

УДК: 575.616.98:578.828HIV:001.891(571.6)

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ РЕКОМБИНАНТНЫЕ ФОРМЫ ВИЧ-1 НА ТЕРРИТОРИЯХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

В.О. Котова, Л.А. Балахонцева, Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Проведенное молекулярно-эпидемиологическое исследование показало, что несмотря на доминирование в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) суб-субтипа А6, генетический профиль ВИЧ-инфекции на обследованных территориях округа достаточно разнообразен. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов ДФО обнаружена 91 рекомбинантная форма. Всего выявлено 7 типов циркулирующих и 1 уникальная рекомбинантная форма ВИЧ-1: CRF03_AB – 4 (4,4±2,2%), CRF02_AG – 14 (15,6±3,8%), CRF63_02A1 – 65 (71,1±4,8%), CRF11_cpx – 1 (1,1±1,1%), CRF01_AE – 4 (4,4±2,2%), CRF09_cpx – 1 (1,1±1,1%), CRF07_BC – 1 (1,1±1,1%), URF63_02A – 1 (1,1±1,1%). Наибольшая распространенность циркулирующих рекомбинантных форм отмечена на территориях Еврейской автономной области и Амурской области. Причиной роста распространения рекомбинантных форм ВИЧ-1 в ДФО может быть высокий уровень как внутренней, так и внешней миграции населения.

Ключевые слова: ВИЧ, рекомбинантные формы, генотип, филогенетический анализ

CIRCULATING RECOMBINANT FORMS OF HIV-1 IN CONSTITUENT ENTITIES OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

Kotova V.O., Balakhontseva L.A., Bazykina E.A., Trotsenko O.E.

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rosпотребнадзор)

Molecular-epidemiological analysis showed that despite domination of sub-subtype A6 in the Far Eastern Federal district (FEFD) genetic profile of HIV-infection was diverse. A total number of 91 recombinant forms were found among people living with HIV. Seven types of circulating recombinant forms (CRF) and one unique recombinant form (URF) of HIV-1 were identified: CRF03_AB – 4 (4.4±2.2%), CRF02_AG – 14 (15.6±3.8%), CRF63_02A1 – 65 (71.1±4.8%), CRF11_cpx – 1 (1.1±1.1%), CRF01_AE – 4 (4.4±2.2%), CRF09_cpx – 1 (1.1±1.1%), CRF07_BC – 1 (1.1±1.1%), URF63_02A – 1 (1.1±1.1%). Moderate abundance of circulating recombinant forms was revealed in Jewish autonomous district and Amur oblast. Cause of an increase of HIV-1 recombinant forms spread in the FEFD can be a result of high internal and external migration.

Key words: HIV, recombinant forms, genotypes, phylogenetic analysis

Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), количество инфицированных вирусом иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) в мире составляет свыше 38 млн. человек [1]. По состоянию на 31 декабря 2020 г. среди граждан Российской Федерации было зарегистрировано 1 492 998 человек с подтвержденным в иммунном блоте диагнозом «ВИЧ-инфекция». Пораженность ВИЧ-инфекцией на 31 декабря 2020 г. составила 752,8 на 100 тыс. населения России [2].

В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) на 01.01.2021 г. кумулятивное число зарегистрированных лиц с ВИЧ-инфекцией составило 49046 человек, из них в 2020 году выявлено 2696 новых случаев, что на 20,56% меньше предыдущего года. Показатель пораженности населения ВИЧ-инфекцией в 2020 году в ДФО составил 414,4 случая на 100 тысяч населения (267,6 в 2015 г.). Распространение ВИЧ-инфекции на территориях ДФО неравномерное. Так, в 2020 году, по показателю пораженности лидировали Приморский и Забайкальские края, Республика Бурятия. Наименьшие показатели зарегистрированы в Амурской и Еврейской автономной областях (ЕАО), Республике Саха (Якутия).

Одной из основных причин глобального распространения ВИЧ-инфекции является высокая генетическая вариабельность вируса. Современная классификация ВИЧ, основанная на сравнении нуклеотидных последовательностей генома (генотипирование), дает возможность оценить молеку-

лярное разнообразие ВИЧ-1, выявлять появление его новых вариантов и отслеживать их географическое распределение.

Основным механизмом быстрой эволюции и изменчивости ВИЧ-1 является процесс рекомбинации, который может оказывать существенное влияние на изменение биологических характеристик, фитнеса вируса, восприимчивость к антиретровирусным препаратам, прогрессирование заболевания, а также точность серологических и молекулярных методов диагностики [3-6]. По данным на апрель 2021 г. в мире, в группе М помимо девяти субтипов идентифицировано более 100 циркулирующих рекомбинантных форм (circulating recombinant forms, CRFs), которые произошли в результате рекомбинации вирусов разных подтипов и имеют мозаичную структуру генома [7-9]. Кроме того, существует множество уникальных рекомбинантных форм (URF, unique recombinant form), которые не отвечают требованиям включения в CRF (известная последовательность, наличие трех не связанных между собой случаев инфицирования) [10]. Доля рекомбинантных форм в общей структуре пандемии ВИЧ-инфекции неуклонно нарастает и достигает в настоящий момент 22,8%, при этом на долю CRFs приходится 16,7%, а на уникальные рекомбинантные формы (URFs) - 6,1% всех глобальных инфекций ВИЧ-1 [4]. Наиболее распространенными из них являются CRF02_AG (7,7%) и CRF01_AE (5,3%), которые встречаются, главным образом, в странах Африки и Юго-Восточной Азии [11].

В ряде регионов мира наблюдается постепенное замещение первоначально доминировавших штаммов ВИЧ-1 новыми эпидемиологически значимыми CRF. Так, в Юго-Восточной Азии за период 2005–2011 гг. появились новые рекомбинантные формы — CRF33_01B, CRF48_01B, CRF52_01B, CRF53_01B, CRF54_01B, образовавшиеся в результате мутаций между субтипом В и CRF01_AE [12].

Важным аспектом современной эпидемии ВИЧ-инфекции на территории РФ стало все более частое выявление, ранее не встречавшихся или редко встречавшихся, генетических вариантов вируса (субтипа С, D, рекомбинантных форм ВИЧ-1 (CRF 02_AG, CRF 63_02 A1, CRF 03_AB, CRF 01_AE, CRF06_cpx, CRF11_cpx), которые получили преимущественное распространение в некоторых регионах России (Калининградская область, Сибирский федеральный округ).

Анализ территориальной специфики распространения различных генетических вариантов вируса (в том числе новых рекомбинантных форм) в конкретных очагах, группах риска заражения является важной частью системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Эволюция и растущее разнообразие вариантов вируса представляют собой проблему не только для точной диагностики циркулирующих штаммов ВИЧ-1, но и для подбора адекватной АРВТ из-за изменения чувствительности к различным противовирусным препаратам вследствие появления новых мутаций. В связи с этим, изучение молекулярно-генетических характеристик ВИЧ-1, как постоянно циркулирующих, так и появляющихся новых его вариантов, представляется крайне актуальным на территориях Российской Федерации, в том числе в ДФО.

Цель исследования

На основании изучения нуклеотидных последовательностей фрагментов гена *pol* провести анализ распространенности рекомбинантных вариантов ВИЧ-1 среди ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на территориях ДФО.

Материалы и методы

Молекулярно-генетическим анализом охвачено 447 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих на 8 территориях Дальневосточного федерального округа, в том числе в Хабаровском крае - 72 (16,1%), в Еврейской автономной области (ЕАО) - 94 (21,0%), Республике Саха (Якутия) – 87 (19,5%), Магаданской области – 14 (3,1%), Амурской области - 44 (9,8%), Приморском крае – 25 (5,6%), Сахалинской области – 93 (20,8%) и в Чукотском автономном округе (ЧАО) – 18 (4,0%) образцов. Все пациенты были зарегистрированы в региональных Центрах по профилактике и борьбе со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Получены информированные согласия всех пациентов на участие в исследовании и одобрение Комитета по этике ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора. Сбор образцов крови был осуществлен на базе территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД субъектов ДФО. Средний возраст пациентов составил 37±0,4 лет. Среди обследованных было 245 мужчин (54,8%) и 202 женщины (45,2%). На момент забора крови 252 (56,4±2,4%) пациентов находились на лечении антиретровирусными препаратами, 195 (43,6±2,3%) пациентам АРВП не назначались.

Выделение РНК ВИЧ-1 проводили с использованием коммерческого набора «РИБО-золь-Е» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва). Генотипирование вируса от ВИЧ-инфицированных пациентов ДФО проводили путем анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы генома ВИЧ-1 методом секвенирования, с использованием тест-системы «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (производства ФБУН "Центральный НИИ эпидемиологии" Роспотребнадзора), согласно инструкции производителя.

Секвенирование очищенных амплифицированных фрагментов ДНК проводилось с использованием набора реагентов «BigDye Terminator™ 3.1» на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США). Для сборки нуклеотидных последовательностей было применено специальное программное обеспечение «ДЕОНА» (ООО «МедАйТи Групп»,

Россия). Для выравнивания полученных нуклеотидных последовательностей использовалась программа BioEdit v.7.1.9.

Для идентификации близкородственных штаммов ВИЧ-1 полученные нуклеотидные последовательности анализировались в программе BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>). Оценку подтиповой принадлежности первоначально проводили с применением специализированных онлайн-программ REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3), представленных на сайте Стенфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), а также программы COMET HIV-1/2 (<http://comet.retrovirology.lu/>) [13]. Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 6.0, путем построения филогенетических деревьев методом ближайших соседей. Генетические дистанции между нуклеотидными последовательностями рассчитывали по двухпараметрическому методу Kimura. Для оценки достоверности филогенетических связей использовали бутстрэп (bootstrap) анализ для 1000 независимых построений каждого филогенетического дерева [14].

Результаты и обсуждение

В результате исследования 447 полученных нуклеотидных последовательностей были подвергнуты предварительному анализу для определения генетического варианта ВИЧ-1 с помощью онлайн-программ REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3) и COMET HIV-1.

Проведенные исследования показали, что в 2015-2019 гг. ВИЧ-1 суб-субтипа А6 продолжал оставаться доминирующим на территориях ДФО и был выявлен в 308 (68,9±2,2%) случаях. Доля данного геноварианта среди обследованных на территориях округа составила от 32% в Приморском крае до 100% в ЧАО. У 35 человек был определен субтип В (7,8±1,3%), у 10 (2,2±0,7%) – субтип С, у 3 (0,7±0,4%) – G. В 20,4% случаев были обнаружены различные рекомбинантные формы вируса (рис.1).

Распространение геновариантов ВИЧ-1 на территориях ДФО представлено в таблице 1.

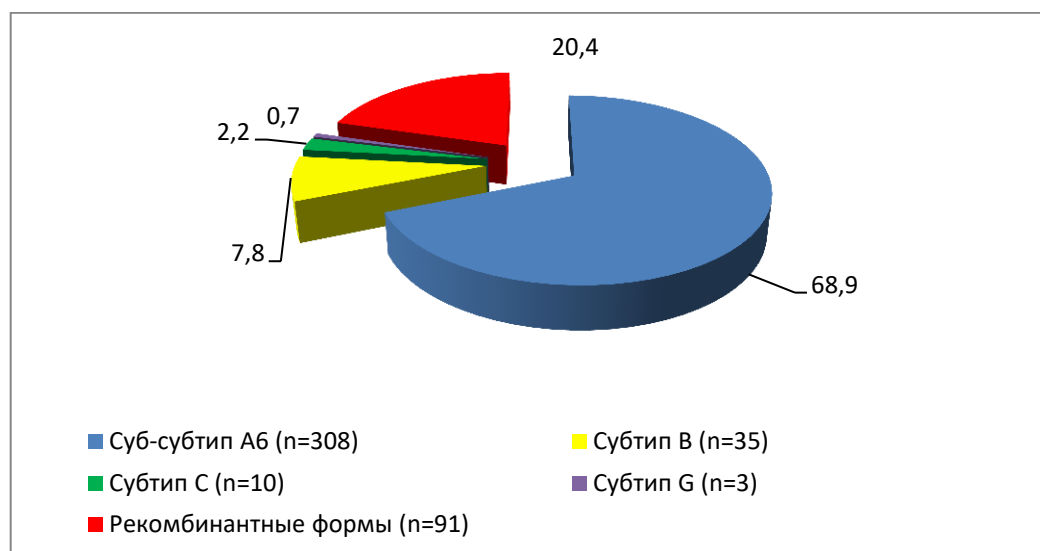


Рис. 1. Распространение генетических вариантов ВИЧ-1 в ДФО в 2015-2019 гг. (n=447)

Таблица 1

Распространенность геновариантов ВИЧ-1 на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО) (по результатам генотипирования с использованием программы REGA HIV-1 Subtyping Tool (версия 3))

Территория	Кол-во образцов	Суб-субтип А6	Субтип В	Субтип С	Субтип G	Рекомбинантные формы
Хабаровский край	72	54	6	0	3	9
Еврейская автономная область	94	38	15	3	0	38
Амурская область	44	28	0	2	0	14
Магаданская область	14	13	0	0	0	1
Республика Саха (Якутия)	87	72	4	1	0	10

Чукотский автономный округ	18	18	0	0	0	0
Приморский край	25	8	6	4	0	7
Сахалинская область	93	77	4	0	0	12
ИТОГО	447	308	35	10	3	91

На основании анализа нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы генома ВИЧ-1, выявлен 91 случай ВИЧ-инфекции, вызванной рекомбинантными формами вируса. Всего обнаружено 7 типов циркулирующих и 1 уникальная рекомбинантная форма ВИЧ-1: CRF03_AB – 4 (4,4±2,2%), CRF02_AG – 14 (15,6±3,8%), CRF63_02A1 – 65 (71,1±4,8%), CRF11_cpx – 1 (1,1±1,1%), CRF01_AE – 4 (4,4±2,2%), CRF09_cpx – 1 (1,1±1,1%), CRF07_BC – 1 (1,1±1,1%), URF63_02A – 1 (1,1±1,1%) (рис.2).

С целью выявления возможной связи проведен сопоставительный анализ распределения генотипов ВИЧ-1 в ДФО и предполагаемых путей инфицирования пациентов, охваченных данным обследованием.

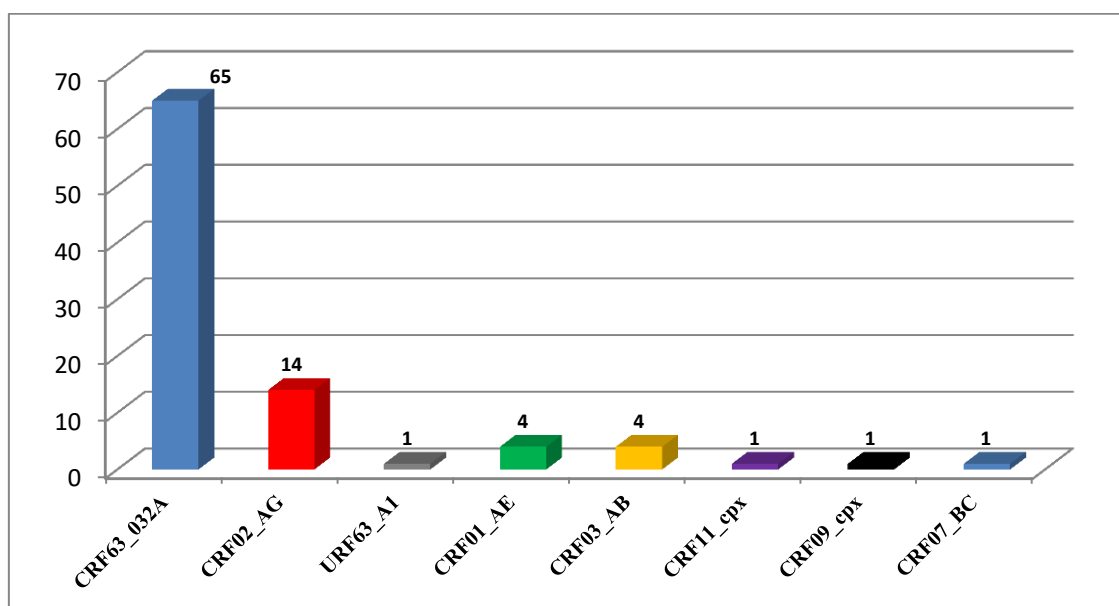


Рис. 2. Распространение рекомбинантных форм ВИЧ-1 в ДФО в 2015-2019 гг. (n=91)

Как следует из данных, представленных в табл. 2, для пациентов с рекомбинантными формами вируса частота случаев инфицирования путём гетеросексуальных контактов и при употреблении инъекционных наркотиков оказалась примерно одинаковой (соответственно 40 и 41 из 91 пробы). Доля возможного заражения при гомосексуальных контактах составила всего 4,4 ± 2,1%.

Таблица 2

Распределение рекомбинантных вариантов ВИЧ-1 в Дальневосточном федеральном округе по предполагаемым путям (способам) заражения

Путь (способ) заражения	Генетический вариант ВИЧ-1								Итого
	CRF02-AG	CRF63_02A1	CRF03_AB	CRF01_AE	CRF11_cpx	CRF09_cpx	CRF07_BC	URF63_A1	
Употребление инъекционных наркотиков	1	35	2	1	0	0	0	1	40
Гетеросексуальные контакты	10	26	1	2	1	1	0	0	41
Гомосексуальные контакты	1	1	1	1	0	0	0	0	4
Вертикальная передача	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Переливание инфицированной крови	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Прочие	1		0	0	0	0	0	0	1
Путь заражения не установлен	1	3	0	0	0	0	1	0	5
Всего	14	65	4	4	1	1	1	1	91

Проведенный филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей 3 образцов, полученных от пациентов, проживающих на территории Сахалинской области (22807, 60907, 26507), и 1 образца из Приморского края (2498), подтвердил их принадлежность к рекомбинантной форме вируса подтипа A/B - CRF03_AB, которая была впервые изолирована в Калининграде и получила распространение среди потребителей инъекционных наркотиков в России и в Украине (рис. 3). На территории Российской Федерации были зарегистрированы две вспышки, вызванные рекомбинантной формой CRF03_AB ВИЧ-1: в Калининградской области в 1998 г. и в г. Череповце Вологодской области в 2006 г. [15-17].

Все четыре пробы составили единый кластер с аналогичными рекомбинантными вирусами, выделенными в Свердловской области в 2006 году, Ямало-Ненецком автономном округе в 2013 году, Великобритании в 2013 году, Литве и Эстонии в 2012 году. Образец из Приморского края (2498) от пациента, инфицированного в результате парентерального употребления наркотических препаратов, имел меньшую степень гомологии с представителями образовавшегося кластера. Ветви на филограмме, принадлежащие образцам 22807 и 60907, имели общий узел, что говорит о высокой генетической близости исследуемых образцов, не исключающей эпидемиологической связи между ними. Самое раннее инфицирование вирусом варианта CRF03_AB было зафиксировано в 1997 году в Сахалинской области.

Проведенный в ДФО филогенетический анализ подтвердил принадлежность 4 образцов к форме CRF01_AE. Данная рекомбинантная форма получила распространение в странах Юго-Восточной Азии, но имеет происхождение в Центральной Африке. Все исследуемые в ДФО варианты CRF01_AE по результатам предварительного субтипирования ВИЧ-1 сформировали единый кластер с референс-штаммами. Так, образец из Хабаровского края (1901) с высокой достоверностью сформировал общую ветвь с образцом из Вьетнама (AB896548); 2 образца, выделенные от ВИЧ-инфицированных из Хабаровского (12901) и Приморского (2496) краев, были родственны образцам из Китая (KY713536.1, MF941255), а проба 1407 из Сахалинской области оказалась наиболее близка варианту вируса из Таиланда (JX.447576). Высокий уровень bootstrap-поддержки позволяет судить о возможности завоза этой рекомбинантной формы на территории ДФО из стран Юго-Восточной Азии.

В образце 507, полученном от ВИЧ-инфицированного пациента из Сахалинской области, в результате предварительного субтипирования обнаружена рекомбинантная форма 11_crx. Варианты crx представляют собой рекомбинантные формы, полученные из генов трех субтипов. Так, CRF11_crx включает подтипы A, G, J, CRF01_AE и встречается в странах Центральной Африки. Данная рекомбинантная форма была впервые описана в 2000 году [18, 19]. В результате филогенетического анализа полученная нуклеотидная последовательность образовала единый кластер с вариантами, выделенными в Сенегале в 1998 году, Чаде – в 2006 году, Камеруне – в 2008 году, что может свидетельствовать о завозном характере заболевания.

При филогенетическом анализе образец 66802 из Амурской области от пациентки с диагнозом ВИЧ-инфекция, установленным в 2013 году, заразившейся половым путем, с высоким уровнем bootstrap-поддержки (99%) образовал единый кластер с нуклеотидными последовательностями, принадлежащими рекомбинантной форме CRF09_crx из Камеруна и Ганы. Данная рекомбинантная форма была впервые описана McCutchan (2000) и Brodine SK. (2003) среди американских военнослужащих [20, 21].

В ЕАО зафиксирован завозной случай ВИЧ-инфекции у трудового мигранта - гражданина Китайской народной республики. Проведенный филогенетический анализ подтвердил принадлежность выделенного вируса к рекомбинантной форме CRF07_BC, которая является наиболее распространенным штаммом ВИЧ-1 среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) на Тайване. Первое описание данной разновидности ВИЧ-1 было представлено в 2000 г. в Китае [22].

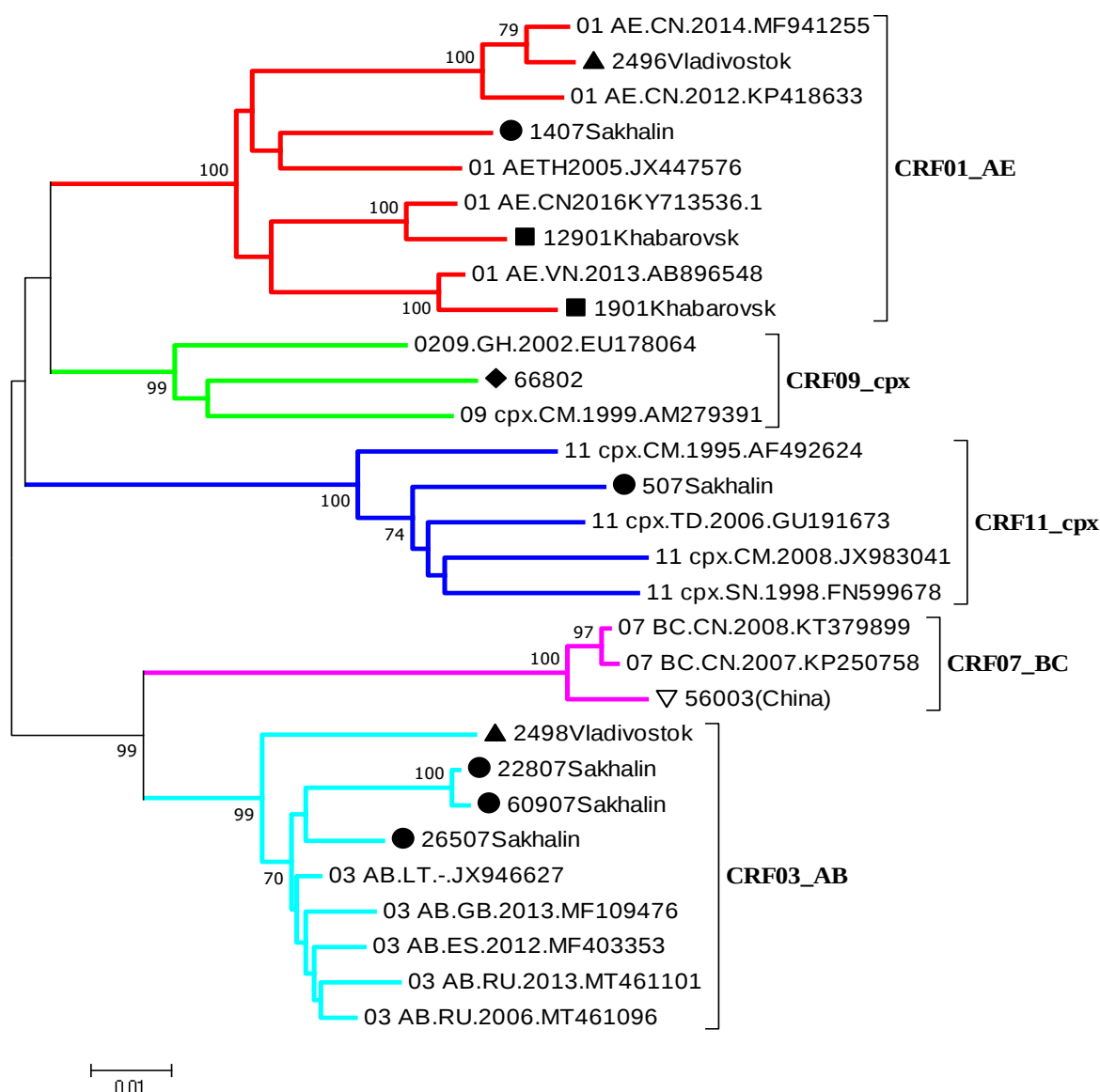


Рис 3. Результаты филогенетического анализа рекомбинантных вариантов ВИЧ-1: CRF01_AE, CRF03_AB, CRF_11cpx, CRF_09cpx, CRF07_BC, выявленных на территориях ДФО

(Примечание: Филогенетическое дерево построено с помощью метода Neighbor-joining. Указаны значения бутстреп-индекса, превышающие 70)

В последние годы особый интерес представляют рекомбинантные формы CRF02_AG и CRF63_02A. Рекомбинант CRF02_AG связывают с Африканским континентом. Первый полный геном CRF02_AG был получен в 2001 году. Ареал распространения CRF02_AG очень широк. Рекомбинантная форма CRF02_AG занимает четвертую позицию по числу заражений в мире (8%). С участием CRF02_AG образовано множество уникальных и циркулирующих рекомбинантных форм. В частности, на территории Сибирского федерального округа России в 2006 году была описана новая рекомбинантная форма ВИЧ-1, в дальнейшем получившая международное название CRF63_02A1. Это двойной рекомбинант, который образовался из суб-субтипа A6 и CRF02_AG [23-24]. В настоящее время данный генетический вариант имеет существенное значение в эпидемическом процессе ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе.

Для всех проб, которые по результатам предварительного генотипирования были отнесены к рекомбинантам 02_AG или 63_02A1, проведен филогенетический анализ (рис.4). Генетические варианты ВИЧ-1 02_AG распределились на филограмме на две группы по географическому признаку. В первую группу вошли 12 изолятов, выделенных от пациентов, проживающих на территории Хабаровского (n=6) и Приморского краев (n=1), Республики Саха (Якутия) (n=4) и Сахалинской области (n=1). Штаммы первой группы оказались наиболее близкими к генетическим вариантам CRF02_AG ВИЧ-1, выделенным ранее в Новосибирской области (2010, 2011 гг.), Республике Калмыкии, Узбекистане (2013, 2015 гг.) и Казахстане (2012 г.). Два образца из ЕАО сформировали самостоятельный кластер с

российскими штаммами 02AG из Краснодара и Хабаровска, который описан группой исследователей в 2012 году.

Кластеризация по географическому признаку имела место и при филогенетическом анализе, проведенном для 65 образцов, отнесенных по результатам предварительного генотипирования к рекомбинантной форме CRF63_02A1. Так, 65 проб кластеризовались с рекомбинантными штаммами из других регионов РФ, но при этом 39 проб (34 из ЕАО, 4 образца из приграничной с ней территории Амурской области и 1 образец из Приморского края) с высоким уровнем bootstrap-поддержки сформировали единый кластер, что свидетельствует о высокой степени их гомологии. Таким образом, можно предположить, что указанные пациенты эпидемиологически связаны между собой.

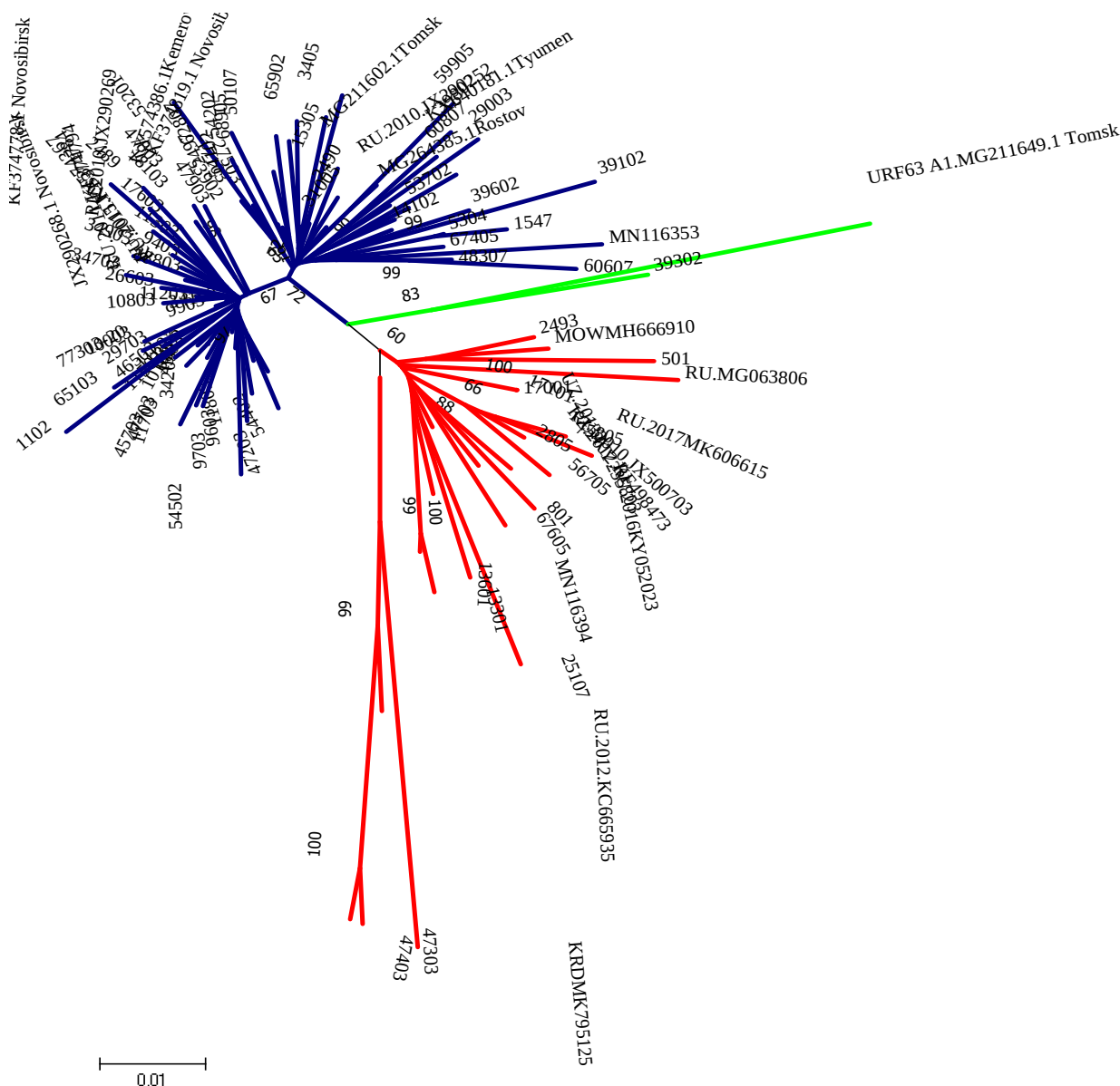


Рис. 4. Результат филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol* генетических вариантов субтипов CRF63_02A1, CRF02_AG ВИЧ-1, выделенных от пациентов, проживающих на территории Дальневосточного федерального округа

Среди субъектов ДФО особый интерес представляет Еврейская автономная область (ЕАО), относящаяся к территориям с низкой пораженностью населения ВИЧ-инфекцией. Доля ВИЧ-инфицированных пациентов ЕАО, охваченных данным исследованием, составила 21,0% (94/447). В ходе проведенного исследования установлено, что на территории ЕАО частота случаев инфицирования суб-субтипом A6 и рекомбинантными формами оказалась одинаковой (соответственно по 38 из 94 проб). Причиной столь широкого распространения рекомбинантной формы CRF63_02A1ВИЧ-1 на территории ЕАО может быть занос этого геноварианта из других регионов РФ и дальнейшее распространение его в среде потребителей инъекционных наркотиков и их половых партнеров.

Один из образцов, который по результатам предварительного генотипирования был отнесен к CRF063_A, образовал отдельную ветвь с уникальной рекомбинантной формой из Томска (родитель-

скими штаммами которой были CRF63_02A1 и суб-субтип A6). Указанный образец был получен от пациента, проживающего в Амурской области, относящегося к группе ПИН, заражение которого по эпидемиологическим данным произошло на территории Кемеровской области. Диагноз ВИЧ-инфекции установлен ему в 2011 году.

Для получения полной картины циркуляции генетических вариантов ВИЧ-1 на территориях ДФО необходимо проведение дальнейших молекулярно-эпидемиологических исследований, особенно среди вновь выявляемых случаев ВИЧ-инфекции, с обязательным анализом нуклеотидных последовательностей других областей генома ВИЧ.

Заключение

Проведенное молекулярно-эпидемиологическое исследование ВИЧ-инфекции на отдельных территориях ДФО показало, что в округе, как и в России в целом, продолжает доминировать вариант ВИЧ-1 суб-субтипа A6 – 68,9%.

Среди ВИЧ-инфицированных пациентов ДФО обнаружена 91 рекомбинантная форма. Всего выявлено 7 типов циркулирующих и 1 уникальная рекомбинантная форма ВИЧ-1: CRF03_AB, CRF02_AG, CRF63_02A1, CRF11_cpx, CRF01_AE, CRF09_cpx, CRF07_BC, CRF63_02A. На территориях округа впервые зафиксированы CRF11_cpx, CRF09_cpx, CRF07_BC. Наибольшая распространенность циркулирующих рекомбинантных форм отмечена в ЕАО и Амурской области.

Обращает на себя внимание факт наиболее высокого (37,2±4,9%) удельного веса циркулирующей рекомбинантной формы вируса CRF63_02A1 в пейзаже генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в ЕАО – территории с низкими показателями заболеваемости и пораженности.

Представленные результаты молекулярно-генетического исследования не только значительно дополняют существующие данные о циркуляции геновариантов ВИЧ-1 на территориях Российской Федерации, но и демонстрируют их использование в выявлении завозных случаев заболевания, эпидемиологической связи между случаями инфицирования, возможных путей заражения и географического распространения возбудителей.

В ходе выполнения данного исследования в GenBank депонировано 186 нуклеотидных последовательностей под номерами: KX147551-KX147565, KY514097-KY514124, MF668566-MF668589, MG969350-MG969379, MK512412-MK512453, MT044329-MT044375

Благодарность. За предоставленные сведения и биологический материал авторы выражают благодарность сотрудникам региональных центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в ДФО: в Магаданской, Еврейской автономной, Сахалинской, Амурской областях, Республике Саха (Якутия), Чукотском автономном округе, Хабаровском крае.

Литература

1. World Health Organization. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2020. [Electronic resource]. Available from: (<http://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data-2020>).
2. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2020 г.».
3. Ramirez BC, Simon-Loriere E, Galetto R, Negroni M. Implications of recombination for HIV diversity // Virus research. 2008; 134(1–2):64–73. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2008.01.007> PMID:18308413.
4. Konings FA, Burda ST, Urbanski MM, Zhong P, Nadas A, Nyambi PN. Human immunodeficiency virus type1 (HIV-1) circulating recombinant form 02_AG (CRF02_AG) has a higher in vitro replicative capacity than its parental subtypes A and G // J Med Virol.2006; 78(5):523–34. Epub 2006/03/24. <https://doi.org/10.1002/jmv.20572> PMID:16555291.
5. Nora T, Charpentier C, Tenaillon O, Hoede C, Clavel F, Hance AJ. Contribution of recombination to the evolution of human immunodeficiency viruses expressing resistance to antiretroviral treatment // Journal of virology.2007;81(14):76208. <https://doi.org/10.1128/JVI.0008307> PMID:17494080.
6. Turk G, Carobene MG. Deciphering How HIV-1 Intersubtype Recombination Shapes Viral Fitness and Disease Progression. EBioMedicine.2015;2(3):188–9. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.02.011> PMID:26137559.
7. Robertson D.L., Anderson J.P., Bradac J.A. et al. HIV-1 nomenclature proposal // Science. – 2000. – Vol. 288 – N. 5463. – P. 55–56.
8. Arien K.K., Vanham G., Arts E.J. Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans? Nat Rev Microbiol. 2007; 5(2):141–51.
9. Los Alamos Database. HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs). <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>. Accessed 2021 April.
10. Hemelaar J. Implications of HIV diversity for the HIV-1 pandemic // Journal of Infections. 2013; 66: 391–400.
11. Hemelaar J, Elangovan R, Yun J, Dickson-Tetteh L, Fleminger I, Kirtley S, et al. Global and regional molecular epidemiology of HIV-1, 1990–2015: a systematic review, global survey, and trend analysis // Lancet Infect Dis.2019;19(2):143–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30647-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30647-9) PMID:30509777.

12. Chow W.Z., Takebe Y., Syafina N.E., Prakasa M.S., Chan K.G., Abed Al-Darraj H.A., Koh C., Kamarulzaman A., Tee K.K. A newly emerging HIV-1 recombinant lineage (CRF58_01B) disseminating among people who inject drugs in Malaysia // PLoS ONE, - 2014. - Vol.9, N 1: e85250.
13. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Васильев А.В., Лара В.Ю., Грезина Л.А., Волова Л.Ю. и др. Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена *pol* и способы их разрешения // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2010; 3 (2): 42–48.
14. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. Molecular Biology and Evolution. 2013; (30): 2725–29.
15. Казеннова Е.В., Бронникова А.В., Кузин С.Н., Кириллова И.Л., Ершова О.Н., Афанасьева Л.Р. и др. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в г. Череповце Вологодской области: второй случай эпидемической вспышки, вызванной рекомбинантом *gagA envB* // Вопросы вирусологии. – 2008. Т.53, №5. - С.23-27.
16. Bobkov A., Kazennova E., Selimova L., Bobkova M., Khanina T., Ladnaya N., et al. A sudden epidemic of HIV type 1 among injecting drug users in the former Soviet Union: Identification of subtype A, subtype B, and novel *gagA/envB* recombinants. AIDS Res // Hum. Retroviruses. – 1998. – Vol.14, №8. – P.669–676.
17. Liitsola K., Tashkinova I., Laukkanen T., Korovina G., Smolskaja T., Momot O. HIV-1 genetic subtype A/B recombinant strain causing an explosive epidemic in injecting drug users in Kaliningrad // AIDS. —1998. —Vol.12. —P. 1907–1919.
18. Wilbe K., Casper C., Albert J., Leitner T. Identification of two CRF11_cpx genomes and two preliminary representatives of a new circulating recombinant form (CRF13_cpx) of HIV type 1 in Cameroon // AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2002; 18(12): 849–56. Doi: <https://doi.org/10.1089/08892220260190326>
19. Montavon C., Vergne L., Bourgeois A., Mpoudi-Ngole E., Malonga-Mouellet G., Butel C., et al. Identification of a new circulating recombinant form of HIV type 1, CRF11_cpx, involving subtypes A, G, J, and CRF01_AE, in Central Africa // AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2002; 18(3): 231–6. Doi: <https://doi.org/10.1089/08892220252781301>.
20. Brodine SK, Starkey MJ, Shaffer RA, Ito SI, Tasker SA, Barile AJ, Tamminga CL, Stephan KT, Aronson NE, Fraser SL, Wallace MR, Wegner SA, Mascola JR, McCutchan FE. Diverse HIV-1 subtypes and clinical, laboratory and behavioral factors in a recently infected US military cohort // AIDS. 2003 Nov 21;17(17):2521–7. doi: 10.1097/00002030-200311210-00016. PMID: 14600525.
21. McCutchan FE. Understanding the genetic diversity of HIV-1 // AIDS. 2000;14 Suppl 3:S31–44. PMID: 11086847.
22. Su L, Graf M, Zhang Y, von Briesen H, Xing H, Köstler J, Melzl H, Wolf H, Shao Y, Wagner R. Characterization of a virtually full-length human immunodeficiency virus type 1 genome of a prevalent inter-subtype (C/B') recombinant strain in China // J Virol. 2000 Dec;74(23):11367–76. doi: 10.1128/jvi.74.23.11367–11376.2000. PMID: 11070037; PMCID: PMC113242.
23. Baryshev P.B., Bogachev V.V., Gashnikova N.M. Genetic characterization of an isolate of HIV type 1 AG recombinant form circulating in Siberia, Russia. Arch. Virol. 2012; 157(12): 2335–41. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1442-4>.
24. Baryshev PB, Bogachev VV, Gashnikova NM. HIV-1 genetic diversity in Russia: CRF63_02A1, a new HIV type 1 genetic variant spreading in Siberia. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014 Jun;30(6):592–7. doi: 10.1089/aid.2013.0196. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24279614; PMCID: PMC4046202.

Сведения об ответственном авторе:

Котова Валерия Олеговна – старший научный сотрудник-заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора e-mail: aid_27dv@mail.ru