

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

УДК 616.981.21/.958.7:578.32

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-82-93>

### ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ БЕЛКА REV ВИЧ-1 СУБ-СУБТИПА А6 У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>А. И. Кузнецова\*, <sup>1</sup>К. В. Ким, <sup>1</sup>А. А. Антонова, <sup>1</sup>А. В. Лебедев, <sup>1</sup>Е. Н. Ожмегова, <sup>1</sup>А. С. Туманов, <sup>1</sup>Я. М. Мунчак,  
<sup>2</sup>Е. А. Орлова-Морозова, <sup>2</sup>А. Ю. Пронин, <sup>1</sup>А. Г. Прилипов, <sup>1</sup>Е. В. Казеннова

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

<sup>2</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Москва, Россия

**Цель.** Сравнение генетического разнообразия белка Rev ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), с различными стадиями заболевания.

**Материалы и методы.** Анализировались клинические образцы цельной крови, полученные от 227 ЛЖВ, ранее не получавших лечения, которые наблюдались в ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Проводили экстракцию провирусной ДНК, амплификацию области первого и второго экзона гена *rev* с последующим секвенированием продуктов амплификации. Генотипирование полученных последовательностей выполняли путем анализа второго экзона гена *rev*. Затем проводили сравнение консервативности и аминокислотных замен в последовательностях белка Rev у пациентов из различных групп.

**Результаты и их обсуждение.** 220 из 227 (96,9%) образцов содержали ВИЧ-1 суб-субтипа А6. У пациентов с IV стадией консервативность в белке Rev была меньше. Обнаружены две замены (L13I, S113P), которые встречались со статистически значимой разницей у ЛЖВ с разными стадиями ВИЧ-инфекции.

**Заключение.** Полученные результаты подтверждают гипотезу о корреляции между аминокислотной последовательностью белка Rev и течением ВИЧ-инфекции и обозначают необходимость дальнейших исследований этого вопроса.

**Ключевые слова:** белок Rev, ВИЧ-1, суб-субтип А6

\* Контакт: Кузнецова Анна Игоревна, [a-myznikova@list.ru](mailto:a-myznikova@list.ru)

### VARIABILITY OF REV PROTEIN IN HIV-1 SUB-SUBTYPE A6 IN PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF HIV INFECTION

<sup>1</sup>A. I. Kuznetsova\*, <sup>1</sup>K. V. Kim, <sup>1</sup>A. A. Antonova, <sup>1</sup>A. V. Lebedev, <sup>1</sup>E. N. Ozhmegova, <sup>1</sup>A. S. Tumanov, <sup>1</sup>Ya. M. Munchak,  
<sup>2</sup>E. A. Orlova-Morozova, <sup>2</sup>A. Yu. Pronin, <sup>1</sup>A. G. Prilipov, <sup>1</sup>E. V. Kazennova

<sup>1</sup>N. F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Moscow, Russia

**The aim of the study.** The comparison of genetic diversity of Rev protein in HIV-1 sub-subtype A6 in people living with HIV (PLHIV) with different stages of the disease.

**Materials and methods.** 227 whole blood clinical samples received from PLHIV who have not had previously treatment and observed in Moscow Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases were analyzed. The extraction of proviral DNA, the amplification of the first and the second *rev* exons with the followed sequencing was carried out. Subtyping was conducted by analyzing the *rev* second exon. Then the conservatism and amino acid substitutions in Rev sequences were compared in patients from different groups.

**Results and discussion.** 220/227 (96.9%) samples contained HIV-1 sub-subtype A6. In patients with IV stage of the disease the conservation in Rev was significantly lower. There were found two substitutions (L13I, S113P) with a statistically significant difference in occurrence in PLHIV with different stages of HIV infection.

**Conclusion.** The results obtained confirm the hypothesis of correlation between Rev structure and course of HIV infection and indicate the necessity for further research on this field.

**Keywords:** Rev protein, HIV-1, sub-subtype A6

\* Contact: Kuznetsova Anna Igorevna, a-myznikova@list.ru

© Кузнецова А.И. и соавт., 2024 г.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Кузнецова А.И., Ким К.В., Антонова А.А., Лебедев А.В., Ожмегова Е.Н., Туманов А.С., Мунчак Я.М., Орлова-Морозова Е.А., Пронин А.Ю., Прилипов А.Г., Казеннова Е.В. Вариабельность белка REV ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 3. С. 82–93, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-82-93>.

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

**For citation:** Kuznetsova A.I., Kim K.V., Antonova A.A., Lebedev A.V., Ozhmegova E.N., Tumanov A.S., Munchak Ya.M., Orlova-Morozova E.A., Pronin A.Yu., Prilipov A.G., Kazennova E.V. Variability of rev protein in HIV-1 sub-subtype A6 in patients with different stages of HIV infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2024. Vol. 16, No. 3. P. 82–93, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-82-93>.

**Введение.** В России на конец 2022 года по данным 61 Федеральной статистической формы наблюдения зарегистрировано 887 676 людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) [Федеральная статистическая форма № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции»]. При этом отмечается увеличение распространенности ВИЧ-инфекции и возраста ЛЖВ, что частично обусловлено широким применением современной антиретровирусной терапии, которая позволяет существенно продлить жизнь ВИЧ-инфицированным пациентам [1, 2].

При этом биологическое старение у ЛЖВ происходит быстрее, чем в общей популяции [3]. Вследствие этого развитие хронических заболеваний, связанных с возрастом, у ЛЖВ наблюдается чаще и раньше, чем в соответствующих возрастных группах здоровых людей [4]. Старение ЛЖВ приводит к возникновению проблем, связанных с полипрагмазией: появлению межлекарственных взаимодействий, увеличению частоты побочных эффектов и утяжелению бремени лечения [5]. Вместе с тем проведенные исследования показали взаимосвязь между приемом некоторых антиретровирусных препаратов и увеличением риска развития коморбидных, например, сердечно-сосудистых, заболеваний [6]. Таким образом, при ведении пациента врачу постоянно необходимо находить баланс между назначением лекарственных средств и их побочными эффектами.

Даже при успешной антиретровирусной терапии наблюдается сохранение остаточной репликации вируса в резервуарах, что приводит к хронической иммунной активации у ВИЧ-инфицированных пациентов [7]. Ранее проведенные исследования обозначили взаимосвязь неструктурных белков вируса и их особенностей с развитием воспаления, с течением ВИЧ-инфекции и с ускоренным развитием соматических заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов [8]. В предыдущей нашей работе мы проводили анализ особенностей неструктурного белка Tat ВИЧ-1 суб-субтипа А6 и показали, что функционально значимая замена С31S имела статистически достоверную разницу в частоте встречаемости у ЛЖВ с различными стадиями заболевания [9]. Настоящее исследование посвящено анализу особенностей другого неструктурного белка Rev ВИЧ-1 у различных групп ЛЖВ.

Rev — это неструктурный белок ВИЧ-1, основной функцией которого является ядерный экспорт некоторых форм вирусных РНК [8, 10]. В отсутствие белка Rev вирусной репликации не происходит [10]. Длина белка Rev варьирует у различных вирусных изолятов. Наиболее широко известен вариант белка, содержащий 116 аминокислот (АК), известны также варианты, имеющие длину 123 АК, некоторые содержат преждевременный стоп-кодон и продуцируют усеченный вариант белка, содержащий 107 АК [11]. Белок Rev кодиру-

ется двумя экзонами. Первый экзон кодирует фрагмент белка, содержащий с 1-й по 25-ю АК, второй экзон — с 27-й по 116/123 АК. Место соединения двух фрагментов располагается в области 26 АК [11]. Проведенные исследования показали, что в ходе развития инфекции у одного и того же пациента могут формироваться вирусы с различиями в структуре и уровне активности белка Rev. Роль регуляции активности Rev в патогенезе пока не ясна. Предполагают, что она может быть связана с механизмом адаптации вируса к меняющимся условиям окружающей среды. Вирусы с более низкой активностью Rev могут быть более приспособлены к средам с высоким иммунным давлением, когда иммунная защита хозяина серьезно не нарушена. А вирусы с высокой скоростью репликации могут быть более приспособлены к условиям, когда иммунный контроль менее эффективен [12].

Таким образом, дальнейшее изучение особенностей структуры белка Rev у пациентов на различных стадиях инфекции будет способствовать пониманию патогенеза ВИЧ-инфекции.

В настоящее время в России сохраняется доминирование варианта ВИЧ-1 суб-субтипа А6 [13, 14]. Проведенные ранее исследования областей генома, кодирующих другие вирусные белки, пока-

бенностей белка Rev в настоящем исследовании анализировались последовательности только ВИЧ-1 суб-субтипа А6.

**Цель.** Сравнение генетического разнообразия белка Rev ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у ЛЖВ с разными стадиями заболевания.

**Материалы и методы.** При проведении исследования анализировались клинические образцы цельной крови, полученные от 227 «наивных», ранее не получавших лечения, ВИЧ-инфицированных пациентов. Все пациенты наблюдались в ГКУЗ Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Образцы периферической крови забирались один раз в период с августа 2019 по июль 2020 г. в ходе реализации программы CARE проект (<https://www.careresearch.eu/>, доступ на 15 января 2024 г.). Весь полученный клинический материал использовали с информированного добровольного согласия пациентов на основании одобрения Комитета по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 16 от 08.02.2019). Пациенты, включенные в исследо-

Общая характеристика ВИЧ-1 инфицированных пациентов, классифицированных по стадиям ВИЧ-инфекции

Таблица 1

| General characteristics of HIV-1 infected patients classified by stage of HIV infection |                      |                     |                    |                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| Показатель                                                                              | 2 стадия             | 3 стадия            | 4 стадия           | Всего              |
| Количество, абс. (%)                                                                    | 41 (18,0)            | 83 (36,6)           | 103 (45,4)         | 227 (100,0)        |
| Возраст (медиана лет, диапазон)                                                         | 37,0 (19,0–62,0)     | 38,0 (20,0–73,0)    | 40,0 (24,0–64,0)   | 39,0 (19,0–73,0)   |
| Пол (абс., %)                                                                           |                      |                     |                    |                    |
| Мужчины                                                                                 | 25 (61,0)            | 48 (57,8)           | 68 (66,0)          | 141 (62,1)         |
| Женщины                                                                                 | 16 (39,0)            | 35 (42,2)           | 35 (44,0)          | 86 (37,9)          |
| Путь передачи (абс., %)                                                                 |                      |                     |                    |                    |
| ГТС                                                                                     | 24 (58,5)            | 55 (66,3)           | 67 (65,0)          | 146 (64,4)         |
| ПИН                                                                                     | 4 (9,8)              | 15 (18,1)           | 36 (35,0)          | 55 (24,2)          |
| МСМ                                                                                     | 13 (31,7)            | 10 (12,0)           | 0                  | 23 (10,1)          |
| Неизвестно                                                                              | 0                    | 3 (3,6)             | 0                  | 3 (1,3)            |
| Уровень CD4+Т клеток (медиана клеток/мм <sup>3</sup> , диапазон)                        | 548,0 (108,0–1062,0) | 379,0 (65,0–1658,0) | 181,0 (8,0–1062,0) | 341,0 (8,0–1658,0) |
| Вирусная нагрузка (медиана РНК копий/см <sup>3</sup> , диапазон)                        | 4,9 (3,1–6,8)        | 4,7 (3,3–6,2)       | 5,1 (3,3–6,4)      | 4,9 (3,1–6,8)      |

Примечание: ГТС — гетеросексуальные контакты; ПИН — потребители инъекционных наркотиков; МСМ — мужчины, практикующие секс с мужчинами.  
Note: ГТС — heterosexual contacts; ПИН — injecting drug users; МСМ — men who have sex with men.

жали наличие характерных особенностей у данного варианта вируса [9, 15, 16]. В связи с этим для исключения возможного влияния субтипových осо-

вание, находились на II, III и IV стадиях ВИЧ-инфекции согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ [17] (табл. 1).

Выделение геномной ДНК, включающей интегрированную провирусную ДНК, из клеток крови ВИЧ-инфицированных пациентов проводили методом высаливания [18]. Получение ПЦР-продуктов первого и второго экзона гена *rev* проводили при помощи двухстадийной ПЦР с последующим секвенированием. Для амплификации первого экзона гена *rev* сначала был проведен первый раунд ПЦР с использованием следующих внешних праймеров: TatRevF1 (5'-CAGAATTGGGTGCCAACA-TAGCAG-3') и Vpu1o (5'-GCCCAGACATTGTG-TACTTCTTTATC-3'). Затем фрагмент размером примерно 658 п.н., содержащий первый экзон гена *rev*, был амплифицирован с использованием внутренних праймеров TatRevf2\_v1 (5'-GTGCCAACA-TAGCAGAATAGGC-3') и Vpu2o (5'-GCATCTCTCCACACAGGTAC-3'). Для амплификации второго экзона гена *rev* сначала был проведен первый раунд ПЦР с использованием следующих внешних праймеров: T2R1p (5'-CCAG-CAGGAAAAGAAATGAACAAG -3') и T2R1o (5'-TGTCTGATTCTCCTAGGTAT-3'). Затем фрагмент размером примерно 593 п.н., содержащий второй экзон гена *rev*, был амплифицирован с использованием внутренних праймеров: T2R2p (5'-AGGCAG-GGATACTCACCC-3') и T2R2o (5'-ATAAC-ССТАТСТГТСССТТCAGCTAC-3'). Очищенные ПЦР-продукты секвенировали с использованием праймеров TatRevf2\_v1 и Vpu2o для первого экзона гена *rev*, праймеров T2R2p и T2R2o для второго экзона 2. Полученные таким образом последовательности собирали в общую последовательность и редактировали вручную в SeqMan II 6.1.

Первоначально субтипирование вариантов ВИЧ-1 в исследуемых образцах было выполнено при анализе нуклеотидных последовательностей второго экзона гена *rev* двумя методами: (1) анализом полученных последовательностей в программе COMET (<http://comet.retrovirology.lu/>, по состоянию на 15 сентября 2023 г.), которая использует контекстно-ориентированное моделирование для быстрого типирования вирусов ВИЧ-1; (2) в программе для идентификации рекомбинантных форм (RIP 3.0) с размером анализируемого окна 50 нуклеотидов, позволяющем детектировать рекомбинацию в коротких последовательностях (<700 нт) (<https://www.hiv.lanl.gov/content/последовательность/RIP/RIPexplain.html>, по состоянию на 15 сентября 2023 г.).

Для уточнения результатов первичного субтипирования был проведен филогенетический анализ.

Его осуществляли методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood, ML) с использованием программы IQ-TREE [19]. Источником эталонных последовательностей служила база данных Лос-Аламосской лаборатории, США [20]. Модель замещения нуклеотидов определяли при помощи программы jModelTest v.2.1.7 на основании информационного критерия Акаике (Akaike information criterion, AIC) [21]. Достоверность выведенных филогении оценивали с помощью бутстрэп-теста (bootstrap) и критерия приблизительного отношения правдоподобия Шимодаиры–Хасегавы (SH-aLRT) с 1000 послестартовых итераций. Кластеры с поддержкой SH-aLRT >0,9 считались достоверно установленными. Визуализацию и графическую обработку результатов филогенетического анализа осуществляли в программе iTOL [22].

В дальнейший анализ вошли только последовательности ВИЧ-1 суб-супертипа А6. Для каждого экзона на основе всех полученных последовательностей в программе Simple Consensus Maker ([lanl.gov](http://lanl.gov)) были сформированы консенсусные последовательности: отдельно для фрагмента белка Rev, кодируемого первым экзоном, и для фрагмента белка Rev, кодируемого вторым экзоном. При формировании консенсусных последовательностей были использованы аминокислотные последовательности.

В первой части исследования оценивалась консервативность последовательностей белка Rev у пациентов с различными стадиями заболевания. Для этого дополнительно для каждой группы последовательностей были сформированы консенсусные последовательности. Последовательности группировались в соответствии со стадией ВИЧ-инфекции пациента, от которого они были получены. Оценивался уровень консервативности аминокислот в каждой позиции в каждой группе, между группами и в соотношении с общим консенсусом. Для каждой позиции аминокислоты проводилось оценка консервативности по следующей шкале: 100%, 90–99%, 76–89%, 51–76%, ≤50%.

Затем с применением программного модуля Nonparametric Statistics из пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) оценивали статистически значимые различия в консервативности последовательностей белка Rev у пациентов с различными стадиями заболевания (точный двусторонний тест Фишера,  $p < 0,05$ ).

Во второй части исследования сравнивали генетическое разнообразие белка Rev у ЛЖВ с различ-

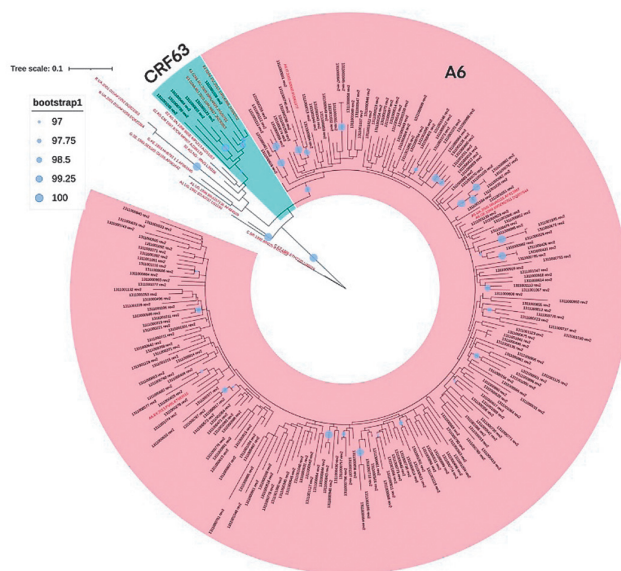
ными стадиями заболевания. Для этого с применением программы MEGA v.10.2.2. для каждого экзона отдельно в каждой группе пациентов выявлялись замены относительно ранее сформированных общих для всех групп консенсусных последовательностей для фрагмента белка Rev, кодируемого первым экзоном, и для фрагмента белка Rev, кодируемого вторым экзоном. После этого, с применением программного модуля Nonparametric Statistics из пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) выявлялись сайты со статистически достоверными различиями в частоте встречаемости у пациентов на различных стадиях заболевания ( $p < 0,05$  при использовании критерия  $\chi^2$ ).

Мы провели описательную статистику демографических и клинических характеристик ВИЧ-инфицированных пациентов, включенных в это исследование. Непрерывные и категориальные переменные представлены в виде медиан и межквартильных интервалов (МКИ), а также абсолютных величин и процентов (%) соответственно. Исходные характеристики анализировались с использованием U-критерия Манна–Уитни (некатегоричные переменные) и хи-квадрата Пирсона ( $\chi^2$ ) или точного критерия Фишера (категориальные переменные). Для анализа факторов, влияющих на вероятность обнаружения тех или иных мутаций, в зависимости от клинических и лабораторных характеристик пациентов, мы использовали модель многомерной логистической регрессии, результаты которой представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Для всех тестов  $p < 0,05$  считалось статистически значимым. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA v.10.0 (StatSoft, США).

**Результаты и их обсуждение.** Фрагмент белка Rev, кодируемый вторым экзоном, длиннее, чем фрагмент белка Rev, кодируемый первым экзоном. В связи с этим генотипирование полученных последовательностей осуществляли при помощи анализа второго экзона гена *rev*. Для всех пациентов, включенных в исследование (227), были получены последовательности *rev2*. Дополнительно для 35 пациентов со II стадией ВИЧ-инфекции, для 68 пациентов с III стадией и для 85 пациентов с IV стадией были получены *rev1* последовательности (всего 188). Все полученные в исследовании последовательности были депонированы в GenBank со следующими номерами: *rev1* (PP333651–PP333837) и *rev2* (PP759899–PP760085).

При проведении филогенетического анализа два образца (1311001068 и 1311001075) были исключены из филогенетического анализа в связи с качеством и длиной получаемой нуклеотидной последовательности (суммарное число гар-ов превышало 10% от длины всей последовательности).

Генетические варианты данных образцов оставались определенными при помощи онлайн-программ: COMET HIV-1 (<http://comet.retrovirology.lu/>, по состоянию на 15 сентября 2023 г.), BLAST [20] и Recombination Identification Program (<https://www.hiv.lanl.gov/content/последовательность/RIP/RIPexplain.html>, по состоянию на 15 сентября 2023 г.). По результатам анализа образец 1311001068 был генотипирован как суб-субтип A6, а образец 1311001075 — как рекомбинантная форма CRF02\_AG. По результатам филогенетического анализа 6 исследуемых образцов (2,7%, 6/225) были включены в кластер, образованный нуклеотидными последовательностями ВИЧ-1 рекомбинантной формы CRF63\_02A6. Остальные 219 образцов (97,3%, 219/225) вошли в кластер A6 ВИЧ-1, выявленного и получившего свое широкое распространение на территории России и стран бывшего Советского Союза в конце 90-х годов XX века (рис. 1).



**Рис. 1.** Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена *rev* (2 экзон) ВИЧ-1 ( $n=243$ , модель замещения нуклеотидов — TVM + I + G4)

**Fig. 1.** Phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of the *rev* gene (exon 2) of HIV-1 ( $n=243$ , nucleotide substitution model — TVM + I + G4)

Таким образом, 220/227 (96,9%) образцов были определены как ВИЧ-1 суб-субтипа A6, что согласуется с ранее полученными данными о широком

распространении варианта ВИЧ-1 суб-субтипа А6 в России в настоящее время и в Центральном Федеральном округе в частности [14].

Далее анализировали только последовательности суб-субтипа А6. Количество анализируемых последовательностей ВИЧ-1 суб-субтипа А6 при изучении вариабельности гена *rev*: *rev1* II стадия — 34, III стадия — 68 и IV стадия — 85 (всего 187), *rev2* II стадия — 39, III стадия — 80 и IV стадия — 101 (всего 220).

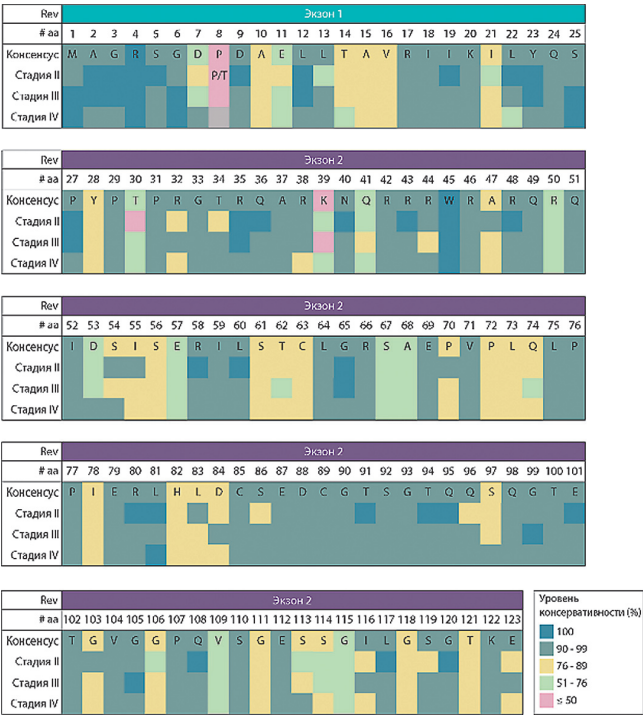
Общая консенсусная последовательность для фрагмента белка Rev, кодируемого первым экзоном, формировалась на основе 187 последовательности, и содержала 25 АК (с 1-й по 25 АК). Одна последовательность (1311001047), полученная от пациента с III стадией заболевания, содержала вставку глутаминовой кислоты, между 10 и 11 положением — 10–11insE. Три последовательности, полученные от пациентов с IV стадией заболевания также содержали вставки аминокислот между 10 и 11 положением: 1311000200 и 1311000766 — вставку 10–11insE, 1311001071 — вставку 10–11insA. При формировании консенсусной последовательности фрагмента белка Rev, кодируемого первым экзоном, вставки не учитывались.

Общая консенсусная последовательность для фрагмента белка Rev, кодируемого вторым экзоном, формировалась на основе 220 последовательностей и содержала 97 АК (с 27-й по 123-ю АК), так как все, кроме одной последовательности (1311000918), содержали вариант белка Rev длиной 123 АК. Эти результаты полностью согласуются с данными ранее проведенного исследования, где было показано, что белок Rev ВИЧ-1 суб-субтипа А6 преимущественно содержит 123 АК [23].

Две последовательности (1311000521 и 1311000781), полученные от пациентов со II стадией заболевания, и две последовательности (1311000014 и 1311000785), полученные от пациентов с III стадией заболевания, содержали вставку треонина между 34 и 35 аминокислотой — 34–35insT. При формировании консенсусной последовательности фрагмента белка Rev, кодируемого вторым экзоном, вставки также не учитывались. Кроме того, две последовательности от пациентов с III стадией заболевания содержали делеции: последовательность 1311000778 — делецию в 61 позиции, последовательность 1311000370 — делеции в позициях 91–97. А также четыре последовательности от пациентов с IV стадией содержали делеции: 1311001130 — делеции в положениях

65–71, 1311001068 — делеции в положениях 91–101, 1311001051 — делеции в положениях 96–103, 131100918 — делеции в положениях 98–103.

При сравнении консервативности белка Rev у пациентов с различными стадиями заболевания было показано, что консенсусные последовательности в каждой группе содержали преимущественно аминокислоты, аналогичные аминокислотам в общей консенсусной последовательности, однако с различной частотой выявления (рис. 2).



**Рис. 2.** Консервативность аминокислотных последовательностей белка Rev (экзон 1 — с 1 по 25 АК, экзон 2 — с 27 по 123 АК) в группах пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции. Аминокислоты в общем консенсусе обозначены однобуквенным кодом: А — аланин; С — цистеин; D — аспарагиновая кислота; E — глутаминовая кислота; F — фенилаланин; G — глицин; H — гистидин; I — изолейцин; K — лизин; L — лейцин; M — метионин; H — аспарагин; P — пролин; Q — глутамин; R — аргинин; S — серин; T — треонин; V — валин; W — триптофан; Y — тирозин

**Fig. 2.** Conserved amino acid sequences of Rev protein (exon 1 — 1 to 25 AA, exon 2 — 27 to 123 AA) in groups of patients with different stages of HIV infection. Amino acids in the general consensus are labelled with a single-letter code: A — alanine; C — cysteine; D — asparagic acid; E — glutamic acid; F — phenylalanine; G — glycine; H — histidine; I — isoleucine; K — lysine; L — leucine; M — methionine; H — asparagine; P — proline; Q — glutamine; R — arginine; S — serine; T — threonine; V — valine; W — tryptophan; Y — tyrosine

Оценка распределения консервативности позиций в белке Rev в группах ЛЖВ с различными стадиями заболевания выявила статистически значимые различия в частоте встречаемости позиций со 100% консервативностью между II и IV стадиями

и между III и IV стадиями (табл. 2). При этом у пациентов с IV стадией заболевания частота встречаемости позиций со 100% консервативностью в белке Rev была достоверно меньше. Эти результаты

ции выявлено 8 замен со статистически значимыми различиями (табл. 3).  
С учетом поправки по Бонферрони лишь одна замена, L13I, в фрагменте белка Rev, кодируемого

Таблица 2

Распределение консервативности позиций в белке Rev (1–25 АК — фрагмент, кодируемый первым экзоном, 27–123 АК — фрагмент, кодируемый вторым экзоном) в группах пациентов с различной стадией ВИЧ-инфекцией

Table 2

| Консервативность, % | Число сайтов, абс. |            |           | p-значение* |           |          |
|---------------------|--------------------|------------|-----------|-------------|-----------|----------|
|                     | II стадия          | III стадия | IV стадия | II vs III   | III vs IV | II vs IV |
| 100                 | 30                 | 15         | 7         | 0,0201      | 0,0001    | 0,0001   |
| 90–99               | 48                 | 64         | 71        | 0,0537      | 0,0047    | 0,0047   |
| 76–89               | 22                 | 23         | 29        | 1,0000      | 0,3449    | 0,3449   |
| 51–76               | 20                 | 18         | 13        | 0,8601      | 0,2612    | 0,4424   |
| ≤50                 | 2                  | 2          | 2         | 1,0000      | 1,0000    | 1,0000   |

Примечание: \* p — значение для разницы в показателе между группами (точный двусторонний тест Фишера с коррекцией множественного теста Бонферрони, p=0,0033).

Note: \* p-value for difference in score between groups (Fisher's test with Bonferroni multiple test correction, p=0.0033).

согласуются с данными о постепенном увеличении разнообразия неструктурных белков вируса с течением ВИЧ-инфекции [24] и частично подтверждают гипотезу об ослаблении действия селективного отбора иммунной системы на продвинутых стадиях

первым экзоном, встречалась достоверно чаще у пациентов со II стадией заболевания, чем у пациентов с IV стадией заболевания. Функциональная значимость этой замены в настоящее время неизвестна.

Таблица 3

Замены Rev1-A6 со статистически значимыми различиями в встречаемости в группах ВИЧ-1-инфицированных пациентов с разными стадиями заболевания\*

Table 3

| Rev1-A6 substitutions with statistically significant differences in occurrence in groups of HIV-1-infected patients with different stages of disease* |           |            |           |          |          |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|----------|---------------|
| Мутация                                                                                                                                               | II (n=34) | III (n=68) | IV (n=85) | p II–III | p III–IV | p II–IV       |
| D7E                                                                                                                                                   | 3         | 0          | 1         | 0,0129   | —        | 0,0365        |
| D7N                                                                                                                                                   | 5         | 7          | 2         | —        | 0,0381   | 0,0097        |
| P8T                                                                                                                                                   | 12        | 32         | 25        | —        | 0,0249   | —             |
| A10E                                                                                                                                                  | 11        | 20         | 12        | —        | 0,0208   | 0,0229        |
| E11A                                                                                                                                                  | 5         | 5          | 2         | —        | —        | 0,0097        |
| L13I                                                                                                                                                  | 4         | 0          | 0         | 0,0039   | —        | <b>0,0013</b> |
| T14R                                                                                                                                                  | 1         | 11         | 4         | —        | 0,0178   | —             |
| T14S                                                                                                                                                  | 2         | 1          | 0         | —        | —        | 0,0241        |

Примечание: \* p-значения даны для позиций с p<0,05; позиции с p≥0,05 отмечены знаком «—». Жирным шрифтом: значимые в тесте  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони p<0,002.

Note: \* p-values are given for positions with p<0.05; positions with p≥0.05 are marked with «—». In bold: significant in the  $\chi^2$  test with Bonferroni correction p<0.002.

заболевания, что может, в свою очередь, сказываться на структуре белка Rev [12].  
При сравнении генетического разнообразия Rev1-A6 у ЛЖВ с разными стадиями ВИЧ-инфек-

При сравнении генетического разнообразия Rev2-A6 у ЛЖВ с различными стадиями ВИЧ-инфекции выявлена 31 замена со статистически достоверными различиями (табл. 4).

Таблица 4  
Мутации Rev2-A6 со статистически достоверными различиями в встречаемости в группах ВИЧ-1-инфицированных пациентов с различными стадиями заболевания\*

Table 4  
Rev2-A6 mutations with statistically significant differences in occurrence in groups of HIV-1-infected patients with different stages of disease\*

| Мутация | II (n=39) | III (n=80) | IV (n=101) | p II–III | p III–IV | p II–IV       |
|---------|-----------|------------|------------|----------|----------|---------------|
| Y28P    | 2         | 1          | 0          | —        | —        | 0,0219        |
| T30K    | 6         | 3          | 6          | 0,0243   | —        | —             |
| T30S    | 2         | 4          | 0          | —        | 0,024    | 0,0219        |
| T30P    | 8         | 10         | 8          | —        | —        | 0,0358        |
| P31T    | 2         | 0          | 1          | 0,0411   | —        | —             |
| R32K    | 2         | 0          | 1          | 0,0411   | —        | —             |
| T34S    | 2         | 3          | 0          | —        | —        | 0,0219        |
| A37T    | 2         | 0          | 1          | 0,0411   | —        | —             |
| R38Q    | 0         | 0          | 5          | —        | 0,044    | —             |
| R50D    | 2         | 0          | 0          | 0,0411   | —        | 0,0219        |
| E57K    | 3         | 0          | 4          | 0,0120   | —        | —             |
| E57D    | 1         | 4          | 0          | —        | 0,024    | —             |
| S61D    | 3         | 0          | 1          | 0,0120   | —        | 0,0329        |
| E69K    | 3         | 0          | 0          | 0,0120   | —        | 0,0048        |
| Q74P    | 4         | 11         | 4          | —        | 0,018    | —             |
| P77S    | 2         | 0          | 0          | 0,0411   | —        | 0,0219        |
| S86N    | 3         | 2          | 1          | —        | —        | 0,0329        |
| E87K    | 3         | 0          | 0          | 0,0120   | —        | 0,0048        |
| D88G    | 2         | 1          | 0          | —        | —        | 0,0219        |
| S97P    | 9         | 15         | 5          | —        | 0,004    | 0,0014        |
| Q98P    | 1         | 4          | 0          | —        | 0,024    | —             |
| G106R   | 7         | 5          | 6          | 0,047    | —        | 0,0282        |
| P107S   | 2         | 0          | 2          | 0,0411   | —        | —             |
| S110F   | 2         | 4          | 0          | —        | 0,024    | 0,0219        |
| S113P   | 9         | 8          | 3          | —        | 0,0493   | <b>0,0001</b> |
| S114P   | 11        | 15         | 13         | —        | —        | 0,0309        |
| G115E   | 13        | 16         | 17         | —        | —        | 0,0329        |
| S119A   | 4         | 1          | 2          | 0,022    | —        | 0,0302        |
| S119P   | 3         | 3          | 1          | —        | —        | 0,0329        |
| T121I   | 2         | 5          | 0          | —        | 0,011    | 0,0219        |
| E123K   | 4         | 0          | 2          | 0,004    | —        | 0,0302        |

Примечание: \* р-значения даны для позиций с  $p < 0,05$ ; позиции с  $p \geq 0,05$  отмечены знаком «—». Жирным шрифтом: значимые в тесте  $\chi^2$  с поправкой Бонферрони  $p < 0,0005$ .

Note: \* p-values are given for positions with  $p < 0.05$ ; positions with  $p \geq 0.05$  are marked with «—». In bold: significant in the  $\chi^2$  test with Bonferroni correction  $p < 0.0005$ .

С учетом поправки по Бонферрони лишь одна замена, S113P, в фрагменте белка Rev, кодируемого вторым экзоном, встречалась достоверно чаще у пациентов со II стадией заболевания, чем у пациентов с IV стадией заболевания. Функциональная значимость этой замены также в настоящее время неизвестна.

Затем мы оценили возможное влияние клинко-демографических характеристик пациентов

на вероятность выявления S113P в выборке пациентов со всеми известными переменными ( $n=217$ ), такими как пол, возраст, путь заражения, стадия, значение CD4-клеток, вирусная нагрузка; пациенты с неизвестным путем инфицирования ( $n=3$ ) были исключены из анализа.

Общая характеристика пациентов, классифицированных по наличию (M+)/отсутствию (M-) мутации S113P на две когорты, представлена

в табл. 6. Как показано в табл. 6, когорта М+ (9,2%, n=20), по сравнению с когортой М- характеризовалась более высоким иммунным статусом (медиана 442,5 vs 328,5 CD4+ Т-клеток/мм<sup>3</sup>; p=0,039) и преобладанием лиц со II стадией ВИЧ-инфекции (45,0% vs 15,2%; p<0,001). Остальные показатели не демонстрировали значимых различий между сравниваемыми когортами (p>0,05 для всех; табл. 5).

можным в связи с отсутствием соответствующих данных. Вместе с тем ранее нами было показано, что в белке Tat именно функционально значимая аминокислотная замена достоверно чаще встречалась у пациентов со II стадией заболевания [9]. Также при исследовании вариабельности белка Vpr вариантов ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у пациентов с различными стадиями заболевания была определена аминокислотная замена, Р3А, которая досто-

Таблица 5

Общая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, классифицированных по наличию/отсутствию мутации S113P в белке Rev

Table 5

General characteristics of HIV-infected patients classified by the presence/absence of the S113P mutation in the Rev protein

| Показатель                                                  | Когорта       |               | p-значение* |
|-------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------|
|                                                             | М+(n=20)      | М-(n=197)     |             |
| Возраста (медиана лет, МКИ)                                 | 39,5 (14,5)   | 39,0 (12,0)   | 0,393       |
| Пол (n, %)                                                  |               |               | 0,479       |
| Мужчины                                                     | 14 (70,0)     | 120 (69,0)    |             |
| Женщины                                                     | 6 (30,0)      | 77 (31,0)     |             |
| Путь передачи (n, %)                                        |               |               | 0,116       |
| ПИН                                                         | 3 (15,0)      | 51 (25,9)     |             |
| ГТС                                                         | 13 (65,0)     | 131 (66,5)    |             |
| МСМ                                                         | 4 (20,0)      | 15 (7,6)      |             |
| Стадия заболевания (n, %)                                   |               |               | 0,001       |
| II                                                          | 9 (45,0)      | 30 (15,2)     |             |
| III                                                         | 8 (40,0)      | 69 (35,0)     |             |
| IV                                                          | 3 (15,0)      | 98 (49,8)     |             |
| Уровень CD4+Т клеток (медиана кл/мм <sup>3</sup> , МКИ)     | 442,5 (318,0) | 328,5 (321,0) | 0,039       |
| Вирусная нагрузка (медиана РНК копий/см <sup>3</sup> , МКИ) | 4,9 (0,8)     | 4,9 (0,9)     | 0,666       |

Примечание: \* р-значение для разницы между когортами; МКИ — межквартильный интервал; ПИН — потребители инъекционных наркотиков; ГТС — гетеросексуальные контакты; МСМ — мужчины, практикующие секс с мужчинами.  
Note: \* p-value for difference between cohorts; IQR (МКИ) — interquartile range; IDU (ПИН) — injection drug users; HST (ГТС) — heterosexual contacts; MSM (МСМ) — men who have sex with men.

Многофакторный анализ показал, что пациенты с более ранними стадиями ВИЧ-инфекции имели более высокие шансы обнаружения мутации S113P. В частности, шанс встретить такую мутацию среди пациентов со II стадией ВИЧ-инфекции составил 8,59 [95% ДИ: 1,17–62,94] по сравнению с пациентами с IV стадией заболевания. Значимой связи между возрастом, полом, путем инфицирования, иммунным статусом и вирусной нагрузкой и наличием у пациентов мутации S113P обнаружено не было (табл. 6).  
Поскольку мутация L13I выявлялась только у пациентов со II стадией ВИЧ-инфекции, оценка ассоциаций между клинико-демографическими характеристиками пациента и частотой выявления этой мутации не проводилась.  
В настоящее время оценить значимость замен L13I и S113P в белке Rev не представляется воз-

можно чаще встречалась у пациентов со второй стадией заболевания [25], при этом аналогичное исследование на вариантах ВИЧ-1 субтипа В показало, что замена в этом же положении аминокислоты, Р3S, также достоверно чаще встречалась у пациентов с более ранними стадиями заболевания [26]. Вышеуказанное позволяет предположить возможную значимость замен L13I и S113P в белке Rev. В дальнейшем изучение вариабельности неструктурных белков Vif, Vpr и Nef у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции также представляется интересным направлением для исследований. Кроме того, необходимо дополнительное проведение оценки вариабельности неструктурных белков у одних и тех же пациентов с течением заболевания для исключения возможной ошибки, связанной со сменой циркулирующих вариантов вируса в популяции с течением времени.

Таблица 6

Многофакторный анализ клинико-демографических характеристик ВИЧ-инфицированных пациентов с/без мутации S113P в белке Rev

Table 6

Multivariate analysis of clinical and demographic characteristics of HIV-infected patients with/without the S113P mutation in the Rev protein

| Переменная                            | ОШ (95% ДИ)       | p-значение |
|---------------------------------------|-------------------|------------|
| Возраст (в годах)                     | 2,62 (0,17–40,03) | 0,486      |
| Пол:                                  |                   |            |
| Мужчины                               | 1                 |            |
| Женщины                               | 1,52 (0,51–4,56)  | 0,448      |
| Путь передачи                         |                   |            |
| ПИН                                   | 1                 |            |
| ГТС                                   | 1,57 (0,39–6,29)  | 0,520      |
| МСМ                                   | 1,75 (0,17–18,06) | 0,634      |
| Иммунный статус (CD4+ клетки, кл/мкл) |                   |            |
| Низкий (<350)                         | 1                 |            |
| Средний (350–500)                     | 1,01 (0,24–4,23)  | 0,983      |
| Высокий (>500)                        | 1,09 (0,26–4,59)  | 0,903      |
| Вирусная нагрузка (РНК копии/мл)      |                   |            |
| >100 000                              | 1                 |            |
| 10 000–100 000                        | 0,50 (0,17–1,49)  | 0,211      |
| <10 000                               | 1,15 (0,20–6,51)  | 0,875      |
| Стадия заболевания                    |                   |            |
| IV                                    | 1                 |            |
| III                                   | 4,09 (0,91–18,42) | 0,065      |
| II                                    | 8,59 (1,17–62,94) | 0,032      |

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ПИН — потребители инъекционных наркотиков; ГТС — гетеросексуальные контакты; МСМ — мужчины, практикующие секс с мужчинами.

Note: OR (ОШ) — odds ratio; CI (ДИ) — confidence interval; IDU (ПИН) — injection drug users; HST (ГТС) — heterosexual contacts; MSM (MCM) — men who have sex with men.

**Закключение.** Результаты проведенной работы показали, что у пациентов с продвинутой стадией заболевания частота встречаемость позиций со 100% консервативностью была достоверно меньше и позволили идентифицировать две замены (L13I, S113P) в белке Rev, которые встречались со статистически достоверной разницей у ЛЖВ с разными стадиями ВИЧ-инфекции. Необходимы дальнейшие исследования для прояснения возможной функциональной значимости этих мутаций. Ограничением данного исследования был анализ различных пациентов с разными стадиями заболевания. Полученные данные требуют под-

тверждения при оценке этих аминокислотных замен в белке Rev у одних и тех же пациентов с разными стадиями ВИЧ-инфекции. Проведенное исследование актуализирует тему влияния особенностей неструктурных белков ВИЧ-1 на течение ВИЧ-инфекции. Полученные результаты способствуют лучшему пониманию этой проблемы и открывают направления дальнейших исследований в этой области.

\*\*\*

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ogarkova D., Antonova A., Kuznetsova A., Adgamov R., Pochtovy A., Kleimenov D., Tsyganova E., Gushchin V., Gintsburg A., Mazus A. Current Trends of HIV Infection in the Russian Federation // *Viruses*. 2023. Vol. 15. P. 2156. <https://doi.org/10.3390/v15112156>.  
2. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies // *Lancet HIV*. 2017. Vol. 4 (8). e349–56. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(17\)30066-8](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(17)30066-8).

3. Toljić B., Milašin J., De Luka S.R., Dragović G., Jevtović D., Maslač A., Ristić-Djurović J.L., Trbovich A.M. HIV-Infected Patients as a Model of Aging // *Microbiol Spectr.* 2023. Vol. 11 (3). e0053223. doi: 10.1128/spectrum.00532-23.
4. Nanditha N.G.A., Paiero A., Tafessu H.M., St-Jean M., McLinden T., Justice A.C., Kopec J., Montaner J.S.G., Hogg R.S., Lima V.D. Excess burden of age-associated comorbidities among people living with HIV in British Columbia, Canada: a population-based cohort study // *BMJ Open.* 2021. Vol. 11 (1). e041734. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041734.
5. Sarma P., Cassidy R., Corlett S., Katusiime B. Ageing with HIV: Medicine Optimisation Challenges and Support Needs for Older People Living with HIV: A Systematic Review // *Drugs Aging.* 2023. Vol. 40 (3). P. 179–240. doi: 10.1007/s40266-022-01003-3.
6. Webel A.R., Schexnayder J., Cioe P.A., Zuñiga J.A. A Review of Chronic Comorbidities in Adults Living With HIV: State of the Science // *J. Assoc Nurses AIDS Care.* 2021. Vol. 32 (3). P. 322–346. doi: 10.1097/JNC.0000000000000240.
7. Elsheikh M.M., Tang Y., Li D., Jiang G. Deep latency: A new insight into a functional HIV cure // *EBioMedicine.* 2019. Vol. 45. P. 624–629. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.020.
8. Кузнецова А.И. Роль полиморфизма ВИЧ-1 в патогенезе // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2023. Т. 15 (3). С. 26–37. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-3-26-37> [Kuznetsova A.I. The role of HIV-1 polymorphism in the pathogenesis of the disease. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2023, Vol. 15 (3), pp. 26–37 (In Russ.)].
9. Kuznetsova A., Kim K., Tumanov A., Munchak I., Antonova A., Lebedev A., Ozhmegova E., Orlova-Morozova E., Drobyshevskaya E., Pronin A., Prilipov A. and Kazennova E. Features of Tat Protein in HIV-1 Sub-Subtype A6 Variants Circulating in the Moscow Region, Russia // *Viruses.* 2023. Vol. 15. P. 2212. <https://doi.org/10.3390/v15112212>.
10. Truman C.T.S., Järvelin A., Davis I., Castello A. HIV Rev-visited // *Open Biol.* 2020. Vol. 10. P. 200320. <https://doi.org/10.1098/rsob.200320>.
11. Jayaraman B., Fernandes J.D., Yang S., Smith C., Frankel A.D. Highly Mutable Linker Regions Regulate HIV-1 Rev Function and Stability // *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. P. 5139. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41582-7>.
12. Jackson P.E., Tebit D.M., Rekosh D., Hammariskjold M.L. Rev-RRE Functional Activity Differs Substantially Among Primary HIV-1 Isolates // *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016. Vol. 32 (9). P. 923–934. doi: 10.1089/AID.2016.0047.
13. 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. Vol. 15. P. 991. <https://doi.org/10.3390/v15040991>.
14. Antonova A., Kazennova E., Lebedev A., Ozhmegova E., Kuznetsova A., Tumanov A., Bobkova M. Recombinant Forms of HIV-1 in the Last Decade of the Epidemic in the Russian Federation // *Viruses.* 2023. Vol. 15. P. 2312. <https://doi.org/10.3390/v15122312>.
15. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лара В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Естественные полиморфизмы гена pol варианта ВИЧ 1 IDU A // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2012. Т. 4 (4). С. 44–51. [Kazennova E.V., Lapovok I.A., Laga V.Y., Vasiliev A.V., Bobkova M.R. Natural polymorphisms of the HIV pol variant gene 1 IDU A. *HIV Infection and Immunosuppression.* 2012, Vol. 4 (4), pp. 44–51 (In Russ.)].
16. Kirichenko A., Lapovok I., Baryshev P., van de Vijver D.A.M.C., van Kampen J.J.A., Boucher C.A.B., Paraskevis D., Kireev D. Genetic features of HIV-1 integrase sub-subtype A6 predominant in Russia and predicted susceptibility to INSTIs // *Viruses.* 2020. Vol. 12 (8). P. 838. <https://doi.org/10.3390/v12080838>.
17. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых; 2020. Доступно: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1).
18. 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 (3). P. 1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1>.
19. Nguyen L.T., Schmidt H.A., von Haeseler A., Minh B.Q. IQ-TREE: a fast and effective stochastic algorithm for estimating maximum-likelihood phylogenies // *Mol. Biol. Evol.* 2015. Vol. 32 (1). P. 268–274. doi: 10.1093/molbev/msu300.
20. HIV Databases. 2022. URL: <https://www.hiv.lanl.gov> (дата обращения: 16.01.2024).
21. Darriba D., Taboada G.L., Doallo R., Posada D. jModelTest 2: more models, new heuristics and parallel computing // *Nat. Methods.* 2012. Vol. 9 (8). P. 772. doi: 10.1038/nmeth.2109
22. Letunic I., Bork P. Interactive Tree Of Life (iTOL) v5: an online tool for phylogenetic tree display and annotation // *Nucleic Acids Res.* 2021. Vol. 49 (W1): W293–W296. doi: 10.1093/nar/gkab301.
23. Lebedev A., Kim K., Ozhmegova E., Antonova A., Kazennova E., Tumanov A., Kuznetsova A. Rev Protein Diversity in HIV-1 Group M Clades // *Viruses.* 2024. Vol. 16. P. 759. <https://doi.org/10.3390/v16050759>.
24. Rossenkhani R., Novitsky V., Sebunya T.K., Musonda R., Gashe B.A. et al. Viral Diversity and Diversification of Major Non-Structural Genes vif, vpr, vpu, tat exon 1 and rev exon 1 during Primary HIV-1 Subtype C Infection // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7 (5). e35491. doi: 10.1371/journal.pone.0035491.

25. Антонова А.А., Лебедев А.В., Казеннова Е.В., Ким К.В., Ожмегова Е.Н., Туманов А.С., Мунчак Я.М., Орлова-Морозова Е.А., Пронин А.Ю., Прилипов А.Г., Кузнецова А.И. Вариабельность белка VPU ВИЧ-1 суб-субтипа А6 у пациентов с различными стадиями ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 2. С. 40–50. [Antonova A.A., Lebedev A.V., Kazennova E.V., Kim K.V., Ozhmegova E.N., Tumanov A.S., Munchak Ya.M., Orlova-Morozova E.A., Pronin A.Yu., Prilipov A.G., Kuznetsova A.I. Variability of VPU protein in HIV-1 sub-subtype A6 in patients with different stages of HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2024, Vol. 16 (2), pp. 40–50 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-2-40-50>.
26. Gondim M.V., da Silva J.X., Prosdociimi F., Leonardecz-Neto E., Franco O.L., Argañaraz E.R. Evidences for viral strain selection in late stages of HIV infection: an analysis of Vpu alleles // *Protein J*. 2012. Vol. 31 (2). P. 184–193. doi: 10.1007/s10930-011-9389-y.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 14.03.2024 г.

**Авторство:** вклад в концепцию и план исследования — А. И. Кузнецова, Е. В. Казеннова. Вклад в сбор данных — А. Ю. Пронин, Е. А. Орлова-Морозова. Вклад в анализ данных и выводы — К. В. Ким, А. В. Лебедев, Е. Н. Ожмегова, А. С. Туманов, Я. М. Мунчак, А. И. Кузнецова, А. В. Лебедев, А. А. Антонова, А. Г. Прилипов. Вклад в подготовку рукописи — А. В. Лебедев, А. И. Кузнецова, А. А. Антонова, Е. В. Казеннова.

#### Сведения об авторах:

**Кузнецова Анна Игоревна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией 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;

**Ким Кристина Вячеславовна** — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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;

**Антонова Анастасия Александровна** — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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;

**Лебедев Алексей Владимирович** — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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;

**Ожмегова Екатерина Никитична** — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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;

**Туманов Александр Сергеевич** — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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;

**Мунчак Яна Михайловна** — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: yana\_munchak@mail.ru; ORCID 0000–0002–4792–8928;

**Орлова-Морозова Елена Александровна** — кандидат медицинских наук, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Государственного казенного учреждения здравоохранения Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 8; ORCID 0000–0003–2495–6501;

**Пронин Александр Юрьевич** — кандидат медицинских наук, главный врач Государственного казенного учреждения здравоохранения Московской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»; 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, к. 8; ORCID 0000–0001–9268–4929;

**Прилипов Алексей Геннадьевич** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной генетики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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\_prilipov@mail.ru; ORCID 0000–0001–8755–1419;

**Казеннова Елена Валерьевна** — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «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.