

Казеннова Е.В.¹, Нешумаев Д.А.⁴, Рукавицын Д.В.¹, Лаповок И.А.¹, Лага В.Ю.¹, Ракчеева О.В.¹, Васильев А.В.¹,
Туманов А.С.¹, Воронцова Г.А.², Кузнецова А.В.², Лойфман Е.А.², Старухина И.Н.², Кустова О.И.³,
Половица Н.В.³, Липская Н.А.³, Бобкова М.Р.¹

Молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России)

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия; ²КГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Минздрава Хабаровского края, 680031, г. Хабаровск, Россия; ³ГБУЗ Амурской области «Амурская областная инфекционная больница», 675007, г. Благовещенск, Россия; ⁴КГБУЗ «Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», 660049, г. Красноярск, Россия

Представлены результаты молекулярно-эпидемиологического анализа вариантов вируса иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), распространенных в Благовещенске и Хабаровске. Показано, что в Благовещенске, как и по России в целом, доминирует штамм IDU-A подтипа A1 (92,5%). В Хабаровске отмечена гетерогенность циркулирующих вариантов ВИЧ-1. Наряду с вариантами IDU-A (66%) распространены вирусы подтипов В (12,6%), С (4,4%) и рекомбинантная форма CRF02_AG (17%). Методом филогенетического анализа не подтверждается версия о проникновении вариантов ВИЧ-1 из Китая и Японии.

Ключевые слова: ВИЧ-1; подтипы; мутации лекарственной устойчивости.

Molecular epidemiological analysis of the HIV infection in the Blagoveshchensk and Khabarovsk Area (Russian Far East)

Kazennova E. V.¹, Neshumaev D. A.⁴, Rukavitsyn D. V.¹, Lapovok I. A.¹, Laga V. Yu.¹, Rakcheeva O. V.¹,
Vasilyev A. V.¹, Tumanov A. S.¹, Vorontsova G. A.², Kuznetsova A. V.², Loyfman E. A.², Staruchina I. N.²,
Kustova O. I.³, Polovica N. V.³, Lipskaya N. A.³, Bobkova M. R.¹

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia;

²Khabarovsk Regional AIDS Centre, 680031, Khabarovsk, Russia; ³Amur Regional Infectious Diseases Hospital, 675007, Blagoveshchensk, Russia; ⁴Krasnoyarsk Regional AIDS Center, 660049, Krasnoyarsk, Russia

The results of the molecular-epidemiological analysis of the HIV-1 variants circulating in Blagoveshchensk and Khabarovsk (Russian Far East) were presented. In Blagoveshchensk HIV-1 IDU-A variants were dominated (92.5%), similar to the regions of the European part of Russia. In Khabarovsk the heterogeneity of circulating HIV-1 variants was noted. In addition to IDU-A variants (66.0%), the strains of subtype В (12.6%), С (4.4%) and recombinant strain form CRF02_AG (17.0%) were identified. Using the phylogenetic analysis method the version of the penetration of HIV-1 variants from China and Japan was not supported.

Key words: HIV-1; subtype; mutations of drug resistance.

Вирус иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1) появился в Западно-Центральной Африке в начале XX века в результате межвидовой передачи от шимпанзе к человеку [1]. Все многообразие циркулирующих вариантов ВИЧ-1 объединено в три группы – М, N и О. На сегодняшний день самой многочисленной и определяющей эпидемиологическую ситуацию в мире является группа М, которая подразделяется на подтипы А-D, F-H, J-K. Некоторые из них в свою очередь делятся на подгруппы, например А1-А4 и F1-F2. В результате генетической рекомбинации между штаммами разных подтипов возникли циркулирующие рекомбинантные формы (CRF), определяющие до 20% всех случаев ВИЧ-инфекции в мире [2].

В целях слежения за распространением вирусов во всех странах проводится молекулярно-эпидемиологический мониторинг, основанный на генотипировании вируса и предназначенный для определения циркулирующих подтипов и других генетических вариантов ВИЧ-1 [3]. Одна из задач такого мониторинга обусловлена возможными различиями в эффективности молекулярных лабораторных методов по отношению к разным подтипам ВИЧ-1. Большинство диагностических тест-систем, предназначенных для определения вирусной нагрузки,

выявления РНК/ДНК ВИЧ-1 и анализа мутаций лекарственной устойчивости (ЛУ), адаптированы для вариантов подтипа В, и в разное время были выявлены случаи недостаточной эффективности таких тест-систем при их использовании для неВ-подтипов [4, 5]. Кроме того, генетические различия между подтипами определяют естественными полиморфизмами, которые у неВ-подтипов часто выявляются в тех же позициях, которые у вариантов подтипа В ассоциированы с устойчивостью к противовирусным лекарственным средствам. Это может усложнить интерпретацию результатов генотипирования ВИЧ-1 и в свою очередь подбор схем терапии, а в конечном счете стать причиной ЛУ [6].

По данным литературы, при инфицировании вариантами разных подтипов ВИЧ-1 наблюдаются разная эффективность гетеросексуальной передачи и скорость прогрессирования заболевания. Так, при инфицировании вариантами вируса подтипа D СПИД в среднем развивается через 6,5 лет от момента заражения, рекомбинантными формами – через 5,6 лет, а вариантами подтипа А – через 8 лет [7]. При гетеросексуальном пути передачи эффективность заражения вариантами подтипа А выше, чем у подтипа D [8].

Наконец, большое разнообразие вариантов ВИЧ-1 является одной из основных проблем при разработке вакцины против ВИЧ. Это касается прежде всего тех стран, где наблюдается высокая гетерогенность вирусной популяции [9].

В РФ начиная с первого случая ВИЧ-инфекции, зафиксированного у российского гражданина в 1987 г., проводится постоянный мониторинг распространения вариантов ВИЧ-1 во многих регионах европейской и некоторых регионах азиатской территорий страны. С момента проникновения варианта ВИЧ-1 подтипа А1, названного впоследствии IDU-A, в 1995 г. в среду потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и их половых партнеров началось стремительное распространение этого варианта вируса по всей России. В начале 2000-х вариант IDU-A вышел за пределы данной группы риска и стал распространяться уже гетеросексуальным путем [10–17]. На сегодняшний день, по нашим оценкам, не менее 90% инфицированных лиц в России заражены вариантом IDU-A. Около 40%, по данным Федерального центра СПИДа, заразились в результате гетеросексуальных контактов [18]. Помимо варианта IDU-A ВИЧ-1 на территории России с низкой частотой встречаются варианты подтипа В среди ПИН, мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ), и лиц, инфицированных в результате гетеросексуальных контактов, а также рекомбинантная форма CRF03_AB, возникшая в результате рекомбинации вариантов IDU-A и В, циркулирующего среди ПИН на территории стран Восточной Европы [10]. Вне всякого сомнения, в России циркулируют вирусы и других подтипов, но частота встречаемости этих штаммов незначительна, они не попадают в поле зрения исследователей и, очевидно, не играют заметной роли в эпидемиологическом процессе [19].

За весь период наблюдений на территории России выявлены только две вспышки ВИЧ-инфекции, где доминировали варианты неА-подтипа, а именно рекомбинантная форма CRF03_AB. Первая с числом инфицированных 489 зарегистрирована в Калининградской области в 1998 г. [10], где штамм CRF03_AB и был впервые выделен, вторая ($n = 236$) – в 2006 г. в Череповце Вологодской области [20]. Подобные штаммы встречались и продолжают встречаться в других регионах России, но все они обнаруживаются спорадически и эпидемиологически связаны с Калининградской областью.

Регионы Восточной Сибири и Дальнего Востока были изучены в значительно меньшей степени, чем другие европейские и азиатские регионы России. Особый интерес для молекулярно-эпидемиологического слежения представляют регионы Дальнего Востока России (административные центры – Благовещенск и Хабаровск), имеющие общую границу с Китаем и расположенные близ Японии, где циркулируют варианты ВИЧ-1, отличные от типичных для России. Так, в Китае доминируют варианты подтипов В, В', С и рекомбинантные формы CRF01_AE, CRF07_BC, CRF08_BC, а в Японии – ВИЧ-1 подтипа В и рекомбинантный вариант CRF01_AE [21]. В связи с отдаленностью Благовещенска и Хабаровска от хорошо оснащенных научно-исследовательских центров и сложностью доставки биологического материала изучение вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в регионах Дальнего Востока, проводилось лишь эпизодически. Так, в 2004–2005 гг. был проведен генетический анализ образцов из Хабаровского края. Согласно полученным результатам на тот период в регионе доминировал гомогенный вариант ВИЧ-1 IDU-A, однако были выявлены и единичные случаи инфицирования вариантами подтипов В и С [22, 23].

По данным Федерального центра СПИДа, на 22 ноя-

бря 2012 г. в Амурской области и Хабаровском крае зарегистрировано 410 и 1996 инфицированных ВИЧ соответственно [18].

Хабаровск расположен на правом берегу реки Амур вблизи границы с Китаем (около 65 км). Через речной порт города осуществляется доставка грузов и пассажиров на север, развиваются морские перевозки судами типа «река–море» с выходом в Тихий океан к берегам Японии, а также пассажирские речные перевозки по реке Амур, в том числе в города соседнего Китая. Благовещенск является единственным административным центром субъекта РФ, находящимся непосредственно на границе с КНР, напротив района Айхуэй китайского городского округа Хэйхэ. Город Благовещенск и городской округ Хэйхэ разделяет река Амур, ширина которой в этой местности около 800 м. Между Благовещенском и Хэйхэ действует безвизовый режим.

Географическое положение Благовещенска и Хабаровска, создающее базу для постоянно растущих экономических и культурных связей России с Китаем и Японией, может служить основой и для возможности заражения ВИЧ в результате рискованного поведения как местных жителей, так и временно посещающих эти города людей. Это может в свою очередь привести к проникновению в указанные регионы Дальнего Востока России вариантов ВИЧ-1, которые не регистрировались ранее или выявлялись в единичных случаях.

В исследованных регионах, как и по стране в целом, проводится антиретровирусная терапия ВИЧ-инфицированных пациентов, что может сопровождаться возникновением мутации ЛУ ВИЧ-1. Возникая в составе генома случайно, мутации ЛУ закрепляются и эволюционируют под действием лекарственного препарата, приводя к снижению его эффективности. Эти мутации объединяют в две группы – первичные и вторичные. Первичные мутации выявляются обычно на фоне клинической неэффективности какого-либо лекарственного препарата и являются ее причиной. Вторичные мутации, как правило, возникают на фоне уже существующих первичных мутаций ЛУ и могут повышать репликативную способность мутантных (резистентных) вирусов или влиять на чувствительность ВИЧ-1 к лекарственным средствам, дополнительно снижая ее. Резистентные штаммы могут передаваться при разных путях передачи здоровым донорам и некоторое время циркулировать в организме зараженных пациентов. Частоту заражения резистентными штаммами оценивают показателем передающейся, или первичной резистентности. Согласно европейским рекомендациям, если в популяции недавно зараженных пациентов у 10% и более выявляют мутации ЛУ, рекомендовано менять тактику генотипирования и проводить тест на выявление мутаций ЛУ до начала антиретровирусной (АРВ) терапии с целью предотвращения неэффективности лечения [24].

Таким образом, цель настоящей работы – молекулярно-эпидемиологическое исследование вариантов ВИЧ-1, циркулирующих на территории Благовещенска и Хабаровска (Дальний Восток России) в настоящее время, включая и анализ мутаций ЛУ.

Материалы и методы

В работе исследовали 40 образцов плазмы крови от ВИЧ-инфицированных пациентов из Благовещенска и 88 образцов плазмы крови из Хабаровска. Вирусная нагрузка (вн) в образцах составила от 160 до 498 928 копий/мл. Все пациенты были зарегистрированы в региональных центрах СПИДа с диагнозом ВИЧ-инфекции в период 2002–2012 гг. и дали информированное согласие на участие в исследовании. Сбор образцов производили

Распределение генетических вариантов ВИЧ-1 по группам риска заражения в Благовещенске и Хабаровске

Регионы	Подтип									Итого
	A1			B		C		CRF02_AG		
	ПИН	ГС-путь	другое*	ПИН	ГС-путь	ПИН	ГС-путь	ПИН	ГС-путь	
Благовещенск	14 (35,0)	22 (55,0)	1 (2,5)	–	1 2,5%	–	–	–	2 (5,0)	40 (100)
Хабаровск	31 (35,0)	27 (31,0)	–	10 (11,5)	1 (1,1)	3 (3,3)	1 (1,1)	15 (17,0)	–	88 (100)
Итого ...	45 (35,1)	49 (38,2)	1 (0,8)	10 (7,8)	2 (1,6)	3 (2,4)	1 (0,8)	15 (11,7)	2 (1,6)	128 (100)

Примечание. * – вертикальный путь передачи. В скобках указан процент. ГС – гетеросексуальный.

по мере того, как больные приходили на систематический осмотр.

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.

Генотипирование вариантов вируса от ВИЧ-инфицированных пациентов из Благовещенска и Хабаровска проводили путем анализа нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы (1302 п. н.) ВИЧ-1, с использованием набора *ViroSeq* (версия 2) (*ViroSeq HIV-1 Genotyping System*, *Celera Diagnostics*, США). Секвенирование нуклеотидных последовательностей выполняли с использованием генетического анализатора *ABI Prism 3130* (*Applied Biosystems*, США). Анализ мутаций ЛУ проводили с помощью *ViroSeq HIV-1 Genotyping System Software v2.8*.

Подтипы ВИЧ-1 определяли с использованием референс-программы *HIVdbProgram: Sequence Analysis*, а также программ *REGA HIV-1 Subtyping Tool* (версия 2), представленных на сайте Стенфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>), и *COMET HIV-1* (<http://comet.retrovirology.lu/>).

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей проводили методом ближайших соседей, используя пакет программы *MEGA5.0*.

Результаты и обсуждение

При обследовании групп установили, что возраст пациентов из Благовещенска (BLG) варьировал от 21 года до 52 лет, за исключением ребенка семи лет, возраст пациентов из Хабаровска (КНВ) – от 20 до 62 лет. Соотношение мужчин и женщин в исследуемых когортах из Благовещенска и Хабаровска составило 2,3:1 и 1:2,3 соответственно.

Основным путем заражения в Благовещенске стали гетеросексуальные контакты с ВИЧ-инфицированными лицами (25/40; 62,5%), при употреблении инъекционных наркотиков были инфицированы 14 пациентов (14/40; 35%). 1 ребенок заразился вертикальным путем (1/40; 2,5%).

В Хабаровске основным путем передачи оказался инъекционный, среди обследованных пациентов ПИН составили большинство – 59 человек (59/88; 67,0%). Остальные 29 пациентов из анализируемой группы были инфицированы гетеросексуальным путем (29/88; 41,3%) (см. таблицу).

На момент забора крови на лечении АРВ-препаратами из анализируемых групп находился 1 пациент из Благовещенска и 9 пациентов из Хабаровска.

Результаты молекулярно-эпидемиологического исследова-

ния образцов из Благовещенска и Хабаровска представлены в таблице. Как следует из полученных данных, в Благовещенске доминирует вариант вируса подтипа A1 (37/40; 92,5%) с преобладанием гетеросексуального пути передачи (22/40; 55%). В этой же группе риска помимо указанных вариантов выявили вирусы подтипа В у 1 пациента (1/40; 2,5%) и CRF02_AG у 2 (2/40; 5%). Среди ПИН в этом городе обнаружены только варианты вируса подтипа A1 (14/40; 35%).

В Хабаровске в целом отметили более высокую гетерогенность популяции циркулирующих вирусов, причем наибольшее разнообразие ВИЧ-1 выявили среди ПИН. В этой группе риска доминирует штамм подтипа A1 (35/88; 35%), но наряду с этими вариантами циркулируют вирусы подтипов В (10/88; 11,5%), CRF02_AG (15/40; 17%) и С (3/88; 3,3%). Среди лиц, заразившихся гетеросексуальным путем, большинство инфицированы вариантом A1 (27/88; 31%); кроме них обнаружили единичные случаи заражения вариантами подтипов В (1/88; 1,1%) и С (1/88; 1,1%).

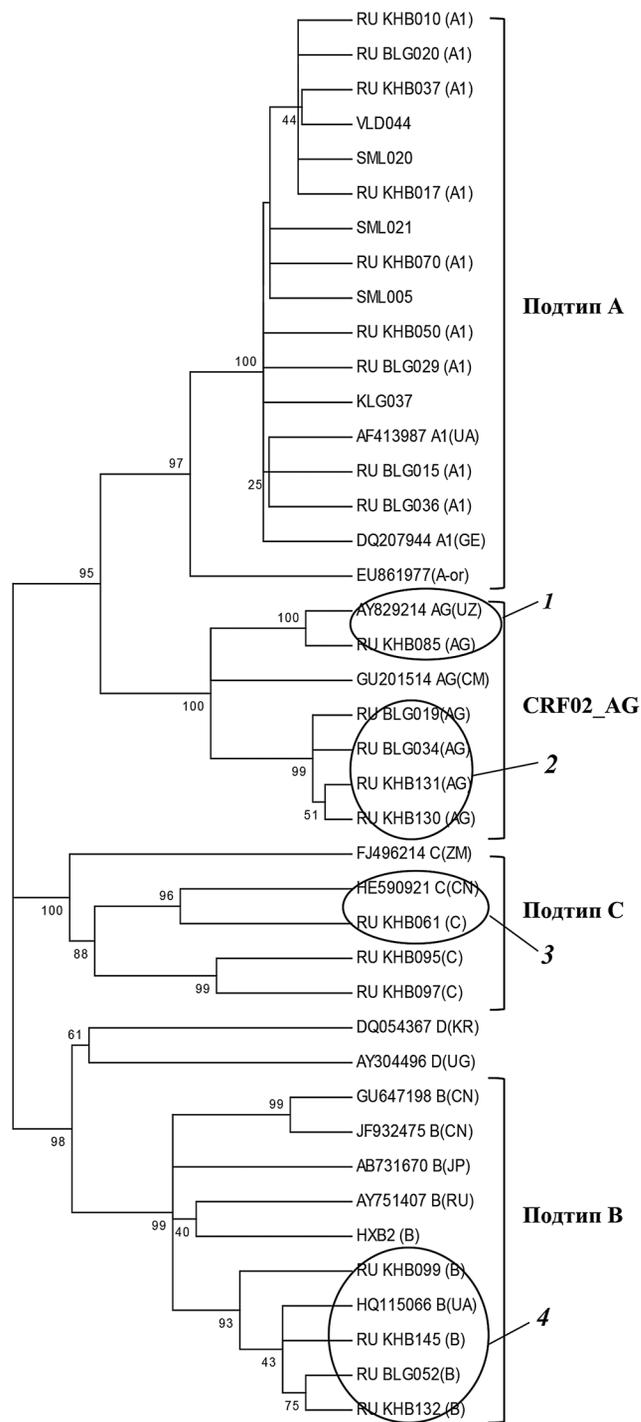
Таким образом, профиль циркулирующих генетических вариантов ВИЧ-1 в Благовещенске в основных группах риска остается таким же, как и в других, ранее исследованных областях РФ, и представлен в основном широко известным вариантом ВИЧ-1 IDU-A.

В Хабаровске отметили относительно высокую гетерогенность вариантов ВИЧ-1. Необходимо указать на высокую частоту встречаемости вирусов подтипа В и CRF02_AG среди ПИН, причем последний вариант среди лиц, заразившихся половым путем, в данном исследовании не обнаружили. Весьма интересно, что 9 из 15 пациентов, инфицированных CRF02_AG, заразились за пределами Хабаровского края. При детальном расследовании не выявили эпидемиологических связей между пациентами, инфицированными вирусом данной рекомбинантной формы, при этом даты первого положительного анализа на ВИЧ варьировали от 2001 до 2011 г.

Для выявления родства и возможного происхождения вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в Благовещенске и Хабаровске, провели филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей области гена *pol*, кодирующей протеазу и часть обратной транскриптазы, с преимущественным выбором в качестве референс-штаммов последовательностей ВИЧ-1 из Китая и Японии. На рисунке приведено филогенетическое древо для произвольно выбранных образцов вариантов подтипа A1, CRF02_AG, В и всех штаммов подтипа С, выявленных в Благовещенске и Хабаровске.

Как видно из рисунка, все последовательности вирусов подтипа A1 из анализированных регионов кластеризовались на одной ветви филогенетического древа вместе с доминирующим в России вариантом IDU-A, что указывает на принадлежность исследуемых последовательностей подтипа A1 к данному варианту.

Все варианты CRF02_AG из России кластеризовались между собой и с рекомбинантными штаммами из других регионов мира. Рекомбинант CRF02_AG, выявлен-



Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена *pol*, кодирующих протеазу и обратную транскриптазу, образцов из Благовещенска (BLG) и Хабаровска (КНВ).

VLG, KLG, SML – референс-последовательности вариантов IDU-A ВИЧ-1, циркулирующих на европейской части России. В овалах 1, 2, 3, 4 – результаты анализа. Комментарии в тексте.

ный как в Благовещенске, так и в Хабаровске, с высокой частотой встречается на территории бывших союзных республик – в Киргизии, Узбекистане, Казахстане [25]. Так, штамм RU_KHB085 достоверно формировал общую ветвь с образцом из Узбекистана, что может быть свидетельством возможного проникновения образца непосредственно из этого сопредельного России государства (см. рисунок, 1). Кроме того, остальные последовательности с высокой (99%) достоверностью формируют

ветвь с общим узлом, что свидетельствует об общности их происхождения (см. рисунок, 2).

Все варианты подтипа С объединились на одной ветви древа, включая и референс-штаммы. Лишь один вариант RU_KHB061 с высокой достоверностью формирует общую ветвь с китайским образцом HE590921 в пределах очерченной группы (см. рисунок, 3). Это может свидетельствовать о заражении россиянина китайским вариантом С.

Все варианты ВИЧ-1 подтипа В формировали общую ветвь с последовательностями варианта ВИЧ-1 подтипа В, циркулирующего среди ПИН на территории стран Восточной Европы (см. рисунок, 4 – пример кластеризации с образцом HQ115066 подтипа В из Украины).

Таким образом, версия о проникновении вариантов ВИЧ-1 с территорий Китая и Японии и последующей их циркуляции на Дальнем Востоке России не получила однозначного подтверждения по результатам филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей гена *pol*. В основном в регионе циркулирует хорошо известный генетический вариант ВИЧ-1 IDU-A, прочие варианты не обнаруживают явного сходства с китайскими и японскими вариантами подтипов С и В, которые образуют независимые ветви на филогенетическом древе. Вероятно, для уточнения происхождения этих вариантов потребуется дополнительный анализ вариантов ВИЧ-1 из Благовещенска и Хабаровска с привлечением анализа других областей генома или полноразмерных геномов.

Среди 10 пациентов, получавших лечение, только у 2 выявили первичные мутации ЛУ: у КНВ021 (вн 3900 копий/мл) к нуклеозидным и нуклеотидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ) (мутации M184V, G190C, K101E; лечение по схеме стокрин/комбивир); у КНВ075 (вн 930 копий/мл) к ННИОТ (мутация K103N; лечение по схеме зиаген/никавир/стокрин).

Среди наивных – у 3 пациентов из Благовещенска (3/39, 7,7%) и 3 из Хабаровска (3/79, 3,8%) обнаружили первичные мутации ЛУ: у BLG050 (вн 194 копий/мл) к НИОТ (мутация M184V); у BLG049 (вн 3433 копий/мл) к НИОТ и ННИОТ (мутации M184V и K103N); у BLG039 (вн 13445 копий/мл) к НИОТ (мутация M184V) и ингибиторам протеазы (мутация M46I); у КНВ099, КНВ109, КНВ117 к ННИОТ (мутация K103N).

В некоторых образцах обнаружили вторичную мутацию L101I/V, ассоциированную с чувствительностью к ингибиторам протеазы. Отметим высокую частоту встречаемости замены A62V, характерной для вариантов A1 (IDU-A), которая описана ранее как естественный полиморфизм генома ВИЧ-1 [6].

Выводы

Благовещенск и Хабаровск, несмотря на географическую близость этих регионов, существенно различаются между собой по разнообразию и частоте встречаемости генетических вариантов ВИЧ.

В Благовещенске, как и в целом по России, доминирует вариант вируса подтипа А1, и выявлены лишь единичные случаи инфицирования неА-подтипами.

Профиль вариантов ВИЧ-1 в Хабаровске заметно отличается от такового по территории России в целом. Несмотря на преобладание типичной для России генетической формы ВИЧ-1 подтипа А1, на территории широко распространены варианты ВИЧ-1 подтипов В и С, а также рекомбинантной формы CRF02_AG.

Результаты предварительного филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей по гену *pol* показали, что варианты ВИЧ-1 подтипа В в Хабаровске не

являются результатом заноса из Китая и/или Японии, но генетически близки к восточноевропейскому варианту вируса подтипа В.

Штаммы ВИЧ-1 CRF02_AG из Хабаровска и Благовещенска формируют, как показали результаты филогенетического анализа, общую группу, что свидетельствует об общности их происхождения, вероятно, из среднеазиатских стран.

Только в одном случае вариант подтипа С из Хабаровска близок к штаммам из Китая, происхождение других вирусов этого подтипа на исследованной территории требует дополнительного расследования.

Результаты данного исследования продемонстрировали, что распространение ВИЧ-1 далеко не всегда определяется только географическим положением регионов и экономическими связями между ними. Так, Амурская область и Хабаровский край граничат между собой и экономически связаны в рамках одного государства, однако профиль циркулирующих на территориях вариантов различается. То же можно сказать и о тесных контактах между районом Айхуэй китайского городского округа Хэйхэ и Благовещенском. Существование безвизового режима и свободной торговли не привело к распространению китайских вариантов на российской территории. Вероятно, между россиянами и китайцами отсутствуют тесные бытовые отношения, способствующие распространению инфекции. Нельзя исключить того, что среди китайских мигрантов циркулируют варианты ВИЧ-1, типичные для этой страны, но ВИЧ-инфицированные иностранцы не попадают в поле зрения российских инфекционистов, специализирующихся по ВИЧ-инфекции.

По нашему мнению, распространение ВИЧ-1 в регионах Дальнего Востока России преимущественно определяется миграционными потоками населения как внутри государства, так и между сопредельными государствами, а также инфраструктурой регионов. Так, через Хабаровск, который является крупным портовым городом для судов река–море, проходят транспортные пути из Азиатско-Тихоокеанского региона, по реке Амур осуществляются пассажирские речные перевозки, в том числе в города соседнего Китая. Постоянная миграция людей в портовом городе, рискованное поведение как местных жителей, так и временно посещающих эти города людей может привести к распространению любой инфекции на территории региона. Следует напомнить о том, что вариант ВИЧ-1 подтипа А1, который впоследствии получил распространение среди ПИН на территории бывшего СССР под названием IDU-A, был занесен из Центральной Африки в крупнейший порт Украины Одессу в 1993 г. [26]. В городе-порте Владивостоке также отмечается большое разнообразие вариантов ВИЧ-1 [27].

Подтверждением распространения вариантов ВИЧ-1 с миграционными потоками может служить и выявление на территории Хабаровска штаммов CRF02_AG, которые, вероятно, были привнесены мигрантами из среднеазиатских республик бывшего СССР, где данный вариант вируса циркулирует с высокой частотой. Миграционные процессы, происходящие на территории бывшего СССР, привели к появлению этих вариантов и в других регионах России [28].

Таким образом, представляет интерес проведение молекулярно-эпидемиологических исследований ВИЧ-инфекции в приграничных и крупных портовых городах России для изучения распространения вариантов ВИЧ-1 и их роли в эпидемическом процессе в этих регионах.

Полученные и анализированные нуклеотидные последовательности депонированы в Genbank №№ KC665916-KC665944, KC509837-509885, KC156532, KC156533,

KC208003-208005, KC254581-254615 (<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/search/search.html>).

Работа выполнена при финансовой поддержке Седьмой рамочной программы Европейского союза по проекту: «Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network (CHAIN)» № 223131, а также Министерства образования и науки РФ, соглашения 8148, 8154 и 8479.

ЛИТЕРАТУРА

1. Korber B., Muldoon M., Theiler J., Gao F, Gupta R, Lapedes A. et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000; 288 (5472): 1789–96.
2. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*. 2011; 25 (5): 679–89.
3. Salemi M. Toward a robust monitoring of HIV subtypes distribution worldwide. *AIDS*. 2011; 25 (5): 713–4.
4. Peeters M., Aghokeng A.F., Delaporte E. Genetic diversity among human immunodeficiency virus-1 non-B subtypes in viral load and drug resistance assays. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (10): 1525–31.
5. Бобкова М.Р., Буравцова Е.В., Суханова А.Л., Ольховский И.А., Бобков А.Ф., Покровский В.В. и др. Применение тест-системы AMPLICOR HIV-1 для диагностики ВИЧ-инфекции у новорожденных детей в России: первые результаты (2001–2002 гг.). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003; 6: 49–53.
6. Казеннова Е.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Васильев А.В., Бобкова М.Р. Естественные полиморфизмы гена *pol* варианта ВИЧ-1 IDU-A. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 4 (4): 44–51.
7. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Robb M., Kigozi G., Arroyo M., McCutchan F. et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (5): 707–13.
8. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Quinn T.C., Wawer M.J., Shepherd J., Robb M. et al. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. *AIDS*. 2009; 23 (18): 2479–84.
9. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol. Med.* 2012; 18 (3): 182–92.
10. 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; 14 (8): 669–76.
11. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Селимова Л.М., Ханина Т.А., Ладная Н.Н., Бобкова М.Р. и др. Молекулярно-вирусологические особенности эпидемии ВИЧ-инфекции в России и других странах СНГ. *Вестник РАМН*. 2003; 12: 83–5.
12. Казеннова Е.В., Бобкова М.Р., Земеров В.Б., Шанцева Н.А., Федотова Т.А., Кива Л.Д. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика очагов ВИЧ-инфекции среди наркоманов на южном Урале. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2004; 2: 34–7.
13. Зверев С.Я., Аликина Ю.И., Суханова А.Л., Казеннова Е.В., Гибадулин З.Г., Хафизов К.М. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции на территории Пермской области в 1999–2002 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004; 4: 12–6.
14. Гришечкин А.Е., Казеннова Е.В., Суханова А.Л., Белых С.И., Султанов Л.В., Демьяненко Э.Р. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции на территории Алтайского края. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006; 1: 15–9.
15. Rummyantseva O.A., Olkhovskiy I.A., Malysheva M.A., Ruzaeva L.A., Vasiliev A.V., Kazennova E.V. et al. Epidemiological networks and drug resistance of HIV type 1 in Krasnoyarsk region, Russia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2009; 25 (9): 931–6.
16. Казеннова Е.В., Антонова О.В., Кузин С.Н., Серкина Е.П., Соколова С.С., Васильев А.В. и др. Молекулярно-эпидемиологическое исследование распространения ВИЧ-1 на территории Республики Саха (Якутия). *Вопросы вирусологии*. 2011; 56 (5): 30–4.
17. 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.
18. Справка: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2012 г. Количество ВИЧ-инфицированных в России за 2012 год. Available at: <http://www.hivrussia.ru/stat/2012-3.shtml>
19. Бобков А.Ф., Казеннова Е.В., Бобкова М.Р. и др. Молекулярно-

- эпидемиологическая характеристика ВИЧ-1 на территории России. *Вестник РАМН*. 2002; 8: 40–2.
20. Казеннова Е.В., Бронникова А.В., Кузин С.Н. и др. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, циркулирующих в г.Череповце Вологодской области: второй случай эпидемической вспышки, вызванной рекомбинантом gagAenvB. *Вопросы вирусологии*. 2008; 53 (5): 23–7.
 21. Distribution of all HIV-1 sequences: WORLD. Available at: <http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp>
 22. Grishechkin A., Sukhanova A., Kazennova E., Trotsenko O., Bobkova M. The molecular-epidemiological characteristic of HIV-infection in Khabarovsk territory and Magadan region of the Asian part of Russian Federation. Materials of 4th IAS Conference of HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention incorporating the 19th ASHM Conference. Sydney, July 22-25, 2007. Abs WEPEA057: 195.
 23. Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. и др. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2011; 3 (4): 34–43.
 24. Европейские рекомендации по лекарственной устойчивости ВИЧ (2009, обновленные) Available at: <http://rega.kuleuven.be/cev>
 25. Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Васильев А.В., Лаповок И.А., Исмаилова А., Бейшеева Н. и др. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов ВИЧ-1, распространенных на территории Киргизии. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57 (5): 26–32.
 26. Thomson M.M., de Parga E.V., Vinogradova A., Sierra M., Yakovlev A., Rakhmanova A. et al. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former Soviet Union's countries derived from sequence analyses of preepidemiologically transmitted viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2007; 23 (12): 1599–604.
 27. Laga V., Kazennova E., Vasilyev A., Lapovok I., Kuz'mina A., Mikruykova Y. et al. HIV-1 genetic variants in Vladivostok, Russia. Abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3–6, 2013: 272.
 28. Никонорова Ю.В., Унагаева Н.В., Богачев В.В., Барышев П.Б., Мещерякова Ю.В., Черноусова Н.Я., Гашникова Н.М. и др. Исследование биологических свойств вариантов ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным препаратам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 6: 52–6.
 11. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Ladnaya N.N., Bobkova M.R. et al. The molecular and virological specificities of the epidemic of HIV infections in Russia and other CIS countries. *Vestnik RAMN*. 2003; 12: 83–5 (in Russian).
 12. Kazennova E.V., Bobkova M.R., Zemerov V.B., Shantseva N.A., Fedotova T.A., Kiva L.D. et al. Molecular epidemiology of HIV-infection in drug addicts of Southern Ural. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2004; 2: 34–7 (in Russian).
 13. Zverev S.Ya., Alikina Yu.I., Sukhanova A.L., Kazennova Ye.V., Sibadulin R.G., Khafizov K.M., Bobkov A.F. et al. Molecular and epidemiological characteristics of HIV infection in the Perm Region in 1999-2002. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2004; 4: 12–6 (in Russian).
 14. Grishechkin A.E., Kazennova E.V., Sukhanova A.L., Belykh S.I., Sultanov L.V. et al. Molecular and epidemiological characterization of HIV-infection in the Altai Territory. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2006; 1: 15–9 (in Russian).
 15. Rumyantseva O.A., Olkhovskiy I.A., Malysheva M.A. Ruzaeva L.A., Vasil'ev A.V., Kazennova E.V. et al. Epidemiological networks and drug resistance of HIV type 1 in Krasnoyarsk region, Russia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2009; 25 (9): 931–6.
 16. Kazennova E.V., Antonova O.V., Kuzin S.N., Serkina T.P., Sokolova L.S., Vasil'ev A.V. et al. Molecular and epidemiology studies of HIV-1 prevalence in the Republic of Sakha (Yakutia). *Voprosy virusologii*. 2011; 56 (5): 30–4 (in Russian).
 17. Bogachev V.V., Totmenin A.V., Baryshev P.B., Meshcheriakova Iu.V., Chernousova N.Ia., Gashnikova N.M. Molecular-genetic characteristic of HIV-1 A and B subtypes variants isolated in Novosibirsk region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2012; 6: 45–52 (in Russian).
 18. HIV infection in the Russian Federation in 2012. Quantity of HIV-infected people in Russia for 2012. Available at: <http://www.hivrussia.ru/stat/2012-3.shtml>
 19. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Bobkova M.R., Selimova L.M., Khanina T.A., Ladnaya N.N. et al. Molecular genetic characteristics of HIV-1 in Russia. *Vestnik RAMN*. 2002; 8: 40–2 (in Russian).
 20. Kazennova E.V., Bronnikova A.V., Kuzin S.N., Kirillova I.L., Ershova O.N., Afanas'eva L.R., Bobkova M.R. Molecular genetic characteristics of HIV-1 variants circulating in Cherepovets, Vologda region: the second case of the epidemic outbreak caused by the recombinant gagAenvB. *Voprosy virusologii*. 2008; 53 (5): 23–7 (in Russian).
 21. Distribution of all HIV-1 sequences: WORLD. Available at: <http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp>
 22. Grishechkin A., Sukhanova A., Kazennova E., Trotsenko O., Bobkova M. The molecular-epidemiological characteristic of HIV-infection in Khabarovsk territory and Magadan region of the Asian part of Russian Federation. Materials of 4th IAS Conference of HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention incorporating the 19th ASHM Conference. Sydney, July 22–25, 2007. Abs WEPEA057: 195.
 23. Dement'eva N.Ye., Sizova N.V., Lisitsyna Z.N., Maklakova V.A., Krutitskaya L.I., Belyakov N.A. Analysis of HIV subtypes and drug-resistant variants circulating in Saint-Petersburg. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2011; 3 (4): 34–43 (in Russian).
 24. The European HIV Drug Resistance Guidelines: 2009 update. Available at: <http://rega.kuleuven.be/cev>
 25. Laga V.Iu., Kazennova E.V., Vasil'ev A.V., Lapovok I.A., Ismailova A., Beisheeva N. et al. Molecular-genetic characterization of the HIV-1 variants abundant in Kirghizia. *Voprosy virusologii*. 2012; 57 (5): 26–32 (in Russian).
 26. Thomson M.M., de Parga E.V., Vinogradova A., Sierra M., Yakovlev A., Rakhmanova A. et al. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former Soviet Union's countries derived from sequence analyses of preepidemiologically transmitted viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2007; 23 (12): 1599–604.
 27. Laga V., Kazennova E., Vasilyev A., Lapovok I., Kuz'mina A., Mikruykova Y. et al. HIV-1 genetic variants in Vladivostok, Russia. Abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3–6, 2013: 272.
 28. Никонорова Ю.В., Унагаева Н.В., Богачев В.В., Барышев П.Б., Мещерякова Ю.В., Черноусова Н.Я., Гашникова Н.М. и др. Исследование биологических свойств вариантов ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным препаратам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 6: 52–6.

REFERENCES

1. Korber B., Muldoon M., Theiler J., Gao F, Gupta R, Lapedes A. et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000; 288 (5472): 1789–96.
2. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007. *AIDS*. 2011; 25 (5): 679–89.
3. Salemi M. Toward a robust monitoring of HIV subtypes distribution worldwide. *AIDS*. 2011; 25 (5): 713–4.
4. Peeters M., Aghokeng A.F., Delaporte E. Genetic diversity among human immunodeficiency virus-1 non-B subtypes in viral load and drug resistance assays. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16 (10): 1525–31.
5. Bobkova M.R., Buravtsova E.V., Sukhanova A.L., Ol'khovskiy I.A., Bobkov A.F., Pokrovskiy V.V. Use of test-system Amplicor HIV-1 for HIV-infection diagnosis in newborn in Russia – first results (2001–2002). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003; 6: 49–53 (in Russian).
6. Kazennova E., Lapovok I., Laga V., Vasilyev A., Bobkova M. Natural polymorphisms of HIV-1 IDU-A variant pol gene. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2012; 4 (4): 44–51 (in Russian).
7. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Robb M., Kigozi G., Arroyo M., McCutchan F. et al. Effect of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.* 2008; 197 (5): 707–13.
8. Kiwanuka N., Laeyendecker O., Quinn T.C., Wawer M.J., Shepherd J., Robb M. et al. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. *AIDS*. 2009; 23 (18): 2479–84.
9. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol. Med.* 2012; 18 (3): 182–92.
10. 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; 14 (8): 669–76.
11. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Selimova L.M., Khanina T.A., Ladnaya N.N., Bobkova M.R. et al. The molecular and virological specificities of the epidemic of HIV infections in Russia and other CIS countries. *Vestnik RAMN*. 2003; 12: 83–5 (in Russian).
12. Kazennova E.V., Bobkova M.R., Zemerov V.B., Shantseva N.A., Fedotova T.A., Kiva L.D. et al. Molecular epidemiology of HIV-infection in drug addicts of Southern Ural. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2004; 2: 34–7 (in Russian).
13. Zverev S.Ya., Alikina Yu.I., Sukhanova A.L., Kazennova Ye.V., Sibadulin R.G., Khafizov K.M., Bobkov A.F. et al. Molecular and epidemiological characteristics of HIV infection in the Perm Region in 1999-2002. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2004; 4: 12–6 (in Russian).
14. Grishechkin A.E., Kazennova E.V., Sukhanova A.L., Belykh S.I., Sultanov L.V. et al. Molecular and epidemiological characterization of HIV-infection in the Altai Territory. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2006; 1: 15–9 (in Russian).
15. Rumyantseva O.A., Olkhovskiy I.A., Malysheva M.A. Ruzaeva L.A., Vasil'ev A.V., Kazennova E.V. et al. Epidemiological networks and drug resistance of HIV type 1 in Krasnoyarsk region, Russia. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2009; 25 (9): 931–6.
16. Kazennova E.V., Antonova O.V., Kuzin S.N., Serkina T.P., Sokolova L.S., Vasil'ev A.V. et al. Molecular and epidemiology studies of HIV-1 prevalence in the Republic of Sakha (Yakutia). *Voprosy virusologii*. 2011; 56 (5): 30–4 (in Russian).
17. Bogachev V.V., Totmenin A.V., Baryshev P.B., Meshcheriakova Iu.V., Chernousova N.Ia., Gashnikova N.M. Molecular-genetic characteristic of HIV-1 A and B subtypes variants isolated in Novosibirsk region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2012; 6: 45–52 (in Russian).
18. HIV infection in the Russian Federation in 2012. Quantity of HIV-infected people in Russia for 2012. Available at: <http://www.hivrussia.ru/stat/2012-3.shtml>
19. Bobkov A.F., Kazennova E.V., Bobkova M.R., Selimova L.M., Khanina T.A., Ladnaya N.N. et al. Molecular genetic characteristics of HIV-1 in Russia. *Vestnik RAMN*. 2002; 8: 40–2 (in Russian).
20. Kazennova E.V., Bronnikova A.V., Kuzin S.N., Kirillova I.L., Ershova O.N., Afanas'eva L.R., Bobkova M.R. Molecular genetic characteristics of HIV-1 variants circulating in Cherepovets, Vologda region: the second case of the epidemic outbreak caused by the recombinant gagAenvB. *Voprosy virusologii*. 2008; 53 (5): 23–7 (in Russian).
21. Distribution of all HIV-1 sequences: WORLD. Available at: <http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp>
22. Grishechkin A., Sukhanova A., Kazennova E., Trotsenko O., Bobkova M. The molecular-epidemiological characteristic of HIV-infection in Khabarovsk territory and Magadan region of the Asian part of Russian Federation. Materials of 4th IAS Conference of HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention incorporating the 19th ASHM Conference. Sydney, July 22–25, 2007. Abs WEPEA057: 195.
23. Dement'eva N.Ye., Sizova N.V., Lisitsyna Z.N., Maklakova V.A., Krutitskaya L.I., Belyakov N.A. Analysis of HIV subtypes and drug-resistant variants circulating in Saint-Petersburg. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2011; 3 (4): 34–43 (in Russian).
24. The European HIV Drug Resistance Guidelines: 2009 update. Available at: <http://rega.kuleuven.be/cev>
25. Laga V.Iu., Kazennova E.V., Vasil'ev A.V., Lapovok I.A., Ismailova A., Beisheeva N. et al. Molecular-genetic characterization of the HIV-1 variants abundant in Kirghizia. *Voprosy virusologii*. 2012; 57 (5): 26–32 (in Russian).
26. Thomson M.M., de Parga E.V., Vinogradova A., Sierra M., Yakovlev A., Rakhmanova A. et al. New insights into the origin of the HIV type 1 subtype A epidemic in former Soviet Union's countries derived from sequence analyses of preepidemiologically transmitted viruses. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2007; 23 (12): 1599–604.
27. Laga V., Kazennova E., Vasilyev A., Lapovok I., Kuz'mina A., Mikruykova Y. et al. HIV-1 genetic variants in Vladivostok, Russia. Abstracts of the 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, March 3–6, 2013: 272.
28. Никонорова Ю.В., Унагаева Н.В., Богачев В.В., Барышев П.Б., Мещерякова Ю.В., Черноусова Н.Я., Гашникова Н.М. и др. Исследование биологических свойств вариантов ВИЧ-1, резистентных к антиретровирусным препаратам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 6: 52–6 (in Russian).

Поступила 17.05.13

Received 17.05.13