;

Лиознов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: dlioznov@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3643-7354; SPIN 3321-6532.