

СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В НАДЗОРЕ ЗА ЦИРКУЛЯЦИЕЙ СУБТИПОВ ВИЧ-1

DOI: 10.17691/stm2016.8.1.16

УДК 575:616.98–036.22

Поступила 17.06.2015 г.

© **Н.Н. Зайцева**, к.м.н., зав. отделением эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД;
Н.Н. Носов, к.м.н., руководитель Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД;
О.В. Парфенова, к.б.н., биолог Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД;
О.Ю. Пекшева, врач клинической лабораторной диагностики Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД;
Е.И. Ефимов, д.м.н., профессор, директор

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Н. Новгород, 603950, ул. Малая Ямская, 61

Цель исследования — оценить возможности современных технологий в осуществлении мониторинга генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на отдельных административных территориях (на примере Приволжского федерального округа (ПФО) за период 2008–2014 гг.).

Материалы и методы. Проведен молекулярно-генетический анализ 647 образцов плазмы крови пациентов, инфицированных ВИЧ-1, из 13 регионов ПФО (Россия). Для генотипирования использовали тест-систему ViroSeq™ HIV-1 и программное обеспечение Genotyping System Software v.2.8 (Celera Diagnostic, США). Субтипирование выполнено онлайн с использованием программ COMET HIV-1/2 и REGA HIV-1 Subtyping Tool. Филогенетический анализ, включая референсные нуклеотидные последовательности из GenBank стран Европы, Америки, Австралии, СНГ и регионов России, осуществляли с помощью программы MEGA 5.2, статистическим методом Maximum Likelihood analysis и модели Kimura (bootstrap level 1000).

Результаты. Изучение пейзажа вариантов ВИЧ-1 в ПФО выявило тенденцию к доминированию субтипа А ВИЧ-1 как в период 2008–2010 гг. (91,3%), так и в 2011–2014 гг. (95,6%). Вторым по частоте обнаружения является субтип В (8,7 и 2% соответственно). Установлено увеличение субтипového разнообразия генетических вариантов ВИЧ-1 в образцах периода 2011–2014 гг., в основном за счет появления рекомбинантных вариантов (AB, AG, CRF06_crx, CRF01_AE) и штамма субтипа С.

Отмечено филогенетическое родство и подтверждены молекулярно-эпидемиологические связи между нуклеотидными последовательностями вирусов, выделенных у ВИЧ-позитивных лиц Приволжья, и последовательностями, взятыми в качестве референсных из международной базы GenBank.

Заключение. Современные молекулярно-генетические методы, используемые в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией, в том числе и при изучении субтиповой структуры ВИЧ, могут служить основным инструментом мониторинга текущей ситуации и прогнозирования эпидемии, позволяют выполнять оценку, анализ и принимать решения с целью разработки профилактических и противоэпидемических мероприятий и стабилизации эпидемии ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; молекулярно-генетические технологии; субтипы ВИЧ-1; молекулярно-эпидемиологический мониторинг; рекомбинантные формы ВИЧ; филогенетический анализ.

Как цитировать: Zaitseva N.N., Nosov N.N., Parfenova O.V., Peksheva O.Y., Efimov E.I. Modern Molecular Genetic Technologies in the Supervision over HIV-1 Subtypes Circulation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(1): 121–127, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.1.16>.

English

Modern Molecular Genetic Technologies in the Supervision over HIV-1 Subtypes Circulation

N.N. Zaitseva, MD, PhD, Head of the Department of Epidemiological Surveillance over HIV Infection, Privolzhsky District AIDS Prevention and Control Center;
N.N. Nosov, MD, PhD, Head of Privolzhsky District AIDS Prevention and Control Center;
O.V. Parfenova, PhD, Biologist, Privolzhsky District AIDS Prevention and Control Center;
O.Y. Peksheva, Physician of Clinical Laboratory Diagnostics, Privolzhsky District AIDS Prevention and Control Center;
E.I. Efimov, MD, DSc, Professor, Director

Для контактов: Зайцева Наталья Николаевна, e-mail: vtashca@mail.ru

Nizhny Novgorod Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 71 Malay Yamskaya, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

The aim of the investigation was to assess the capabilities of modern technologies in the monitoring of genetic HIV-1 subtypes circulating within some administrative territories (by the example of Privolzhsky Federal District (PFD) during the period of 2008–2014).

Materials and Methods. We carried out molecular genetic analysis of 647 blood plasma samples of HIV-1 infected patients from 13 regions of PFD (Russia). Genotyping was carried out using a test kit ViroSeq™HIV-1 and Genotyping System Software v.2.8 (Celera Diagnostic, USA). Subtyping was performed online using COMET HIV-1/2 and REGA HIV-1 Subtyping Tool, and Phylogenic analysis including reference nucleotide sequences from GenBank of European countries, America, Australia, CIS and Russian regions, was carried out using MEGA 5.2, Maximum Likelihood analysis and Kimura (bootstrap level 1000).

Results. The study of HIV-1 subtypes in PFD revealed the tendency for subtype A dominating, both in the period of 2008–2010 (91.3%), and in 2011–2014 (95.6%). Subtype B appeared to be the second most frequent HIV-1 subtype (8.7 and 2%, respectively). We found the increase of subtype diversity of genetic HIV-1 variants in the samples dated 2011–2014, mainly, due to recombinant variants (AB, AG, CRF06_cpx, CRF01_AE) and subtype C strain.

There was revealed phylogenic affinity and proved molecular epidemiological relationships between nucleotide sequences of viruses isolated in HIV positive patients in PFD, and the sequences taken as reference from international base GenBank.

Conclusion. Modern molecular genetic techniques used in epidemiological surveillance over HIV infection, and when studying subtype structure of HIV, can serve as the prime tools to monitor a current situation, as well as for epidemic prognosis. The methods are able to assess, study the subtypes in order to make decisions for developing preventive and anti-epidemic measures to stabilize HIV infection epidemic.

Key words: HIV infection; molecular genetic technologies; HIV-1 subtypes; molecular epidemiological monitoring; recombinant HIV forms; phylogenic analysis.

Использование комплекса современных молекулярно-генетических технологий, характеризующихся высокой чувствительностью и специфичностью, расширяет возможности эпидемиологической диагностики инфекции, в том числе вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в плане изучения биолого-генетических характеристик возбудителя. Эти технологии позволяют изучать субтипное разнообразие ВИЧ, являющееся одним из биологических показателей при надзоре за ВИЧ-инфекцией [1].

Изучение циркуляции субтипов ВИЧ-1 в России, проводимое различными исследователями, позволило выявить, что в середине 90-х годов прошлого столетия в России циркулировали варианты ВИЧ-1 субтипов А–Н с доминированием субтипа В среди группы мужчин, имеющих секс с мужчинами, и субтипа G, выделенного от инфицированных детей из нозокомиального очага на юге России. В дальнейшем вспышка ВИЧ-инфекции, произошедшая в середине 1996 г. среди лиц, практикующих внутривенное употребление психотропных препаратов, была вызвана вирусом субтипа А, который впоследствии вышел за пределы данной уязвимой группы населения и стал распространяться среди половых партнеров потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), а также среди детей с перинатальным контактом по ВИЧ и занял доминирующее положение в РФ [2–8]. В последующие годы в стране широкое распространение получили рекомбинантные формы, возникшие в результате обмена генетическим материалом различных вариантов вируса как на территории России, так и с привнесенными с территорий других стран [9, 10].

Особый интерес в плане изучения распространенности субтипов ВИЧ представляет Приволжский федеральный округ (ПФО) РФ в связи с высоким уровнем пораженности и значительными показателями заболе-

ваемости населения ВИЧ-инфекцией, с 2000 г. превышающими среднероссийский уровень. ПФО является одним из экономически развитых округов России, обладает уникальным транзитным положением, так как расположен на перекрестке международных транспортных коридоров «Север–Юг» и «Восток–Запад», соединяющих Сибирь и Дальний Восток, а также страны Восточной Азии с Европейской Россией и государствами Европы. Последнее, несомненно, вносит определенный вклад в спектр циркулирующих вариантов ВИЧ в округе.

Применение современных лабораторных методов, позволяющих получить необходимую информацию об уровне генетической изменчивости и распространенности вариантов ВИЧ в субъектах ПФО, как дополнение к классическим эпидемиологическим методам мониторинга эпидемии имеет актуальное научное и практическое значение.

Цель исследования — оценить возможности современных технологий в осуществлении мониторинга генетических вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на отдельных административных территориях (на примере Приволжского федерального округа за период 2008–2014 гг.).

Материалы и методы. Проведен молекулярно-генетический анализ 647 образцов плазмы крови из 13 регионов ПФО от ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Нуклеотидные последовательности генома ВИЧ-1 определяли с использованием тест-системы ViroSeq™ HIV-1 Genotyping System (Celera Diagnostic, Abbott Laboratories, США) методом секвенирования амплифицированных фрагментов гена *pol* на генетическом анализаторе ABI Prism 3100

(Applied Biosystems, США). Анализ полученных фрагментов проводили с использованием программного обеспечения ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software v.2.8 (Celera Diagnostic, США) согласно инструкции производителя. Для идентификации близкородственных штаммов ВИЧ-1 полученные нуклеотидные последовательности, включая референсные нуклеотидные последовательности из GenBank стран Европы, Америки, Австралии, СНГ и регионов России, анализировались в программе BLAST [http://www.ncbi.nlm.gov/BLAST/]. Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA 5.2, статистическим методом Maximum Likelihood analysis и модели Kimura (bootstrap level 1000).

Субтипирование штаммов ВИЧ-1 проводили в онлайн-программах COMET HIV-1/2 and HCV и REGA HIV-1 Subtyping Tool.

Полученные в данной работе нуклеотидные последовательности участков генома изолятов ВИЧ были впоследствии депонированы в международной базе GenBank (JX 141197–JX 141233; KF257850–KF257884; KJ722070–KJ722139; KP090065–KP090099) и в Российской базе данных устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

Результаты исследования обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Оценку степени различия двух выборок проводили с помощью критерия Стьюдента. Выявленные различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Применение современных компьютерных программ и технологий в данном исследовании позволило установить, что распределение субтипов ВИЧ-1 в изучаемых регионах ПФО в разные сроки наблюдения имело некоторые различия. Так, образцы, поступившие на исследование в 2008–2010 гг. (первый период), в $91,3 \pm 1,7\%$ случаев генотипировались как вариант А, в $8,7 \pm 1,6\%$ — как В (рис. 1, а). Других вариантов вируса в этот период времени не наблюдалось.

Субтип А встречался преимущественно ($90,7 \pm 1,7\%$ случаев) в группе лиц, употребляющих психоактивные вещества парентерально, из Нижегородской, Самарской, Кировской, Пензенской, Ульяновской, Саратовской областей и республик Удмуртия, Чувашия, Марий Эл, Мордовия. Вариант В был обнаружен только у лиц из группы мужчин, имеющих секс с мужчинами, проживающих на территории Нижегородской и Пензенской областей.

Во второй период (2011–2014 гг.) спектр субтипов ВИЧ-1 значительно расширился, в основном за счет появления различных рекомбинантных вариантов и штамма субтипа С (рис. 1, б).

Появление как новых субтипов ВИЧ-1, так и их рекомбинантных форм в том или ином

регионе отражает определенные закономерности в развитии эпидемического процесса. Это связано и с особенностями эволюции вируса, с вовлечением в эпидемический процесс новых групп населения с разнообразными путями передачи инфекции [11], с расширением экономических и политических связей между странами и с развитием активных миграционных процессов и международного туризма [5]. Вместе с тем появление новых субтипов ВИЧ влияет на развитие эпидемии в целом, что требует дальнейшего изучения их роли.

Субтипы ВИЧ-1, выделенные в образцах, полученных с территорий округа в 2011–2014 гг., представлены следующими вариантами (см. таблицу).

Результаты исследования, проведенные с помощью современных молекулярно-генетических методов, позволили установить, что в период 2011–2014 гг. субтип А продолжал сохранять лидирующее положение, выявляясь в $95,6 \pm 0,9\%$ случаев на всех территориях округа, приславших свои образцы для исследования, но с наибольшей частотой представлен у позитивных лиц, проживающих на территории Нижегородской, Ульяновской, Самарской областей и Удмуртской Республики ($p \leq 0,05$).

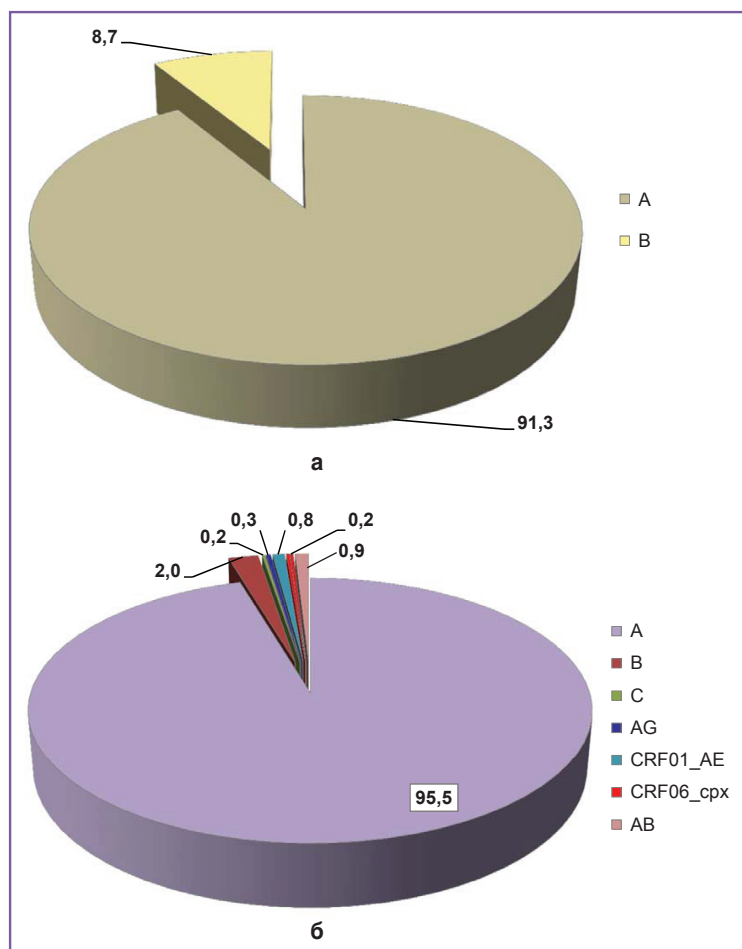


Рис. 1. Распределение субтипов ВИЧ-1 в Приволжском федеральном округе в период 2008–2010 гг. (а) и 2011–2014 гг. (б), %

Территориальное распределение субтипов ВИЧ-1 в Приволжском федеральном округе в 2011–2014 гг.

Субтипы ВИЧ-1	Частота выявления, %	Территории Приволжского федерального округа, на которых выявлен субтип ВИЧ-1
A	95,6	Нижегородская, Ульяновская, Самарская, Пензенская, Кировская, Оренбургская, Саратовская области, республики Чувашия, Удмуртия, Мордовия, Марий Эл, Татарстан, Башкортостан
B	2,0	Нижегородская, Пензенская, Кировская области, республики Чувашия, Удмуртия
C	0,2	Самарская область
AG	0,3	Самарская область
AB	0,9	Нижегородская, Ульяновская, Кировская, Саратовская области
CRF06_crx	0,2	Кировская область
CRF01_AE	0,8	Нижегородская, Самарская области, Чувашская Республика

Развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции во времени и последовательное вовлечение в эпидемию общей популяции населения нашло свое отражение в большей, чем в первый период, частоте выявления субтипа А у лиц, инфицированных половым (гетеросексуальным) путем, — $20,3 \pm 1,7\%$ ($p \leq 0,05$) и, как следствие, в обнаружении данного варианта у детей с перинатальным контактом по ВИЧ во второй период наблюдения — $2,4 \pm 0,6\%$. Данный вариант вируса по сравнению с периодом 2008–2010 гг. был выявлен в группе ВИЧ-положительных ПИН в меньшем числе случаев — $77,3 \pm 1,8\%$ ($p \leq 0,05$), сохраняя при этом доминирующее положение.

Применение современных технологий, позволяющих установить генетическое родство между нуклеотидными последовательностями исследуемых и референсных образцов (филогенетический анализ), свидетельствует, что большинство вариантов субтипа А, выделенных от ВИЧ-положительных пациентов ПФО, кластеризовались вокруг «украинских» и «российских» консенсусных образцов, как в первый, так и во второй период наблюдения (рис. 2).

Вторым по частоте выявления в 2011–2014 гг. ($2,0 \pm 0,6\%$) был вариант В, циркулирующий на пяти территориях округа (Нижегородская, Пензенская, Кировская области, республики Удмуртия и Чувашия). В этот период субтип В также доминировал в среде мужчин, имеющих секс с мужчинами ($53,8 \pm 2,2\%$), но вместе с тем в $38,4\%$ случаев был выделен у гетеросексуальных мужчин и женщин, имеющих в анамнезе беспорядочные половые связи с гражданами Европы, Азии, Америки как в России, так и за ее пределами, таким образом его распространение выходило за пределы группы гомо- и бисексуалов (см. рис. 2). В оба периода наблюдения полученные нами нуклеотидные последовательности варианта В кластеризовались с последовательностями субтипа В, взятыми в качестве референсных из GenBank, из стран Европы, Америки, Австралии, стран СНГ и других регионов России.

Субтип С ВИЧ-1 в ПФО среди исследуемых образцов обнаружен в одном случае — у ВИЧ-положительного

пациента из Самарской области, работавшего на территории Эфиопии и заразившегося там половым путем. Это подтверждается проведенным филогенетическим анализом (см. рис. 2): образец, полученный от данного пациента, образует общую ветвь с вариантами того же субтипа из Сенегала (Западная Африка) и Бурундии (Восточная Африка).

Рекомбинантная форма АВ в России впервые была обнаружена у ПИН Калининградской области [12, 13] и относительно долго встречалась только там. Впоследствии отдельные заносы этого вируса были выявлены и в других субъектах РФ, что подтверждено в наших исследованиях проведенным филогенетическим анализом. Данный вариант определялся на четырех территориях ПФО (Нижегородская, Кировская, Саратовская, Ульяновская области) с преимущественной частотой ($66,7\%$) у женщин, инфицированных от мужей, имеющих большое количество сексуальных контактов («вахтовики», дальнбойщики), и наркопотребителей, находившихся в учреждениях пенитенциарной системы. Нуклеотидные последовательности изученных штаммов вируса варианта АВ образуют общую ветвь с рекомбинантами из Калининградской области, России и Белоруссии (см. рис. 2).

Вариант AG, имеющий широкое распространение в странах Средней Азии, выявлен у двух ВИЧ-положительных пациенток из Самарской области. В обоих случаях инфицирование произошло в результате половых контактов с малознакомыми партнерами из других регионов страны. Нуклеотидные последовательности рассматриваемых нами вариантов AG вполне ожидаемо формируют общую ветвь со штаммами из Узбекистана и российским штаммом из Краснодара.

Нуклеотидные последовательности CRF01_AE ВИЧ-1, выделенные у пациентов из Нижегородской области и Республики Чувашия, формируют общий кластер с рекомбинантными штаммами из европейских стран (Словения, Испания), стран Средней Азии (Казахстан, Узбекистан) и с российскими штаммами (Иркутск, Смоленск). В 2/3 случаев данный рекомбинант выявлялся у ВИЧ-положительных наркопотребителей.

Циркулирующая рекомбинантная форма CRF06_crx

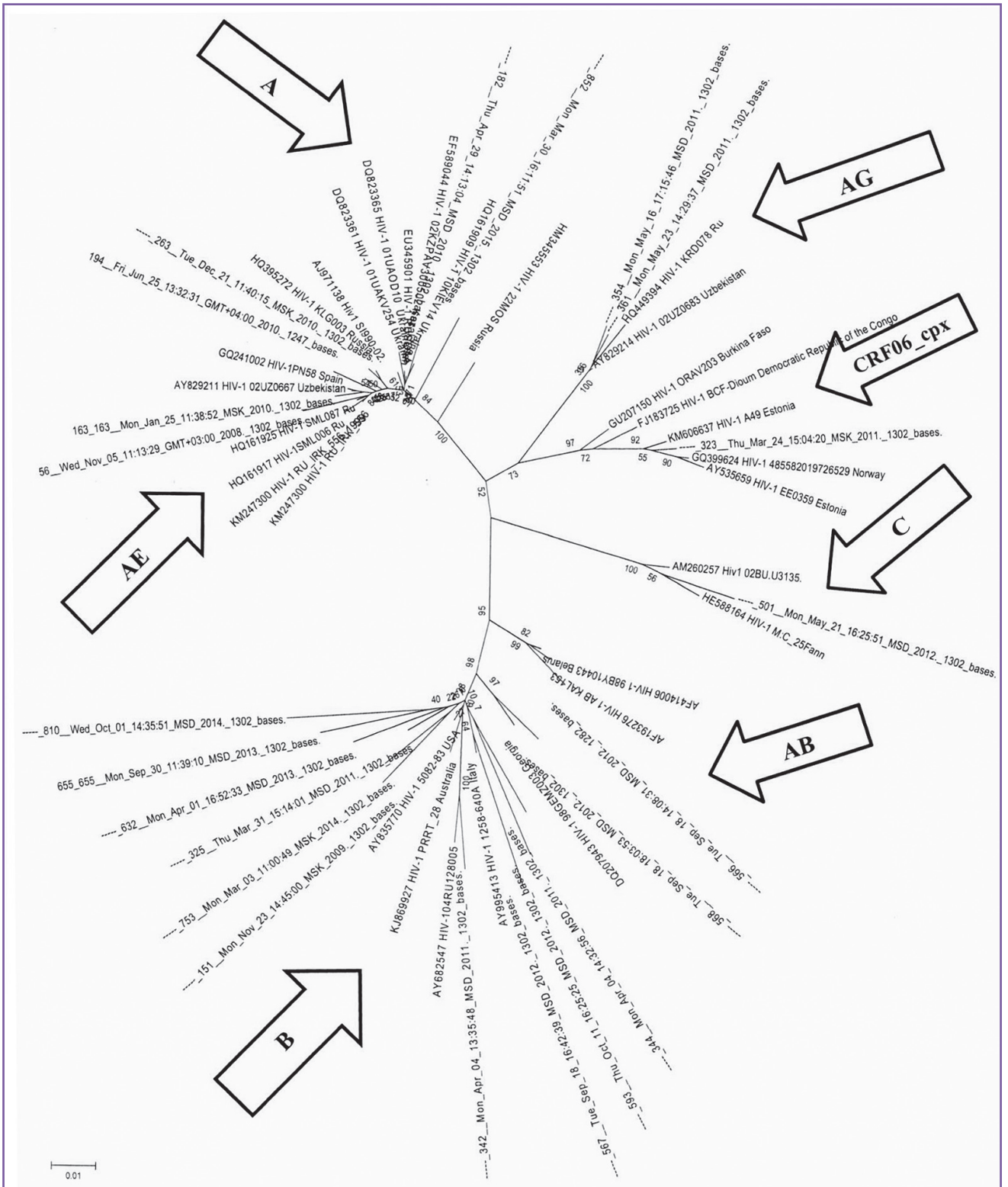


Рис. 2. Спектр субтипов ВИЧ-1, циркулирующих в субъектах Приволжского федерального округа. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа фрагментов гена *pol* генома российских и зарубежных штаммов ВИЧ-1

была обнаружена в одном случае у жительницы Кировской области, заразившейся в результате сексуальных контактов с ВИЧ-положительным партнером из Санкт-Петербурга, имеющим в анамнезе беспорядочные по-

ловые связи. Это согласуется с данными литературы [14], в которой констатируется, что с 2000 г. в Санкт-Петербурге относительно часто регистрируется вариант CRF06_cpx. Такой факт со всей очевидностью

объясняется географическим соседством с Эстонией, где в среде ПИИ доминирует именно данный рекомбинант ВИЧ-1 [15], имевший широкое распространение в 80–90-х гг. прошлого века в странах Западной Африки [16]. Проведенный филогенетический анализ подтвердил генетическую близость исследуемого образца (см. рис. 2) со штаммами из Эстонии, Норвегии и стран Центральной и Западной Африки (Демократическая Республика Конго и Буркина Фасо), образующими общий кластер.

Таким образом, современные молекулярно-генетические методы позволили установить, что распространение субтипов ВИЧ-1 в ПФО подчиняется общим закономерностям, связанным как с генетической изменчивостью ВИЧ, так и, в большей степени, с экономическими и эпидемиологическими особенностями пандемии инфекции ВИЧ-1.

Необходимо отметить, что в дальнейшем в связи с расширением миграционных потоков населения спектр субтипов ВИЧ в округе будет значительно расширяться. Так, в 2014 г. на ВИЧ-инфекцию согласно статистической отчетной форме №4 «Сведения о результатах исследований крови на антитела к ВИЧ» было протестировано 30 550 человек, прибывших на административные территории ПФО по гуманитарным обстоятельствам из Украины. Это стало причиной увеличения в 2,5 раза доли выявленных ВИЧ-положительных лиц: до 0,3% — среди всех иностранных граждан, до 0,6% — среди граждан Украины. Указанные обстоятельства, несомненно, будут вносить определенный вклад в развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в округе в плане большего разнообразия субтиповой структуры вируса, спектра выявляемых мутаций резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам и т.д. Применение современных методов молекулярной биологии для изучения на генетическом уровне особенностей вируса иммунодефицита человека может служить важным инструментом мониторинга текущей ситуации и прогнозирования эпидемии. Эти методы позволят с большой точностью и эффективностью проводить оценку, анализ и принимать решения с целью разработки профилактических и противоэпидемических мероприятий, являясь диагностической составляющей эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам территориальных и республиканских центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями ПФО: Кировской, Нижегородской, Пензенской, Самарской, Саратовской, Ульяновской областей, республик Удмуртия и Чувашия за предоставленные сведения и материалы.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям (туберкулез,

ИППП, гепатиты): методические рекомендации №6964-РХ. М; 2007. *Analiz epidemiologicheskoy situatsii po VICH-infektsii i soputstvuyushchim zabolevaniyam (tuberkulez, IPPP, gepatity): metodicheskie rekomendatsii №6964-RKh* [The analysis of epidemiological situation in HIV infection and comorbidities (tuberculosis, STD, hepatitis): guidelines No.6964-PX]. Moscow; 2007.

2. Богачев В.В., Тотменин А.В., Барышев П.Б., Мещерякова Ю.В., Черноусова Н.Я., Гашникова Н.М. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1 субтипов А и В, выделенных на территории Новосибирской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2012; 6: 45–52. Bogachev V.V., Totmenin A.V., Baryshev P.B., Meshcheryakova Yu.V., Chernousova N.Ya., Gashnikova N.M. Molecular-genetic characteristic of HIV-1 A and B subtypes variants isolated in Novosibirsk region. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2012; 6: 45–52.

3. Богословская Е.В. Комплекс молекулярно-генетических методов для мониторинга ВИЧ-инфекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб; 2011. Bogoslovskaya E.V. *Kompleks molekulyarno-geneticheskikh metodov dlya monitoringa VICH-infektsii*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [A complex of molecular genetic methods for HIV infection monitoring. DSc Thesis]. Saint Petersburg; 2011.

4. Богословская Е.В., Волошина П.В., Браславская С.И., Мызникова А.И., Шипулин Г.А. Изучение распространенности различных субтипов ВИЧ на территории РФ. В кн.: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярная диагностика». М; 2010; с. 16–19. Bogoslovskaya E.V., Voloshina P.V., Braslavskaya S.I., Myznikova A.I., Shipulin G.A. *Izuchenie rasprostranennosti razlichnykh subtipov VICH na territorii RF*. V kn.: *Materialy VII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Molekulyarnaya diagnostika"* [The prevalence rate study of different HIV subtypes in the Russian Federation. In: Proceedings of the VII All-Russian research and practice conference "Molecular diagnostics"]. Moscow; 2010; p. 16–19.

5. Казеннова Е.В., Бобков А.Ф. Подтипы вируса иммунодефицита человека 1 типа: классификация, происхождение и распространение в Европе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2003; 1: 90–96. Kazennova E.V., Bobkov A.F. Subtypes of human immunodeficiency virus 1: classification, the origin and circulation in Europe. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2003; 1: 90–96.

6. Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Шипулин Г.А. Изучение распространенности вариантов ВИЧ различных субтипов на территории Российской Федерации с использованием базы данных лекарственной устойчивости ВИЧ. В кн.: Материалы международной конференции «Общие угрозы — совместные действия. Ответ государств БРИКС на вызовы опасных инфекционных болезней». М; 2015; с. 241–243. Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Shipulin G.A. *Izuchenie rasprostranennosti variantov VICH razlichnykh subtipov na territorii Rossiyskoy Federatsii s ispol'zovaniem bazy dannykh lekarstvennoy ustoychivosti VICH*. V kn.: *Materialy mezhdunarodnoy konferentsii "Obshchie ugrozy — sovmestnye deystviya. Otvet gosudarstv BRIKS na vyzovy opasnykh infektsionnykh bolezney"* [The study of prevalence rate of different HIV subtypes on the Russian Federation territory using database of HIV drug resistance. In: Proceeding of the International conference "Shared threats — collaborative actions". BRICS response to the challenge of dangerous infectious diseases"]. Moscow; 2015; p. 241–243.

7. Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Тыргина Т.В., Ладная Н.Н. Прогностическое значение результатов генотипирования вирусов иммунодефицита человека, выделенных от больных первичной ВИЧ-инфекцией в 2009 и 2011 годах в Санкт-Петербурге. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина 2013; 1: 171–178. Musatov V.B., Yakovlev A.A., Tirgina T.V., Ladnaya N.N. The prognostic significance of the results of genotyping human immunodeficiency virus isolated from the patients with primary HIV-infection in 2009 and 2011 in St. Petersburg. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11: Meditsina* 2013; 1: 171–178.
8. 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; 49(1): 4–7. Sukhanova A.L., Kazennova E.V., Bobkova M.R., Kravchenko A.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Bobkov A.F., Pokrovskii V.V. Variants of human immunodeficiency virus type 1, detected in Russia among those infected by the sexual route. *Vopr Virusol* 2004; 49(1): 4–7.
9. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Бобкова М.Р., Ладная Н.Н., Кравченко А.В., Покровский В.В., Вебер Дж.Н. Нуклеотидные последовательности генов и изолятов вируса иммунодефицита человека типа 1, выявленных в России: обнаружение новых рекомбинантных вариантов. Вопросы вирусологии 2000; 6: 17–20. Bobkov A.F., Kazennova Ye.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Bobkova M.R., Ladnaya N.N., Kravchenko A.V., Pokrovskii V.V., Weber J.N. Nucleotide sequences GAG and ENV genes from human immunodeficiency virus type 1 isolates found in Russia: detection of new recombinant variants. *Vopr Virusol* 2000; 45(6): 17–20.
10. Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Лага В.Ю., Лаповок И.А., Глущенко Н.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Сибири и Дальнего Востока России. В кн.: Сборник материалов VIII Всероссийской научно-практической конференции. М; 2014; с. 45–46. Kazennova E.V., Neshumaev D.A., Laga V.Yu., Lapovok I.A., Glushchenko N.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R. Molekulyarno-epidemiologicheskaya kharakteristika epidemii VICH-infektsii v regionakh Sibiri i Dal'nego Vostoka Rossii. V kn.: *Sbornik materialov VIII Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Molecular epidemiological characteristics of HIV infection epidemics in Siberia and Far East regions. In: VIII All-Russian research and practice conference information package]. Moscow; 2014; p. 45–46.
11. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции/СПИД. М: Медицина; 1996; 248 с. Pokrovskiy V.V. *Epidemiologiya i profilaktika VICH-infektsii/SPID* [Epidemiology and prevention of HIV infection/AIDS]. Moscow: Meditsina; 1996; 248 p.
12. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ладная Н.Н., Бобкова М.Р., Кравченко А.В., Покровский В.В. Субтипы ВИЧ-1 в России в 1987–1998 гг. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 1999; 1: 43–45. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Ladnaia N.N., Bobkova M.R., Kravchenko A.V., Pokrovskii V.V. HIV-1 subtypes in Russia in 1987–1998. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1999; 1: 43–45.
13. Bobkov A., Kazennova E., Selimova L., Bobkova M., Khanina T., Ladnaya N., Kravchenko A., Pokrovsky V., Cheingsong-Popov R., Weber J. 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; 14(8): 669–676.
14. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Беляков Н.А. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге. Медицинский академический журнал 2012; 12(2): 97–104. Dement'yeva N.Ye., Sizova N.V., Lisitsyna Z.N., Belyakov N.A. Molecular and epidemiologic characteristic of HIV infection in Saint Petersburg. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal* 2012; 12(2): 97–104.
15. Laisaar K.T., Avi R., DeHovitz J., Uuskyla A. Estonia at the threshold of the fourth decade of the AIDS era in Europe. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27(8): 841–851, <http://dx.doi.org/10.1089/AID.2010.0223>.
16. Delatorre E., Bello G. Spatiotemporal dynamics of the HIV-1 CRF06_cpx epidemic in Western Africa. *AIDS* 2013; 27(8): 1313–1320, <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32835f1df4>.