

УДК 615.015.8:616.98

## АНАЛИЗ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<sup>1</sup>Е.В.Казеннова, <sup>1</sup>И.А.Лаповок, <sup>1</sup>А.В.Лебедев, <sup>1</sup>В.Ю.Лага, <sup>1</sup>Н.В.Глущенко, <sup>2</sup>С.Я.Зверев, <sup>2</sup>Ю.И.Нистратова, <sup>3</sup>Н.Н.Зайцева, <sup>3</sup>О.В.Парфенова, <sup>4</sup>В.В.Герасимов, <sup>4</sup>В.А.Шошокин, <sup>1</sup>М.Р.Бобкова

<sup>1</sup>Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия,

<sup>2</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия,

<sup>3</sup>ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, Нижний Новгород, Россия,

<sup>4</sup>Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Россия

## ANALYSIS OF HIV DRUGS RESISTANCE IN PRIVOLZHSKIY FEDERAL DISTRICT OF THE RUSSIAN FEDERATION

<sup>1</sup>Ye.V.Kazennova, <sup>1</sup>I.A.Lapovok, <sup>1</sup>A.V.Lebedev, <sup>1</sup>V.J.Laga, <sup>1</sup>N.V.Glushchenko, <sup>2</sup>S.Ya.Zverev, <sup>2</sup>Yu.I.Nistratova, <sup>3</sup>N.N.Zaytseva, <sup>3</sup>O.V.Parfenova, <sup>4</sup>V.V.Gerasimov, <sup>4</sup>V.A.Shoshokin, <sup>1</sup>M.R.Bobkova

<sup>1</sup>Ivanovsky institute of virology FSBI «N.F. Gamaleya FRCEM» of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, Perm, Russia

<sup>3</sup>Federal Budget Institution of Science «Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N.Blokhina» (Rospotrebnadzor), Volga Federal Center for the Prevention and Control of AIDS, Russia

<sup>4</sup>The Republic Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, MoHRT, Kazan, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Проведен анализ 236 нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol* вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Приволжского федерального округа (гг. Пермь, Казань, Нижний Новгород). Показано, что в регионе доминируют варианты ВИЧ подтипа A1 (95,2%), кроме того, выявлены варианты ВИЧ подтипов и рекомбинантных форм B (2%), CRF03\_AB (1,2%), и, в единичных случаях, — C, G, CRF02\_AG. Филогенетический анализ подтвердил, что все вирусы подтипа A1 относятся к варианту IDU-A, а вирусы других подтипов образуют общие ветви с родственными штаммами. Лишь у 47,5% пациентов, получающих АРТ, с вирусологической неэффективностью лечения выявлены мутации ЛУ. Отсутствие мутаций ЛУ у 52,5% пациентов, находящихся на АРТ, с высокой ВН может свидетельствовать о низкой приверженности лечению данных лиц.

**Ключевые слова:** ВИЧ-1, генотипирование, мутации лекарственной устойчивости, филогенетический анализ.

The nucleotide sequences of 236 the *pol* gene fragments of HIV-1 variants circulating in the territory of the Volga Federal District (Perm, Kazan, Nizhny Novgorod) were analyzed. It was shown that HIV subtype A1 variants dominate (95,2%) in this region. In addition, HIV variants of subtype B (2%), CRF03\_AB (1,2%), and in rare cases — subtypes C, G, CRF02\_AG were also revealed. Phylogenetic analysis found that the HIV subtype A1 variants relates to the IDU-A variant, and other viruses form a common branch with the related strains. Only in 47,5% of patients receiving ART, with virological failure drug resistance mutations were identified. The absence of drug resistance mutations at 52,5% patients on ART with high viral load may indicate poor adherence to treatment of these persons.

**Key words:** HIV-1, genotyping, drug resistance mutations, phylogenetic analysis.

**Введение.** Одним из важнейших достижений в борьбе с прогрессией ВИЧ-инфекции и СПИДа явилось создание эффективных средств лечения заболевания. Основной целью антиретровирусной терапии (АРТ) является подавление репликации ВИЧ в течение как можно более длительного

срока. Комбинированная АРТ заключается в одновременном применении нескольких ингибиторов ферментов, обеспечивающих размножение ВИЧ. Одним из основных показателей эффективности лечения служит анализ вирусной нагрузки (ВН), которая в случае успеха терапии становится

неопределяемой, то есть снижается ниже порога определения тест-системы (<20–50 копий РНК/мл). Сохранение недетектируемого уровня ВН в плазме предупреждает прогрессию заболевания к стадии СПИДа, минимизирует риск дальнейшего распространения инфекции, снижает вероятность возникновения лекарственно-устойчивых вариантов вируса. При соблюдении режима приема препаратов терапия в большинстве случаев оказывается успешной.

Тем не менее, не всегда АРТ останавливает или практически подавляет репликацию ВИЧ. Одной из наиболее распространенных причин недостаточной эффективности лечения, приводящей к повышению ВН, является возникновение и накопление мутаций лекарственной устойчивости (ЛУ) к антиретровирусным средствам в составе участков генома, кодирующих ферменты вируса, которые являются мишенями для лекарств, и в первую очередь гена *pol*. Выявление так называемого «вирусологического неуспеха» на фоне приема препарата служит основанием для проведения генетического анализа ВИЧ с целью поиска мутаций ЛУ, свидетельствующих о присутствии в крови пациента лекарственно-устойчивых штаммов ВИЧ.

В дальнейшем лекарственно-устойчивые штаммы ВИЧ могут распространяться всеми доступными вирусом путями, в частности, в результате половых контактов, при совместном употреблении психоактивных препаратов внутривенно, при перинатальной передаче от матери к ребенку. Как правило, это происходит при условии высокой ВН у зараженного донора вируса.

Таким образом, устойчивость ВИЧ может быть приобретенной, если мутации ЛУ возникают в результате селекции под действием препаратов АРТ, и передающейся, если происходит заражение неинфицированного человека лекарственно-устойчивым штаммом ВИЧ [1].

На территории Российской Федерации комбинированные схемы АРТ начали применять с 1997 года, однако общедоступной на всей территории страны она стала с 2006 г., когда стал реализовываться приоритетный национальный проект «Здоровье» [2]. На сегодняшний день в России разрешено к применению 25 антиретровирусных препаратов, 21 из которых — ингибиторы протеазы (ПР) и обратной транскриптазы (ОТ) [3]. В практике клинко-диагностических лабораторий (КДЛ) в России для выявления мутаций ЛУ, ассоциированных со снижением или потерей чувстви-

тельности к лекарственному средству, в области гена *pol*, кодирующей ПР и ОТ, применяют системы для генотипирования ВИЧ ViroSeq (Abbott, США), Trugene (Siemens HealthCare, Германия), АмплиСенс HIV-Resist-Seq (ФБГУ ЦНИИЭ, Россия). Кроме того, для научных исследований вне клиники в тех же целях применяют *in-house* системы. В России более 35 организаций, занимающихся лечением ВИЧ-инфекции или проводящих научные исследования, имеют необходимые диагностические тест-системы для генотипирования ВИЧ, расходные материалы и оборудование, что позволяет выявлять мутации ЛУ «при неэффективности или потере эффективности проводимой АРТ, а также в случае заражения изначально резистентным вирусом к применяемым препаратам» [4]. Полученные в результате применения тест-систем нуклеотидные последовательности области гена *pol*, кодирующие вирусные ферменты ПР и ОТ, используют:

- для научно обоснованного назначения и замены схем терапии ВИЧ-инфекции;
- для определения подтипа ВИЧ;
- для филогенетического анализа в целях эпидемиологического расследования;
- для выявления мутаций ЛУ среди ВИЧ-инфицированных лиц до начала терапии.

В соответствии с практикой, принятой в России, после получения и анализа нуклеотидной последовательности фрагмента гена *pol*, кодирующего ферменты ПР и ОТ, с применением любой из систем для генотипирования рекомендуется провести контроль качества полученных результатов с использованием референс-программы HIVdb Program: Sequence Analysis, представленной на сайте лабораторией Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu/pages/algs/HIVdb.html>). Только после такой проверки и, в случае необходимости, корректировки последовательности, должен формироваться клинический отчет для врача-инфекциониста, который в дальнейшем используют для обоснованного назначения и замены схем терапии ВИЧ-инфекции [2].

Полученная нуклеотидная последовательность, кодирующая ПР и ОТ, размер которой варьирует в зависимости от используемой тест-системы (ViroSeq — 1302 пар нуклеотидов (п.н.), Trugene — 741 п.н., АмплиСенс HIV-Resist-Seq — 795 п.н.), может быть использована для определения подтипа анализируемого варианта вируса. Следует отметить, что, несмотря на разные размеры последовательно-

сти, все они включают «горячие» точки нуклеотидных замен, приводящих к устойчивости ВИЧ.

Для определения подтипа вариантов ВИЧ анализируемых образцов рекомендуется использовать программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3) (<http://dbpartners.stanford.edu>) и COMET HIV-1 (<http://comet.retrovirology.lu>) [5]. Однако бывают случаи, когда даже эти программы не дают однозначного ответа о подтипе ВИЧ. Тогда можно использовать метод филогенетического анализа, который позволяет установить принадлежность варианта ВИЧ к тому или иному подтипу, выявить родственные связи и происхождение исследуемого варианта. Для подобного анализа используют чаще всего пакет программ MEGA 5.0 (<http://megasoftware.net>). Кроме того, данный метод применяют и для эпидемиологических расследований [6]. В последние годы в региональных Центрах СПИД все чаще регистрируют случаи криминального заражения ВИЧ, требующие дополнительных исследований с целью выявления источника заражения. Для подобных расследований также используют метод филогенетического анализа [7].

Анализ нуклеотидных последовательностей от ВИЧ-инфицированных лиц, получающих АРТ, позволяет определять частоту встречаемости мутаций, ассоциированных со снижением чувствительности к лекарственному средству, как к отдельным препаратам, так и к разным классам препаратов (ИП — ингибиторы ПР, ННИОТ — нуклеотидные ингибиторы ОТ, НИОТ — нуклеотидные ингибиторы ОТ) как в рамках лечебного учреждения, так и по региону в целом. Для анализа мутаций ЛУ, возникающих на фоне терапии, также используют программу HIVdbProgram. В дальнейшем полученные данные могут учитываться при выборе новых схем терапии, а также при закупке лекарственных средств.

В связи с тем, что в России АРТ начали применять с 1997 года, а до этого применяли моно- и битерапию, можно предположить, что среди циркулирующих вариантов встречаются и мутантные штаммы, несущие мутации ЛУ. По мере увеличения числа ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ возможным становится рост и передающейся устойчивости. В последние годы все чаще регистрируются случаи первичного заражения устойчивыми вариантами ВИЧ, преимущественно в тех странах, где АРТ применяется уже давно [8, 9]. В связи с этим, во многих странах рекомендуется проводить генетический анализ

ВИЧ до начала лечения для выявления предсуществующих мутаций ЛУ с целью подбора максимально эффективной первой схемы терапии. В нашей стране генотипирование перед началом терапии проводится только после тщательно собранного анамнеза, когда установлен факт возможного заражения мутантным штаммом ВИЧ. Однако с ростом распространенности передающейся устойчивости ВИЧ, что связано с увеличением числа пациентов, получающих АРТ, возникает необходимость слежения за такой резистентностью. Условный критический показатель передающейся устойчивости в популяции составляет 10% [10] и если этот показатель увеличивается, то возникает необходимость в обязательном исследовании до назначения первой схемы терапии.

Для осуществления эпидемиологического надзора за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к АРВ препаратам, проводятся специальные исследования, подробно описанные в Методических рекомендациях МР 3.1.5.0075/1-13 [11]. Основными задачами надзора являются оценка уровня распространенности передающейся резистентности и анализ частоты встречаемости и характера мутаций к лекарственным препаратам среди людей, недавно инфицированных ВИЧ в субъектах Российской Федерации.

Для выявления передающихся мутаций ЛУ формируется целевая группа, в состав которой входят ВИЧ-инфицированные лица, не имеющие опыта получения АРВ препаратов, зараженные в течение последних 0,5–1,5 года. Такие условия при формировании группы для исследования определяются тем, что мутантные штаммы по своей репликативной способности существенно уступают «диким» вариантам ВИЧ, и уже, как правило, через 0,5–1,5 года, мутации ЛУ не всегда удается выявить стандартными методами популяционного секвенирования, требующими присутствия не менее чем 20% лекарственно-устойчивых вариантов в популяции ВИЧ пациента.

Последовательности, полученные в результате исследований по эпидемиологическому надзору за распространением мутантных штаммов ВИЧ, анализируют с применением программы CPR (Calibrated Population Resistance tool, <http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>), предназначенной для выявления мутаций, значимых для надзора за передаваемыми лекарственно-устойчивыми штаммами ВИЧ.

Сформировать группу недавно инфицированных пациентов не всегда представляется возможным,

так как идентифицировать таких пациентов можно только с помощью специальных диагностических тестов, которые не всегда бывают доступны. В связи с этим вместо этого нередко проводят исследования по мониторингу резистентности ВИЧ перед началом АРВ терапии для оценки распространенности резистентности у «наивных» пациентов независимо от давности заражения [11]. Полученные результаты по распространенности мутаций ЛУ будут несколько занижены по отношению к показателю передающейся устойчивости, поскольку с течением времени значительная часть мутантных штаммов перестает детектироваться; тем не менее, и эти данные дают ценную информацию о циркуляции мутантных штаммов в регионе.

Следует отметить, что указанные показатели в разных регионах страны будут различаться. Это связано с количеством ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих либо не получающих специфическую терапию, с давностью применения АРТ, с доступностью и бесперебойным обеспечением лекарствами, эффективностью профилактических мероприятий среди населения. В связи с этим, результаты, полученные в регионе, нельзя экстраполировать на страну в целом [8].

Таким образом, анализ полученных в результате применения тест-систем для генотипирования ВИЧ нуклеотидных последовательностей области гена *pol* позволяет получать разнообразную информацию о циркулирующих в регионе вариантах ВИЧ.

**Цель настоящего исследования** — показать возможность использования нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих ПР и ОТ, для анализа циркулирующих в регионе вариантов и резистентности ВИЧ на примере коллекции образцов от ВИЧ-инфицированных пациентов из городов Приволжского федерального округа (гг. Пермь, Казань, Нижний Новгород).

**Материалы и методы.** В исследовании была использована коллекция ДНК из МКПК (моноклеарные клетки периферической крови) и/или плазмы крови, собранная от 236 ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих на территории Приволжского Федерального округа (ПФО): из Перми (PRM) — 74 образца, из Казани (KZN) — 92 образца, из Нижнего Новгорода (NNG) — 70 образцов, с зарегистрированным в период с 1999 по 2013 гг. диагнозом «ВИЧ-инфекция». Забор крови и получение препаратов элементов крови осуществляли в 2011–2013 гг. На момент забора крови 139 пациентов находились на лечении антиретровирусными

(АРВ) препаратами, 97 пациентам АРТ никогда не назначалась.

Выявление факторов риска, возможных мест заражения, эпидемиологических связей с другими ВИЧ-инфицированными лицами проводили путем опроса пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза. Кроме того, регистрировали возраст, пол пациента, дату забора клинического материала, дату и регион постановки диагноза «ВИЧ-инфекция». Сведения о применении/неприменении пациентом АРВ-препаратов получали, руководствуясь записями в амбулаторных картах. Весь полученный клинический материал использовали с информированного согласия пациентов, на основании одобрения Локального комитета по этике на базе ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России на проведение научно-исследовательской работы.

Выделение геномной ДНК, содержащей провирусную ДНК, из клеток крови проводили с применением наборов QIAmp DNA Blood Mini Kit и прибора QIAcube (Qiagen, США) в соответствии с инструкциями производителя.

Генотипирование вариантов вируса проводили путем анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей ПР и ОТ, с использованием наборов ViroSeq (версия 2) (ViroSeq HIV-1 Genotyping System, Celera Diagnostics, США), Trugene (Siemens HealthCare, Германия), а также *in-house* системы [12]. Определение нуклеотидных последовательностей выполняли с использованием генетических анализаторов ABI Prism 3130 (Applied Biosystems, США) и Long Read Tower (Siemens, Германия).

Анализ мутаций ЛУ проводили с использованием коммерческого программного обеспечения ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software v2.8 OpenGene(r) 4.1 Software, а также программы HIVdb program.

Подтипы ВИЧ определяли с использованием референс-программы HIVdbProgram: Sequence Analysis, а также программ REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3), представленной на сайте Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), и COMET HIV-1 (<http://comet.retrovirology.lu/>).

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей проводили с использованием двухпараметрической модели Кимуры [13] в пакете программы MEGA v.6.06. (<http://megasoftware.net/>).

Анализ устойчивости ВИЧ у «наивных» пациентов проводили с использованием программы CPR (<http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>).

**Результаты и их обсуждение.** В ходе настоящего исследования были получены нуклеотидные последовательности области гена *pol* ВИЧ от 236 ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих на территории (ПФО). Пациенты были разделены по группам, исходя из основного фактора риска заражения ВИЧ: ПИН (потребители инъекционных наркотиков), лица, заразившиеся в результате гетеросексуальных контактов (гетеросекс), и лица, инфицированные при вертикальной передаче (от матери к ребенку). В группу «Другое» были отнесены пациенты, не относящиеся по фактору риска заражения ВИЧ к указанным группам. Как видно из таблицы 1, содержание образцов по основным

так и среди лиц, заразившихся гетеросексуальным путем. В единичных случаях были выявлены вирусы подтипов С, G и рекомбинант CRF02\_AG. В каждом из анализируемых городов среди лиц, инфицированных гетеросексуально, были выявлены вирусы, относящиеся к циркулирующей рекомбинантной форме CRF03\_AB (1,2%).

**Филогенетический анализ.** Для подтверждения результатов субтипирования, а также выяснения происхождения и возможного родства вариантов ВИЧ, циркулирующих в ПФО, был проведен филогенетический анализ 234 нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей ПР и ОТ (рисунок). Две из 236 анализирован-

Таблица 1

**Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 на территории ПФО по группам риска заражения**

| Путь заражения    | Подтипы и рекомбинантные формы |          |          |          |          |          | Всего       |
|-------------------|--------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------|
|                   | A1                             | B        | CRF03_AB | CRF02_AG | C        | G        |             |
| ПИН               | 111                            | 2        | —        | 1        | —        | —        | 114 (48,3%) |
| Гетеросексуальный | 91                             | 3        | 3        | —        | 1        | 1        | 99 (41,9%)  |
| Вертикальный      | 17                             | —        | —        | —        | —        | —        | 17 (7,3%)   |
| Другое            | 6                              | —        | —        | —        | —        | —        | 6 (2,4%)    |
| Всего             | 225 (95,2%)                    | 5 (2,0%) | 3 (1,2%) | 1 (0,4%) | 1 (0,4%) | 1 (0,4%) | 236 (100%)  |

факторам риска передачи вируса составило 48,3% и 41,9% для ПИН и гетеросекс, соответственно. В результате вертикальной передачи было инфицировано 7,3% пациентов. Таким образом, превалирующим фактором риска заражения в ПФО остается употребление психоактивных препаратов внутривенно, как и по стране в целом [14]. Заметим, что с момента проникновения ВИЧ в 1996 году в среду ПИН началось его стремительное распространение по всей России в этой группе риска [15]. Этот путь долгое время превалировал в структуре эпидемии, и лишь в начале 2000-х годов ВИЧ стал распространяться гетеросексуальным путем [16]. Как следует из приведенных по ПФО данных, в настоящий момент риски заражения ВИЧ путем употребления психоактивных препаратов и гетеросексуальным путем в этом регионе практически сравнялись.

**Субтипирование.** Полученные в результате применения систем для генотипирования нуклеотидные последовательности области гена *pol*, кодирующие вирусные ферменты ПР и ОТ, использовали для определения подтипов ВИЧ, циркулирующих на территории ПФО. Как следует из таблицы 1, в регионе доминируют вирусы подтипа A1 (95,2%), выявленные во всех группах риска. Варианты ВИЧ подтипа B выявлены в 2% случаев как среди ПИН,

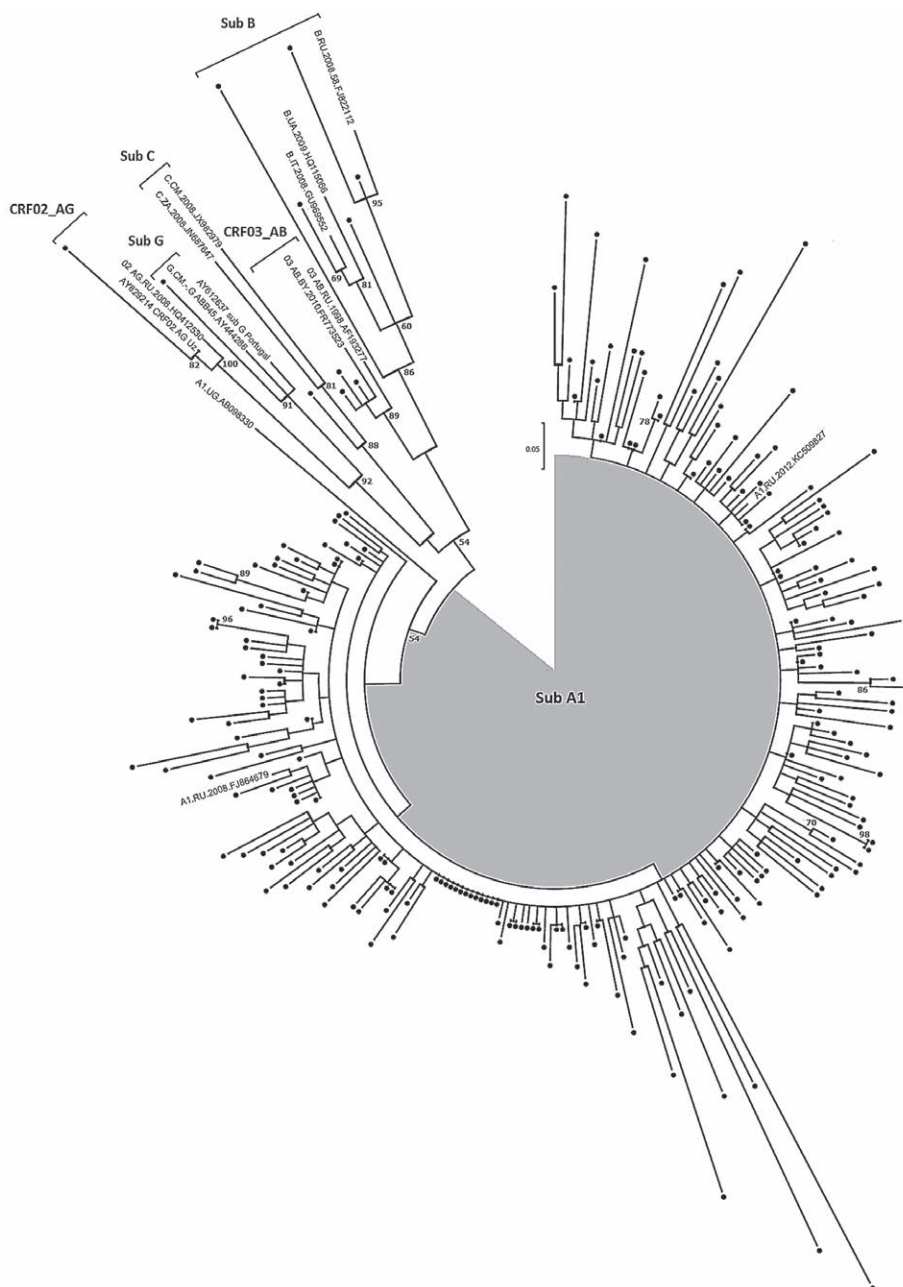
ных последовательностей с самым высоким удельным весом смеси ( $\geq 3\%$  нуклеотидных позиций) не были включены в дерево, что улучшило визуализацию рисунка и не повлияло на топологию филограммы. В качестве референс-штаммов для анализа вариантов ВИЧ подтипа A1 из Genbank (<http://www.hiv.lanl.gov>) были выбраны последовательности ВИЧ подтипа A1, циркулирующие как в других регионах России, так и за рубежом.

Согласно эпидемиологическим данным, один из пациентов, инфицированных ВИЧ подтипа B, заразился в Италии, другой — на Украине, остальные — на территории РФ. В связи с этим для сравнения выбрали последовательности вариантов подтипа B из стран Западной Европы, России и Украины.

Согласно эпидемиологическим данным, пациент, инфицированный ВИЧ подтипа C, заразился в Африке, поэтому в качестве референс-штаммов были использованы последовательности и из этого региона.

Для анализа выявленных рекомбинантных вариантов были выбраны контрольные штаммы, относящиеся к тем же классификационным группам.

На рисунке приведено филогенетическое древо для вариантов ВИЧ, циркулирующих в ПФО. Как



**Рисунок.** Результат филогенетического анализа, проведенного методом максимального правдоподобия (Maximum-likelihood), 234 нуклеотидных последовательностей области гена *pol* ВИЧ-1 образцов из ПФО России (обозначены кружочками). В качестве референс-группы использовали последовательности вариантов ВИЧ-1 IDU-A, A1, B, C, G, CRF02\_AG, CRF03\_AB из Genbank (номера указаны на рисунке). Область, выделенная серым цветом, включает последовательности варианта A1 ВИЧ-1. Цифры у основания ветвей указывают частоту, с которой данные последовательности оказывались на одной ветви в 500 независимых построениях (указаны значения для ветвей с частотой не менее 54%).

следует из представленных данных, 225 последовательностей, отнесенных по результатам генотипирования к подтипу A1, кластеризуются на одной ветви филогенетического дерева вместе с доминирующим в России вариантом IDU-A, что указывает на принадлежность исследуемых последовательностей подтипа A1 к данному варианту. Два образца ВИЧ подтипа В кластеризуются с западноевропейскими вариантами, остальные — с восточноевро-

пейскими штаммами [17]. Другие варианты, выделенные на территории ПФО, локализовались на соответствующих ветвях древа вместе с родственными штаммами (варианты подтипов C, G, рекомбинантные формы CRF03\_AB, CRF02\_AG).

Особый интерес представлял образец рекомбинантной формы CRF02\_AG, так как на территории РФ недавно была выявлена новая рекомбинантная форма CRF063\_02A1, образованная в результате

рекомбинационных процессов между вариантами ВИЧ IDU-A и CRF02\_AG [18]. Дополнительный филогенетический анализ показал, что исследуемый образец является «классическим» рекомбинантом CRF02\_AG, который часто встречается на территории среднеазиатских республик бывшего СССР и в Африке (данные не приводятся) [12].

Исследование вариантов ВИЧ-1, относящихся к монофилетической группе IDU-A ВИЧ, не выявило специфичности при анализе нуклеотидных последовательностей, выделенных от пациентов из группы риска ПИН и лиц, инфицированных при гетеросексуальных контактах.

**Анализ резистентности ВИЧ.** Из анализируемой группы из ПФО у 139 пациентов на момент забора крови был зарегистрирован неуспех АРТ, при этом показатель ВН составлял от 1072 до 1 400 000 копий РНК/мл. Этим пациентам был проведен тест на резистентность вируса к лекарственным препаратам.

Для лечения пациентов, находящихся на АРТ, использовали следующие схемы лечения: зидовудин/ламивудин (AZT/ЗТС), либо абакавир/ламивудин (ЗТС/АВС), либо диданозин/ламивудин (ЗТС/ddI), при этом третьим препаратом схемы были либо лопинавир/ритонавир (LPV/г), либо саквинавир (SQV-INV), либо дарунавир/ритонавир (DRV/RTV), либо атазанавир (ATV), либо типранавир (TPV), либо эфавиренз (EFV), либо невирапин (NVP).

Первичные мутации лекарственной устойчивости, а значит, и необходимость замены терапии были выявлены у 66 пациентов, получающих АРТ (66/139, 47,5%). Список зарегистрированных первичных мутаций ЛУ, выявленных у лиц, получающих АРВ-терапию, представлен в таблице 2.

Как видно из представленных данных, наиболее часто встречающейся мутацией ЛУ к препаратам класса НИОТ, является замена M184V (69%). Эта мутация появляется в участке гена *pol*, кодирующего ОТ, и впоследствии закрепляется на фоне недостаточного вирусологического ответа на большинство схем, включающих нуклеозидные ингибиторы ОТ ламивудин (ЗТС) и эмтрицитабин (FTC). Чувствительность вируса к этим препаратам снижается более чем в 100 раз, при этом мутация M184V существенно повышает чувствительность вируса к азидотимидину (AZT), ставудину (d4T), тенофовиру (TDF), что обуславливает целесообразность сохранения указанных комбинаций препаратов в текущей схеме терапии [19].

Мутации ЛУ G190S (31,5%) и K103N (22,5%) к нуклеотидным ингибиторам ОТ класса ННИОТ эфавирензу (EFV) и невирапину (NVP) (табл. 2) также часто выявлялись. Ранее нами было показано, что частота встречаемости мутации ЛУ G190S

Таблица 2  
Первичные мутации лекарственной устойчивости ВИЧ-1, выявленные среди пациентов из ПФО, получающих АРТ (n=66)

| Мутации      | Число случаев выявления мутаций | % мутаций |
|--------------|---------------------------------|-----------|
| <b>ИП</b>    |                                 |           |
| I50L         | 4                               | 6,0       |
| M46I         | 4                               | 6,0       |
| L90M         | 2                               | 3,0       |
| G48V         | 2                               | 3,0       |
| L76V         | 2                               | 3,0       |
| M46L         | 1                               | 1,5       |
| <b>НИОТ</b>  |                                 |           |
| M184V        | 46                              | 69,0      |
| T215F        | 9                               | 13,5      |
| D67N         | 7                               | 10,5      |
| M41L         | 5                               | 7,5       |
| K70R         | 4                               | 6,0       |
| T215Y        | 3                               | 4,5       |
| L210W        | 3                               | 4,5       |
| L74V         | 3                               | 4,5       |
| K219E        | 2                               | 3,0       |
| Y115F        | 1                               | 1,5       |
| K65R         | 1                               | 1,5       |
| M184I        | 1                               | 1,5       |
| <b>ННИОТ</b> |                                 |           |
| G190S        | 21                              | 31,5      |
| K103N        | 15                              | 22,5      |
| K101E        | 12                              | 18,0      |
| Y181C        | 4                               | 6,0       |
| G190A        | 3                               | 4,5       |
| K101H        | 2                               | 3,0       |
| Y188L        | 2                               | 3,0       |
| F227L        | 1                               | 1,5       |
| V179F        | 1                               | 1,5       |
| V106A        | 1                               | 1,5       |
| V179D        | 1                               | 1,5       |

на фоне применения ННИОТ для российских вариантов IDU-A ВИЧ существенно выше, чем для других вариантов вирусов подтипа A1. Это связано с тем, что аминокислота глицин (G) в позиции 190 фермента ОТ ВИЧ IDU-A в 99% случаев кодируется триплетом GGC, в то время как у других вари-

антов вирусов подтипа A1 это GGA/GGG. При замене глицина (GGC) на серин (S), который определяется кодом AGC, необходима лишь одна нуклеотидная замена G→A, приводящая к появлению мутантного штамма IDU-A, в то время как для других вариантов подтипа A1 необходимы две замены в одном триплете G→A и A/G→C. Таким образом, у вариантов IDU-A существует предрасположенность к возникновению мутации G190S на фоне применения ННИОТ. Кроме того, эта замена приводит к более высокой устойчивости к EFV и NVP, чем замена K103N [20].

У 73 пациентов, находившихся на АРТ (73/139, 52,5%), не было выявлено первичных мутаций ЛУ, при этом ВН находилась на детектируемом уровне (от 1072 до 1 360 800 копий/мл). Это, наряду с отсутствием первичных мутаций ЛУ, может свидетельствовать о низкой приверженности лечению данных лиц [21].

Для выявления мутаций, ассоциированных с устойчивостью к препаратам АРТ, среди «наивных» пациентов из ПФО провели анализ нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol*, кодирующих ПР и ОТ, с применением программы CPR (<http://cpr.stanford.edu/cpr.cgi>). В соответствии с результатами проведенного анализа 97 образцов от пациентов, не получающих АРВ-терапию, в трех образцах (3/97, 3,1%) выявлены первичные мутации ЛУ к ингибиторам ПР (M46I) — у двух пациентов и к нуклеозидным ингибиторам ОТ (K103N и P225H) — у одного пациента. Таким образом, полученный для ПФО показатель распространенности мутаций ЛУ среди «наивных» пациентов составил 3,1%.

В 39 образцах (39/97, 40,2%) от наивных пациентов, инфицированных IDU-A, выявлена вторичная, или компенсаторная, мутация A62V, которая обычно выявляется в комбинации с первичными мутациями K65R или Q151M на фоне лечения нуклеозидными ингибиторами. Однако ранее было показано, что для вариантов подтипа A1 (IDU-A), циркулирующих на территории стран бывшего СССР, замена A62V является полиморфной [22] и не обуславливает лекарственную устойчивость в отсутствии первичных мутаций.

Таким образом, анализ результатов диагностических исследований ВИЧ, проведенный с целью выявления мутаций ЛУ, позволил сделать важные выводы, касающиеся циркуляции генетических вариантов в регионе, а также распространенности мутаций ЛУ в разных группах пациентов.

Ввиду того, что число ВИЧ-инфицированных, которым назначается АРТ, нарастает, и как следствие, растет и количество пациентов, нуждающихся в замене терапии, наступила необходимость в создании баз данных генотипов ВИЧ пациентов, находящихся на диспансерном учете в профильной организации. Данная база, по нашему мнению, должна включать демографические сведения (пол, возраст пациента), эпидемиологические данные (места и способы заражения), а также дату постановки диагноза «ВИЧ-инфекция» (первый положительный ИФА) для оценки давности заболевания. Кроме того, такие базы данных включают информацию клинического характера: стадия ВИЧ-инфекции, иммунологические и вирусологические показатели перед началом терапии, сведения о назначении/замене всех схем АРТ, а также все показатели ВН, полученные на фоне терапии, и результаты анализа генотипа ВИЧ в виде нуклеотидной последовательности. Все полученные сведения о пациенте должны храниться в строгом соответствии с условиями конфиденциальности.

Используя такую базу, можно проводить исследование, аналогичные представленным в настоящей работе. Кроме того, с высокой достоверностью можно оценить необходимость в тех или иных лекарственных препаратах, необходимость в проведении дорогостоящих тестов на генотипирование, оценить приверженность пациентов АРТ.

В настоящее время в России создана Национальная база данных, куда стекается информация из Центров СПИД, включающая и сведения о терапии и нуклеотидные последовательности гена *pol*. Создание аналогичных баз в региональных Центрах существенно упростят интеграцию в Национальную базу.

Таким образом, используя нуклеотидные последовательности фрагментов гена *pol*, кодирующих ПР и ОТ, от ВИЧ-инфицированных пациентов были определены варианты вирусов, встречающиеся на территории ПФО, выявлены мутации ЛУ при неэффективной терапии, проведен анализ специфических мутаций у «наивных» пациентов и проведен филогенетический анализ, позволивший выявить происхождение и родство, циркулирующих в регионе.

Полученные нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank под номерами: образцы из Казани KJ499546-KJ499637, образцы из Нижнего Новгорода KJ722070-KJ722079, KJ722083, KJ722086, KJ722092-KJ722121, KJ722124-

KJ722126, KJ722129, KJ722130, KJ722133, KJ722135-KJ722139; образцы из Перми КР659663-КР659736.

**Заключение.** На территории ПФО доминируют варианты ВИЧ подтипа A1 (95,2%), кроме того, выявлены варианты ВИЧ подтипа B (2%), рекомбинантная форма CRF03\_AB (1,2%) и в единичных случаях — вирусы подтипов C, G, а также рекомбинанта CRF02\_AG. Филогенетический анализ подтвердил, что все вирусы подтипа A1 относятся к варианту IDU-A, а вирусы других подтипов кластеризуются вместе с родственными штаммами (подтипы C, G, а также рекомбинанты CRF03\_AB, CRF02\_AG). У 47,5% пациентов (66/139) с вирусологической неэффективностью лечения, получающих АРТ, максимально часто

выявляются мутации ЛУ M184V, T215F, D67N, G190S, K103N, K101E и др. У 52,5% пациентов (73/139), находящихся на АРТ, с высокой ВН не выявлены мутации ЛУ, что может свидетельствовать о низкой приверженности лечению данных лиц. На территории ПФО показатель мутаций ЛУ среди ВИЧ-инфицированных «наивных» пациентов на 2011–2013 гг. составил 3,1%. Рекомендовано создавать базы данных в региональных Центрах СПИД, включающие информацию по АРТ и нуклеотидные последовательности, полученные при генотипировании, для анализа эффективности терапии в регионах, а также для интеграции их в Национальную базу данных.

*Исследование выполнено с привлечением средств гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-00050).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. — М.: Издательство «Человек», 2014. — 285 с.  
*Bobkova M.R. Lekarstvennaya ustojchivost' VICH. — M.: Izdatel'stvo «Chelovek», 2014. — 285 pp.*
2. Юрин О.Г., Кравченко А.В., Канестри В.Г. Глава 19. Лекарственная терапия больных с ВИЧ-инфекцией. В кн. под ред. акад. РАМН В.В.Покровского «ВИЧ-инфекция и СПИД национальное руководство». — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 606 с.  
*Yurin O.G., Kravchenko A.V., Kanestri V.G. Glava 19. Lekarstvennaya terapiya bol'nyh s VICH infekciej. V kn. pod red. akad. RAMN V.V.Pokrovskogo «VICH infekciya i SPID nacional'noe rukovodstvo». — M.: GEOTAR Media, 2013. — 606 pp.*
3. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афолина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2014. — № 6. — С. 17.  
*Pokrovskij V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.YU., Ermak T.N., Buravcova E.V., SHahgil'dyan V.I., Kozyrina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bol'nyh VICH infekciej // Epidemiol. i infekc. bol. — 2014. — No. 6. — P. 17.*
4. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афолина Л.Ю., Ермак Т.Н., Буравцова Е.В., Шахгильдян В.И., Козырина Н.В., Нарсия Р.С., Зимина В.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2014. — № 6. — С. 27.  
*Pokrovskij V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.YU., Ermak T.N., Buravcova E.V., SHahgil'dyan V.I., Kozyrina N.V., Narsiya R.S., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bol'nyh VICH infekciej // Epidemiol. i infekc. bol. — 2014. — No. 6. — P. 27.*
5. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Васильев А.В. Лага В.Ю., Грезина Л.А., Волова Л.Ю., Бобкова М.Р. Проблемы субтипирования ВИЧ на основе анализа гена *pol* и способы их разрешения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — № 3. — С. 42–48.  
*Kazennova E.V., Lapovok I.A., Vasil'ev A.V. Laga V.YU., Grezina L.A., Volova L.YU., Bobkova M.R. Problemy subtipirovaniya VICH na osnove analiza gena pol i sposoby ih razresheniya // VICH infekciya i immunosupressii. — 2010. — No. 3. — P. 42–48.*
6. Бобков А.Ф., Зверев С.Я., Бобкова М.Р., Осташова В.Л., Красникова Л.А., Зубриков В.В., Жалнин В.В., Казеннова Е.В., Ханина Т.А., Костина Л.Е., Крендель Б.Ю., Иванова Э.С., Юрганова Г.А., Лузин П.М., Покровский В.В. Эпидемиологическая и генетическая характеристика первых 40 случаев ВИЧ-инфекции на территории Пермской области // Вопросы вирусологии. — 2000. — № 4. — С. 18–21.  
*Bobkov A.F., Zverev S.YA., Bobkova M.R., Ostashova V.L., Krasnikova L.A., Zubrikov V.V., Zhalnin V.V., Kazennova E.V., Hanina T.A., Kostina L.E., Krendel' B.YU., Ivanova E.H.S., Yurganova G.A., Luzin P.M., Pokrovskij V.V. Epidemiologicheskaya i geneticheskaya harakteristika pervyh 40 sluchaev VICH infekcii na territorii Permskoj oblasti // Voprosy virusologii. — 2000. — No. 4. — P. 18–21.*
7. Сандырева Т.П., Герасимова Н.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Куведова Д.А., Шипулин Г.А., Подымова А.С. Филогенетический анализ в эпидемиологических расследованиях случаев ВИЧ-инфекции // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2014. — № 1. — С. 17.  
*Sandyreva T.P., Gerasimova N.A., Lopatuhin A.EH., Kireev D.E., Kuevda D.A., SHipulin G.A., Podymova A.S. Filogeneticheskij analiz v ehpidemiologicheskikh rassledovaniyah sluchaev VICH infekcii // Epidemiol. i infekc. bol. — 2014. — No. 1. — P. 17.*

8. Pineda-Peña A.C., Schrooten Y., Vinken L., Ferreira F., Li G., Trovão N.S., Khouri R., Derdelinckx I., De Munter P., Kücherer C., Kostrikis L.G., Nielsen C., Littsola K., Wensing A., Stanojevic M., Paredes R., Balotta C., Albert J., Boucher C., Gomez-Lopez A., Van Wijngaerden E., Van Ranst M., Vercauteren J., Vandamme A.M., Van Laethem K. Trends and predictors of transmitted drug resistance (TDR) and clusters with TDR in a local Belgian HIV-1 epidemic // PLoS One. — 2014. — N7. — e101738
9. Gupta R.K., Jordan M.R., Sultan B.J., Hill A., Davis D.H., Gregson J., Sawyer A.W., Hamers R.L., Ndembu N., Pillay D., Bertagnolio S. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naïve individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis // Lancet. — 2012. — № 380. — P. 1250–1258.
10. Европейские рекомендации по лекарственной устойчивости ВИЧ (2009 г., обновленные). — URL: <http://www.rega.kuleuven.be/cev> (дата обращения 24.04.2015 г.).  
*Evropejskie rekomendacii po lekarstvennoj ustojchivosti VICH* (2009 g., obnovenные). — URL: <http://www.rega.kuleuven.be/cev> (data obrashcheniya 24.04.2015 g.).
11. Надзор за распространением штаммов ВИЧ, резистентных к антиретровирусным препаратам: Методические рекомендации МР 3.1.5.0075/1–13, Роспотребнадзор. — 2013. — 68 с.  
*Nadzor za rasprostraneniem shtammov VICH, rezistentnyh k antiretrovirusnym preparatam: Metodicheskie rekomendacii* MR 3.1.5.0075/1–13, Rospotrebnadzor. — 2013. — 68 pp.
12. Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Васильев А.В., Лаповок И.А., Исмаилова А., Бейшеева Н., Асыбалиева Н., Бобкова М.Р. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ, распространенных на территории Киргизии // Вопросы вирусологии. — 2012. — № 5. — С. 26–32.  
*Laga V.YU., Kazennova E.V., Vasil'ev A.V., Lapovok I.A., Ismailova A., Bejsheeva N., Asybalieva N., Bobkova M.R.* Molekulyarno geneticheskaya harakteristika variantov VICH, rasprostranennyh na territorii Kirgizii // Voprosy virusologii. — 2012. — No. 5. — P. 26–32.
13. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rate of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences // Journal of Molecular Evolution. — 1980. — № 2. — P. 111–120.
14. Справка — ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г. — URL: <http://www.hivruusia.ru/doc/docs.shtml> (дата обращения 24.04.2015 г.).  
*Spravka — VICH infekciya v Rossijskoj Federacii v 2013 g.* — URL: <http://www.hivruusia.ru/doc/docs.shtml> (data obrashcheniya 24.04.2015 g.).
15. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Ладная Н.Н., Бобкова М.Р., Кравченко А.В., Рябов Г.С., Суханова А.Л., Буравцова Е.В., Покровский В.В., Weber J.N. Молекулярно-вирусологические особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в России и других странах СНГ // Вестн. РАМН. — 2003. — № 12. — С. 83–85.  
*Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Hanina T.A., Ladnaya N.N., Bobkova M.R., Kravchenko A.V., Ryabov G.S., Suhanova A.L., Buravcova E.V., Pokrovskij V.V., Weber J.N.* Molekulyarno virusologicheskie osobennosti ehpidemii VICH infekcii v Rossii i drugih stranah SNG // Vestn. RAMN. — 2003. — No. 12. — P. 83–85.
16. Суханова А.Л., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р., Кравченко А.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Бобков А.Ф., Покровский В.В. Варианты вируса иммунодефицита человека типа 1, обнаруживаемые в России среди инфицированных половым путем // Вопросы вирусологии. — 2004. — № 1. — С. 4–7.  
*Suhanova A. L., Kazennova E. B., Bobkova M. R., Kravchenko A.V., Selimova L.M., Hanina T.A., Bobkov A.F., Pokrovskij V.V.* Varianty virusa immunodeficitа cheloveka tipа 1, obnaruzhivaemye v Rossii sredi infitsirovannyh polovym putem // Voprosy virusologii. — 2004. — No. 1. — P. 4–7.
17. Kazennova E., Laga V., Lapovok I., Glushchenko N., Neshumayev D., Vasilyev A., Bobkova M. HIV-1 Genetic Variants in the Russian Far East // AIDS Res. Hum. Retroviruses. — 2014. — № 8. — P. 742–752.
18. 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. — № 6. — P. 592–597.
19. Melikian G.L., Rhee S.Y., Taylor J., Fessel W.J., Kaufman D., Towner W., Troia-Cancio P.V., Zolopa A., Robbins G.K., Kagan R., Israelski D., Shafer R.W. Standardized Comparison of the Relative Impacts of HIV-1 Reverse Transcriptase (RT) Mutations on Nucleoside RT Inhibitor Susceptibility // Antimicrob. Agents Chemother. — 2012. — № 5. — P. 2305–2313.
20. Kolomeets A.N., Varghese V., Lemey P., Bobkova M.R., Shafer R.W. A uniquely prevalent nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance mutation in Russian subtype A HIV-1 viruses // AIDS. — 2014. — № 17. — P. 1–8.
21. Беляева В.В., Кравченко А.В. Приверженность высокоактивной противоретровирусной терапии при ВИЧ-инфекции // Шаги профессионала. — 2010. — № 6. — С. 12–21.  
*Belyaeva V.V., Kravchenko A.V.* Priverzhennost' vysokoaktivnoy protivoretrovirusnoy terapii pri VICH infekcii // SHagi professional. — 2010. — No. 6. — P. 12–21.
22. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Естественные полиморфизмы гена *pol* варианта ВИЧ IDU-A // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2012. — № 4. — С. 44.

Kazenova E.V., Lapovok I.A., Laga V.YU., Vasil'ev A.V., Bobkova M.R. Estestvennye polimorfizmy gena *pol* varianta VICH IDU A // VICH infekciya i immunosupressiya. — 2012. — No. 4. — P. 44.

Статья поступила 28.05.2015 г.

Контактная информация: Казеннова Елена Валерьевна, e-mail: kazennova@rambler.ru

**Коллектив авторов:**

Казеннова Елена Валерьевна — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи 16, тел. 8, (499) 193-30-01, e-mail: kazennova@rambler.ru;  
Лаповок Илья Андреевич — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи 16, тел. 8, (499) 193-30-01, e-mail: i\_lapovok@mail.ru;  
Лебедев Алексей Владимирович — младший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи 16, тел. 8, (499) 193-30-01, e-mail: swan\_236@mail.ru;  
Лага Вита Юрьевна — научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи 16, (499) 190-30-63;  
Глуценко Наталия Владимировна — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории вирусов лейкозов, Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалей 16, (499) 190-30-63;  
Зверев Сергей Яковлевич — д.м.н., заведующий диагностической лабораторией Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. архитектора Свиязева, 21; тел./факс 8 (342) 223-61-36, e-mail: aidszavlab@mail.ru;  
Нистратова Юлия Игоревна — врач-вирусолог Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 614088, г. Пермь, ул. архитектора Свиязева, 21; тел./факс 8 (342) 223-61-36, e-mail: lulyaliki@yandex.ru;  
Зайцева Наталья Николаевна — к.м.н., заведующая эпидемиологическим отделом, ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71, 8 (831) 469-79-07, факс 8 (831) 469-79-08, e-mail: vtashca@mail.ru;  
Парфенова Ольга Владимировна — к.м.н., заведующая отделом профилактики ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора, Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД; 603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71, 8 (831) 469-79-18, факс 8 (831) 469-79-08, e-mail: prokaid@mail.ru;  
Герасимов Валерий Валентинович — к.м.н., заведующий лабораторией Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420097, Казань, ул. Вишневского, 2а, тел. 8 (432) 64-21-27;  
Шошюкин Валерий Алексеевич — врач-вирусолог Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан», 420097, Казань, ул. Вишневского, 2а, тел. 8 (432) 64-21-27;  
Бобкова Марина Ридовна — д.б.н., заведующая лабораторией вирусов лейкозов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи 16, тел. 8, (499) 193-30-63, e-mail: mrbobkova@mail.ru.

**Уважаемые читатели журнала  
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!**

Сообщаем, что открыта подписка на 2016 год.

**ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:**  
каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»  
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**  
в объединенном каталоге подписных изданий  
ООО «Агентство «Книга –Сервис». — **42177**

Подписная цена на 1-е полугодие 2016 года (2 выпуска) — **950 руб.**