

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА / LABORATORY DIAGNOSTICS

УДК 578.53+578.287+616.98

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90>

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВИЧ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

© ¹Ю. В. Останкова, ¹А. Н. Щемелев, ¹Е. Б. Зуева, ⁴М. А. Чурина, ¹Д. Э. Валутите, ^{1,2,3}А. В. Семенов¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия⁴Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Эпидемия ВИЧ остается самой разрушительной в истории человечества, несмотря на комплексные профилактические мероприятия. Особое значение имеет фармакорезистентность ВИЧ к препаратам сразу нескольких групп, так как это значительно сокращает возможности терапии. Из-за низкой приверженности терапии некоторых категорий пациентов, а также возможности передачи фармакорезистентных ВИЧ в различных условиях лечение может не давать положительных результатов у 16–27% пациентов, не получавших АРВТ, и у 50–70% ранее лечившихся больных. *Цель.* Целью нашей работы было оценить молекулярно-эпидемиологическую структуру и фармакорезистентные варианты ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельске. *Материалы и методы.* Для оценки молекулярно-эпидемиологической структуры и фармакорезистентных вариантов ВИЧ у 76 ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии из Архангельской области проводили анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена полимеразы (*pol*) ВИЧ. *Результаты.* В обследованной группе преобладал ВИЧ генотипа А варианта А6 (IDU-A) (89,5%) по сравнению с генотипом В (9,2%), в одном случае (1,3%) выявлен вариант CRF03_AB. У 86,8% пациентов определена резистентность к каким-либо препаратам. Среди пациентов с выявленными мутациями фармакорезистентности показаны мутации устойчивости к ингибиторам протеазы у 33,3%, к ингибиторам обратной транскриптазы — у 92,4%. Образцы с фармакорезистентностью только к НИОТ составили 16,6%, к НеНИОТ 1,5%, к ИП 10,6%, одновременно к ИП и НИОТ 12,1%, к НИОТ и НеНИОТ 46,96%, ко всем трем группам препаратов одновременно — 12,1%. Наиболее распространены мутации лекарственной устойчивости к ламивудину и эмтрицитабину (M184V), невирапину и эфавирензу (K103N, G190S), аналогам тимидина (T215F/Y и/или K219Q/E и/или D67N) и нетимидиновым аналогам нуклеозидов (L74V).

Ключевые слова: ВИЧ, лекарственная устойчивость, молекулярная эпидемиология, генотипы, ген *pol*, Архангельск

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Останкова Ю.В., Щемелев А.Н., Зуева Е.Б., Чурина М.А., Валутите Д.Э., Семенов А.В. Молекулярная эпидемиология и фармакорезистентность ВИЧ у пациентов с вирусологической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельской области // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2019. № 4. С. 79–90, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90>.

Контакт: Останкова Юлия Владимировна, shenna1@yandex.ru

HIV MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND PHARMACO-RESISTANCE IN PATIENTS WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY FAILURE IN ARKHANGELSK DISTRICT

© ¹Yuliya V. Ostankova, ¹Aleksandr N. Schemelev, ¹Elena B. Zueva, ⁴Mariya A. Churina, ¹Diana E. Valutite, ^{1,2,3}Aleksandr V. Semenov¹St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

⁴Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin, St. Petersburg, Russia

Introduction. The HIV epidemic remains the most devastating in the history of mankind, despite comprehensive preventive measures. The HIV pharmacological resistance to several groups drugs at once is particular importance since this significantly reduces the therapy possibilities. Due to the low adherence to the treatment of patients certain categories, as well as the HIV drug-resistant transmission under various conditions possibility, treatment may not give positive results in 16–27% of patients who did not receive ART and in 50–70% of previously treated patients. *The aim* of our work was to evaluate the molecular-epidemiological structure and pharmaco-resistant HIV variants in patients with antiretroviral therapy virologic failure in Arkhangelsk. **Materials and methods.** To evaluate the molecular-epidemiological structure and pharmaco-resistant HIV variants in 76 HIV-infected patients with virologic failure of antiretroviral therapy from the Arkhangelsk region, HIV polymerase gene (*pol*) nucleotide sequences were analyzed. **Results.** In the examined group, HIV subtype A6 (IDU-A) prevailed (89,5%) compared with subtype B (9,2%), in one case (1,3%) the variant CRF03_AB was detected. For 86,8% of patients, resistance to any drugs was determined. Including resistance to protease inhibitors mutations — 33,3%, to revertase inhibitors — 92,4%. Isolates with pharmaco-resistance only to NRTIs amounted to 16,6%, to NNRTIs 1,5%, to PI 10,6%, simultaneously to PI and NRTIs 12,1%, to NRTIs and NNRTIs 46,96%, to all three groups of drugs at the same time — 12,1%. The most common mutations are drug resistance to lamivudine and emtricitabine (M184V), nevirapine and efavirenze (K103N, G190S), thymidine analogs (T215F/Y and/or K219Q/E and/or D67N), and non-thymidine L nucleoside analogues).

Key words: HIV, drug resistance, molecular epidemiology, subtype, gene *pol*, Arkhangelsk

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

For citation: Ostantkova Yu.V., Shchemelev AN., Zueva E.B., Churina M.A., Valutite D.E., Semenov AV. HIV molecular epidemiology and pharmaco-resistance in patients with antiretroviral therapy failure in Arkhangelsk district // *HIV infection and immunosuppression*. 2019. No. 4. pp. 79–90, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-79-90>.

Contact: *Ostantkova Yuliya Vladimirovna, shenna1@yandex.ru*

Введение. По состоянию на 2017 год в мире насчитывалось 36,9 млн человек, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), а эпидемия ВИЧ остается самой разрушительной в истории человечества, несмотря на комплексные профилактические мероприятия [1]. Вирусы, ответственные за эту глобальную пандемию, распространяющуюся из Центральной Африки, классифицируются по девяти филогенетически различным генотипам (AD, FH, J и K), нуклеотидные последовательности которых отличаются друг от друга на 25–35%, субгенотипам (A1, A2, F1 и F2), отличие между которыми составляет 15–20% [2]. Существующие геноварианты могут рекомбинировать, приводя к появлению новых форм, классифицируемых как циркулирующие рекомбинантные формы (CRF) и уникальные рекомбинантные формы (URFs). Распределение генотипов/субгенотипов ВИЧ в мире неоднородно и варьирует в зависимости от географического региона [3]. В Восточной Европе и Центральной Азии, включая страны, ранее входившие в состав СССР, преобладают случаи инфекции ВИЧ, вызванные вирусами генотипа А, однако наблюдается тенденция к увеличению распростра-

ненности не-А генотипов. Так, в Российской Федерации доминирующим является ВИЧ А, далее следуют геноварианты В (6,5%), CRF63_02A1 (8,9%), CRF02_AG (4,0%) и С-клады (1,4%) [4].

В последнее время появление новых случаев ВИЧ-инфекции уменьшилось, и согласно оценкам ежегодное число новых случаев инфицирования среди взрослого населения в мире в целом оставалось практически неизменным, однако за тот же период (с 2010 по 2015 г.) ежегодная оценка ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии показала увеличение количества новых случаев на 57% [5]. Существенная доля инфицированных людей проживает на территории Российской Федерации [6]. В целом среди стран бывшего СССР в России бремя эпидемии ВИЧ является самым высоким: в 2014 г. число новых случаев увеличилось на 13% по сравнению с 2013 г., а в 2015 г. зарегистрирован 742 631 случай заболевания [5]. К 30 июня 2019 г., согласно представленным территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД данным, пораженность населения ВИЧ-инфекцией в России составила 709,2 на 100 тыс. населения [7].

Первые эпидемии ВИЧ в странах бывшего Советского Союза начались среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в середине 1990-х годов на территории Украины, а выявляемые при этом образцы характеризовались как сравнительно однородные варианты генотипа А1, отличающегося от других вариантов генотипа А, имеющих, впрочем, низкую распространенность в мире. Впоследствии данный геновариант ВИЧ, ставший доминантным в странах бывшего Советского Союза, получил обозначение IDU-A (от Injecting Drug Users) или AFSU в соответствии с географическим ареалом (от former Soviet Union countries), а несколько лет назад при пересмотре номенклатуры этот уникальный вирус выделили в отдельный субгенотип ВИЧ А6 [8]. Второй геновариант ВИЧ, получивший распространение в это же время на Украине, генотип В, обозначаемый как IDU-B или BFSU и относящийся к монофилетической кладе, также отличался от последовательностей генотипа В, циркулирующих в Западной Европе, но его распространенность в большинстве случаев ограничивалась узким географическим регионом [6].

В последующие годы эпидемия ВИЧ продолжала распространяться, затрагивая гетеросексуалов и мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ). Уже в 2010 г. среди новых случаев инфицирования 37,3% были заражены посредством гетеросексуального полового контакта, а в 2014 г. ПИН составляли только 57,3% зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции и 72,4% случаев с определенным путем передачи. В настоящее время данные эпидемиологического надзора показывают большие региональные различия в распространенности ВИЧ среди ПИН, варьирующие от 3 до 64% [9].

Таким образом, с изменением доминирующего пути передачи в России соотношение генотипов ВИЧ также изменилось. Общая доля субгенотипов не-А6 увеличилась с 7% в 2000 г. до 10–20% в 2010 г., доля инфекций, вызванных генотипом А6, уменьшилась с 91,75% в 2000–2001 гг. до 70,55% в 2014–2015 гг. при одновременном росте распространенности генотипов В, С и CRFs [4]. Вирус генотипа В (7,9%) — наиболее часто выявляемый вариант ВИЧ не-А6, за которым примерно в 7,01% случаев следует AG-рекомбинант, далее генотип G (1,3%) и генотип С (1,06%) [10]. Несмотря на современную распространенность на территории РФ иных генотипов ВИЧ, а также рекомбинантных форм вируса [11, 12], частота

встречаемости субгенотипа А6 в стране все еще превышает 70%, а в некоторых регионах достигает 90% [13].

Введение высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), главной целью которой является подавление репликации вируса, значительно улучшает прогноз для ВИЧ-инфицированных пациентов, снижает смертность и количество осложнений, связанных с ВИЧ, увеличивает выживаемость пациентов. Правильное использование препаратов фактически превратило неизбежно смертельное заболевание в хроническое состояние, поддающееся лечению путем подавления вирусной нагрузки до неопределяемых уровней и обеспечения постоянного увеличения количества CD4 + Т-лимфоцитов [14].

Увеличение числа умерших среди ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе умерших вследствие ВИЧ-инфекции, связывают с недостаточным охватом больных диспансерным наблюдением и лечением. Так, по данным на 2017 г., в РФ охват больных лечением составил 35,5% от числа живущих с диагнозом ВИЧ-инфекция или 47,8% от числа состоявших на диспансерном наблюдении [7]. Тем не менее в большинстве случаев при соблюдении режима лечения прогноз благоприятен, что значительно уменьшает риск прогрессии заболевания и снижает вероятность распространения патогена.

Однако несмотря на резкое улучшение показателей ВИЧ/СПИДа после введения АРВТ лекарственная резистентность вируса остается серьезной угрозой устойчивому воздействию антиретровирусных препаратов во всем мире [15]. Высокая скорость эволюции вируса, его молекулярно-генетическая изменчивость, являющаяся результатом большого числа ошибок обратной транскрипции (5×10^{-5} , то есть приблизительно одна мутация на цикл репликации) при репликации вируса, высоких темпов мутации и рекомбинации фермента обратной транскриптазы (ОТ) (средний уровень $1,38 \times 10^{-4}$ случаев рекомбинации/соседний сайт/поколение *in vivo*, то есть 20–50% мутаций являются результатом процесса рекомбинации вирусных РНК), а также неравномерность скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ (среди множества генерируемых в организме пациента вариантов вируса с разнообразными мутациями происходит отбор резистентных к противовирусному препарату штаммов) приводят к накоплению с течением времени мутаций лекарственной устойчивости

[16]. А такие факторы, как низкая приверженность терапии, характерная для ПИН и их половых партнеров, отсутствие контроля уровня вирусной нагрузки в периферической крови, бесосновательное изменение схемы терапии увеличивают риск развития резистентности вируса к лекарственным средствам [17].

Особое значение приобретает фармакорезистентность ВИЧ к препаратам сразу нескольких групп, так как это значительно сокращает возможности терапии. Например, перекрестную устойчивость к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) и ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НеНИОТ) объясняют обеспечением условий для развития фармакорезистентности балансом между деградацией РНК и НИОТ-фосфолиазом/НеНИОТ-диссоциацией (за счет нарушений аналогичных этапов обратной транскрипции). Дополнительные трудности создает возможность передачи фармакорезистентных ВИЧ в различных условиях как между взрослыми людьми, так и от матери к ребенку, при этом для многих точечных мутаций фармакорезистентности, а также ревертантных мутаций показана устойчивость передаваемых вариантов, несмотря на отсутствие лекарственного давления. Например, в Нью-Йорке показатель первичной резистентности увеличился с 13,2% в период 1995–1998 гг. до 24,1% в период 2003–2004 гг., а показатель передаваемой множественной лекарственной устойчивости за тот же период увеличился с 2,6% до 9,8% [18]. Высокие показатели первичной резистентности (19,2%) были показаны в 2003 году в Великобритании, в то время как Швейцарские когортные исследования показали значительно меньшую распространенность первичной резистентности — 7,7% [18]. По данным разных исследовательских групп среди пациентов с вирусией ВИЧ, получавших АРВТ, у 76–90% была по крайней мере одна мутация лекарственной устойчивости, в то же время в Швейцарском когортном исследовании ВИЧ распространенность фармакорезистентного вируса среди пациентов, подвергшихся АРВТ, оценивалась как 50–60% в 1999 г. и 39–53% в 2006 г. [18]. В связи с вышесказанным лечение может не давать положительных результатов как у пациентов, не получавших АРВТ, так и у ранее лечившихся больных.

Целью нашей работы было оценить молекулярно-эпидемиологическую структуру и фармакорезистентные варианты ВИЧ у пациентов с вирусоло-

гической неэффективностью антиретровирусной терапии в Архангельске.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы крови 76 пациентов с ВИЧ-инфекцией, направленные в Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом (СЗО Центр СПИД) на базе Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в 2014–2019 гг. на определение лекарственной устойчивости вируса в связи с вирусологической неэффективностью АРВТ (вирусная нагрузка >50 копий/мл после 6 месяцев АРВТ или повышение вирусной нагрузки после первичного подавления репликации вируса) из Архангельской области.

Приверженность пациентов терапии оценивали со слов пациентов, которым предлагалось оценить свою приверженность, исходя из критериев: прием более 95% предписанных врачом доз — высокая приверженность, прием 70–95% предписанных доз — средняя приверженность, прием менее 70% предписанных доз — низкая приверженность.

Определение нуклеотидных последовательностей проводили с использованием генетического анализатора ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Генотипирование ВИЧ проводили на основе анализа нуклеотидных последовательностей участка гена полимеразы (*pol*) протяженностью 1377 нт., кодирующего протеазу (PR) и часть обратной транскриптазы (RT/OT) в области 2084–3460 нт., координаты даны для представленного в международной базе данных GenBank ВИЧ HXB2 (K03455.1). Обработку данных, полученных в ходе секвенирования фрагментов, проводили с помощью программного обеспечения ДЕОНА (ООО «МедАйтиГрупп», Россия). Для анализа мутаций лекарственной устойчивости использовали базу данных Стэнфордского университета (<http://hivdb.stanford.edu>). Первичный анализ нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA версия 7, используя алгоритм ClustalW. В связи с тем, что для исследуемого региона ВИЧ показана высокая скорость эволюции, а скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ неравномерны, оценку эволюционного расстояния между последовательностями проводили по модифициро-

ванной формуле Тамуры–Ней, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа применяли алгоритм Neighbor-joining, позволяющий оптимизацию деревьев в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции», при оценке достоверности филогенетических связей использовали бутстреп (bootstrap) анализ для 1000 независимых построений каждого филогенетического дерева [19].

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ MS Excel, Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.). Для оценки достоверности различий численных данных, полученных при парных сравнениях, использовали, в зависимости от характеристик выборок, точный критерий Фишера или критерий χ^2 с поправкой Йетса. В качестве порога достоверности отличий было определено значение вероятности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При половозрастном обследовании группы показано, что количество мужчин в группе преобладало по сравнению с женщинами — 65,8% и 34,2% соответственно. Возраст пациентов в обследуемой группе варьировал от 19 до 58 лет и составил в среднем $37,7 \pm 7,5$ лет. Возраст пациентов при первом выявлении ВИЧ составил от 18 до 48 лет (в среднем $31,09 \pm 8,59$ года), различий между женщинами ($31,29 \pm 8,94$ года) и мужчинами ($31 \pm 8,55$ года) не обнаружено. При этом только у 48% мужчин и 50% женщин ВИЧ-инфекция впервые была выявлена в возрасте старше 30 лет.

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, Архангельская область относится к территориям с низким уровнем распространения и концентрированной стадией эпидемии ВИЧ-инфекции, однако наблюдается тенденция к ухудшению эпидемической ситуации [20]. Наибольший уровень пораженности населения в РФ в настоящее время наблюдается в возрастной группе 30–44 года, что соответствует возрастному распределению в обследованной нами группе. Количество мужчин и женщин в группе (65,8 и 34,2% соответственно) не отличается от распределения ВИЧ-инфицированных лиц по полу среди жителей Архангельской области, где женщины составили — 28,7%, мужчины — 71,3% [20]. Таким образом, обследованная нами группа по половозрастному составу отражает популяцию ВИЧ-инфицированных больных Архангельской области.

Срок от выявления ВИЧ-инфекции до начала антиретровирусной терапии в обследованной нами

группе варьировал от 0 до 12 лет и в среднем составил $3,48 \pm 3,47$ года, отличий между мужчинами и женщинами выявлено не было. Антиретровирусная терапия с момента введения первой схемы и до настоящего направления образца крови пациентов на анализ для выявления мутаций лекарственной устойчивости с целью коррекции терапии в связи с отсутствием вирусологически эффективного ответа велась от 1 до 13 лет, в среднем $3,64 \pm 2,36$ года.

В большинстве случаев (43,4%) использовалась только 1 схема АРВТ, в 22,4% случаев — 3 схемы, 2 и 4 схемы применяли по 11,8% пациентов, 10,5% использовали 5 схем АРВТ. Следует отметить преимущественно низкую приверженность терапии большинства пациентов обследованной группы (61,8%) по сравнению со средней (30,3%) и высокой (7,9%) приверженностью.

Для всех образцов были получены нуклеотидные последовательности, кодирующие протеазу и фрагмент обратной транскриптазы, с использованием которых для дальнейшего анализа определены субгенотипы ВИЧ.

На основании филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей 76 образцов показано, что в обследованной группе больных преобладал ВИЧ генотипа А (89,5%) по сравнению с генотипом В (9,2%), в одном случае (1,3%) был выявлен вариант CRF03_AB. Филогенетические отношения между исследованными образцами, полученными от ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологической неэффективностью АРВТ из Архангельской области, и референсными последовательностями из международной базы данных GenBank представлены на рис. 1. Для сравнения были выбраны нуклеотидные последовательности ВИЧ генотипов А1, В, С, F, CRF02_AG, CRF03_AB, а также характерные для РФ геноварианты А6 (AFSU) и BFSU, выявленные в разных городах России и странах ближнего зарубежья.

Все выявленные образцы генотипа А располагались на одной ветви филогенетического дерева с референсными последовательностями субгенотипа А6 (IDU-A), что свидетельствует о принадлежности исследованных нами образцов к этому геноварианту, подтверждая его преобладание в регионе. Несмотря на высокую идентичность нуклеотидных последовательностей ВИЧ А6 в группе, на филогенетическом древе наблюдается тенденция к субкластеризации и выделяются несколько субкластеров, включающих относитель-

выявлен ВИЧ субгенотипа В, представлены только мужчины, двое из которых (образцы Arch23_2015 и Arch16_2019) сообщили, что практикуют половые контакты с мужчинами. Хотя остальные пациенты из этой группы не дали информации о своей принадлежности к МСМ, филогенетический анализ позволяет предположить, что пациенты Arch23_2015 и Arch16_2019 являлись половыми партнерами, Arch16_2019 и Arch65_2017 также являлись половыми партнерами, и возможным партнером одного из них ранее был пациент Arch66_2017.

В последние годы эпидемия ВИЧ в мире развивается в направлении взаимосмешений геновариантов с различных географических территорий, роста распространенности рекомбинантов и не-В генотипов в Западной и Центральной Европе. При этом, хотя эпидемии не-В вариантов связаны с иммигрантами, гетеросексуалами и женщинами, не-В геноварианты распространились среди иных групп — оседлое европейское население, МСМ. В связи с относительно более сильной экономикой России, высок уровень миграции в РФ из других стран бывшего СССР. В настоящее время РФ занимает четвертое место в мире по количеству официально зарегистрированных принимаемых мигрантов, в то время как широко распространена трудовая миграция людей с неурегулированным статусом или работающих без разрешительных документов. Так, среди трудящихся-мигрантов, покидающих страны Центральной Азии, 80–90% направляются в Россию, среди мигрантов из европейской части содружества независимых государств (СНГ) в Россию направляются более 50% [22]. Эти данные указывают на высокую мобильность мигрантов в регионе, что может способствовать передаче инфекционных заболеваний и играть значимую роль в эпидемиологическом связывании ВИЧ-инфекции между различными географическими территориями. Так, кластеры ВИЧ из стран бывшего СССР интеркалированы с российскими последовательностями, демонстрируя близкое сходство ВИЧ из России и других стран бывшего СССР, что согласуется с высоким уровнем миграции и способствует преодолению сетей передачи ВИЧ в регионе [23]. Наравне с растущими показателями распространенности гетеросексуального ВИЧ-инфицирования это может приводить к изменениям в молекулярно-эпидемиологической структуре ВИЧ.

Хотя значительная часть легальных и нелегальных трудовых мигрантов направляются в Москву,

Санкт-Петербург, Екатеринбург и т.д., учитывая масштаб миграционных волн, часть мигрантов прибывает на северные территории РФ. Среди нелегальных мигрантов, в том числе получивших отказ в связи с ВИЧ-позитивным статусом, наибольшее их число прибывает в Архангельскую область из Азербайджана, далее следуют Таджикистан и Узбекистан. При этом большинство мигрантов имеют недостаточный уровень знаний о способах распространения ВИЧ-инфекции [24], а уже в 2014 г. общий показатель частоты выявления ВИЧ-инфекции среди легальных трудовых мигрантов, прошедших медицинское освидетельствование, составил 171,1 на 100 тыс. человек, наибольшие показатели отмечали у мигрантов из Азербайджана [25].

Полученные нами результаты (А6 — 89,5%, В — 9,2%, CRF03_AB — 1,3%) незначительно отличаются от распределения геновариантов ВИЧ в указанных странах и практически совпадают с результатами, показанными для Архангельска ранее (IDU-A — 83%, В — 10,6%, С, D, CRF03_AB, CRF02_AG — по одному случаю) [26]. В большинстве регионов РФ также преобладает ВИЧ А6 (70–95%), затем генотип В (5–12%) и в меньшем количестве могут быть представлены иные генотипы и рекомбинантные формы вируса [10]. Это распределение повторяет молекулярную картину эпидемии ВИЧ в России в целом. Несмотря на появление в разных регионах РФ новых геновариантов и рекомбинантных форм, эпидемия ВИЧ остается более однородной, чем в Европе, с преобладанием А6 (IDU-A) клада. Различия между эволюцией западной (с первоначальным преобладанием генотипа В среди ВИЧ-инфицированных в странах Западной Европы) и восточной (с преобладанием субгенотипа А6 среди ВИЧ-инфицированных лиц в России, странах Восточной Европы и Средней Азии) эпидемии могут объясняться различиями в поведении и образе жизни лиц, относящихся к группам риска.

Для оценки сходства/близости вариантов ВИЧ, полученных в ходе данного исследования и в работе Е. В. Казенновой и соавт., был проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей образцов из Архангельска (рис. 2).

Несмотря на то, что в работе Е. В. Казенновой и соавт. представлены преимущественно АРВТ-наивные пациенты, а в нашем исследовании — пациенты с вирусологически неэффективной АРВТ, результатом которой становится «отбор» геновариантов вируса

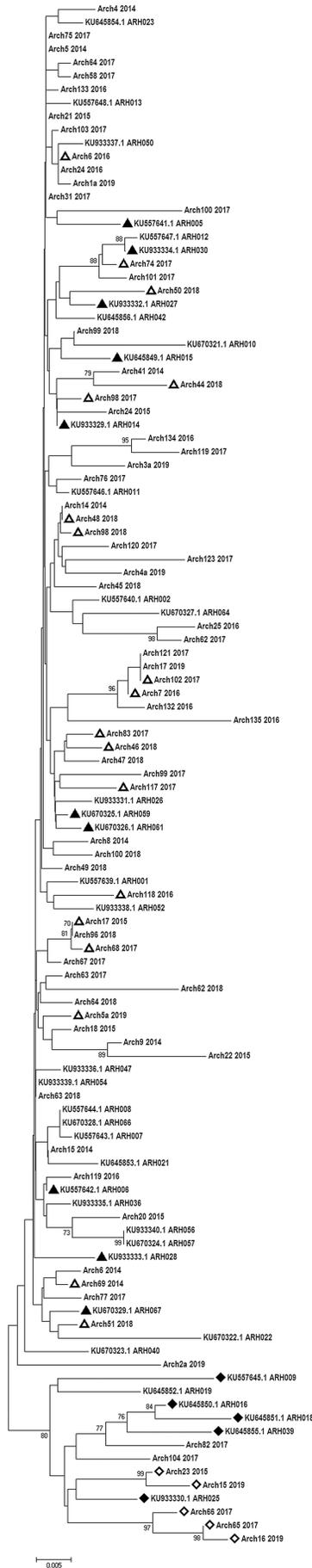


Рис. 2. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена pol ВИЧ, выделенных от ВИЧ-инфицированных лиц, проживающих на территории Архангельской области, полученных в данном исследовании и в работе Е. В. Казенновой и соавт. (указаны в соответствии с кодами GenBank) [26].

Обозначения: черные ромбы — МСМ, черные треугольники — ПИН в работе Е. В. Казенновой и соавт.; белые ромбы — МСМ, белые треугольники — ПИН в данном исследовании

Fig. 2. Phylogenetic analysis of nucleotide sequences of HIV pol gene fragment isolated from HIV-infected persons living in the Arkhangelsk region, obtained in this study and in the work of E. V. Kazennova with co-authors (indicated in accordance with GenBank codes) [26].

Designations: black rhombuses-CM, black triangles-PIN in the work of E. V. Kazennova with co-authors; white rhombuses-MSM, white triangles-PIN in this study

с заведомо более высокой встречаемостью различных мутаций, наблюдается тенденция к кластеризации образцов, полученных от ПИН и от МСМ. Очевидно, главную роль в кластеризации играет не столько географическая общность, сколько путь передачи инфекции. Это особенно показательно в случаях ВИЧ генотипа В, для которого при проникновении на какую-либо территорию в определенный момент времени характерно обособление и распространение среди узкого круга лиц, приводящее к появлению различных генетических вариантов, сходных в пределах относящихся к этому кругу ветвей, но не кластеризующихся с геновариантами В, имеющих иное происхождение и/или из других регионов.

Таким образом, несмотря на показанное для Архангельской области преобладание полового гетеросексуального пути распространения ВИЧ [20], парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции при инъекционном употреблении наркотиков до недавнего времени оставался ведущим в структуре причин заражения ВИЧ. Учитывая характерность опасного сексуального поведения среди активных и бывших ПИН, следует обратить пристальное внимание на риск распространения половым путем ВИЧ-инфекции с лекарственной устойчивостью.

Антиретровирусные препараты, используемые в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, делятся на несколько классов: уже упомянутые выше НИОТ и НеНИОТ, ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы рецепторов (ИР) и ингибиторы слияния (ИС). Ингибиторы обратной транскриптазы (ИОТ) используют как для лечения ВИЧ-инфекции, так и для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В Российской Федерации в схемах АРВТ из всех классов препаратов используют преимущественно ингибиторы протеазы и обратной транскриптазы. Так, например, среди схем первой линии к предпочтительному режиму отнесены схемы, включающие 2 НИОТ и НеНИОТ или ИП [27]. НИОТ являются структурными аналогами нуклеозидов, используемых обратной транскриптазой для построения цепи ДНК и взаимодействия с обратной транскриптазой в ее активном центре. В отличие от реальных нуклеозидов, в ингибиторах отсутствует группа 3'-ОН, что приводит к прекращению роста цепи и прекращению синтеза ДНК. НеНИОТ, являясь неконкурентными ингибиторами обратной транскриптазы, связываются с ней в аллостерическом сайте, расположенном примерно в 10 Å от ее активного сайта на границе раздела субъединиц.

При оценке встречаемости мутаций лекарственной устойчивости генетическая резистентность к каким-либо препаратам была выявлена у 86,8% пациентов. Среди тех, у кого выявлена лекарственная устойчивость, у 18,1% были одиночные мутации, в то время как у большинства (81,9%) были обнаружены множественные (более одной) мутации. Среди пациентов с выявленными мутациями фармакорезистентности показаны мутации устойчивости к ингибиторам протеазы — 33,3% (28,9% от общей группы), к ингибиторам обратной транскриптазы — 92,4% (80,3% от общей группы). Образцы с фармакорезистентностью только к НИОТ составили 16,6% (14,5% от общей группы), только к НеНИОТ — 1,5% (1,3% от общей группы), только к ИП — 10,6% (9,2% от общей группы), одновременно к ИП и НИОТ — 12,1% (10,5% от общей группы), к НИОТ и НеНИОТ — 46,96% (40,8% от общей группы), ко всем трем группам препаратов одновременно — 12,1% (10,5% от общей группы).

Были идентифицированы по пятнадцать паттернов мутаций, ассоциированных с резистентностью к НИОТ и к НеНИОТ, четырнадцать паттернов мутаций ИП, включая шесть главных и восемь минорных, соответственно.

Мутации к ИОТ встречались чаще (83,57%), чем мутации к ИП (16,43%). Чаще всего встречались мутации НИОТ — 50,4%, далее ННИОТ (33,2%) и ИП (16,4%).

Среди мутаций фармакорезистентности ИП чаще всего встречалась минорная мутация, связанная со снижением чувствительности к ИП при сочетании с различными мутациями, L33FV — 40,9% (13,6% от всех мутаций), далее в равных долях (36,4%) представлены главная мутация M46I/L и минорная L89T (12,1% от всех мутаций). В регионе обратной транскриптазы чаще всего встречалась мутация устойчивости к НИОТ M184V, снижающая чувствительность к ламивудину и эмтрицитабину, — 72,1% (66,7% от всех мутаций), далее по нисходящей мутация устойчивости к НИОТ A62V — 39,3% (36,4% от всех мутаций), затем мутация устойчивости к НеНИОТ K103N, снижающая чувствительность к эфавирензу и невирапину, — 32,8% (30,3% от всех мутаций) — рис. 3.

Таким образом, в обследованной нами группе среди ВИЧ-инфицированных пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ наиболее распространены мутации лекарственной устойчивости

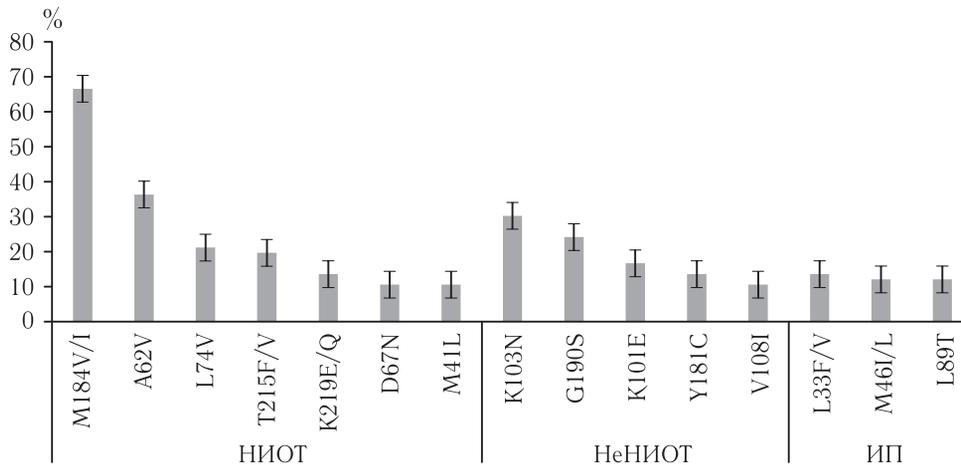


Рис. 3. Наиболее часто встречающиеся мутации лекарственной устойчивости ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов с неэффективной АРВТ из Архангельска

Fig. 3. The most common mutations of HIV drug resistance in HIV-infected patients with ineffective antiretroviral therapy from Arkhangelsk

к ламивудину и эмтрицитабину (M184V), невирапину и эфавирензу (K103N, G190S), аналогам тимидина (T215F/Y и/или K219Q/E и/или D67N) и нетимидиновым аналогам нуклеозидов (L74V).

При сравнительном анализе было показано, что, хотя в целом количество и частота мутаций не зависели от количества применяемых схем, встречаемость мутаций лекарственной устойчивости в регионе протеазы у пациентов с двумя и более схемами АРВТ достоверно превышала таковую у пациентов с одной схемой, независимо от длительности применения терапии — $\chi^2=4,791$, $p=0,0286$, $df=1$, рассчитанный относительный риск $RR=2,8$, $p=0,0272$ (95%, ДИ 1,143–6,859), нормированное значение коэффициента сопряженности Пирсона $C'=0,416$, что свидетельствует об относительно сильной связи между увеличением количества схем АРВТ и частотой встречаемости мутаций лекарственной устойчивости в регионе протеазы.

В анализируемом регионе гена *pol* показана высокая частота естественных полиморфных вариантов. Среди них обнаружены мутации, связанные с резистентностью других субгенотипов ВИЧ и предположительно являющиеся генетическими маркерами субгенотипа А6. Некоторые из них ранее рассматривали как естественные полиморфные варианты ВИЧ субгенотипа В, позже показали их влияние на чувствительность к ингибиторам протеазы в отсутствие основных мутаций фармакорезистентности.

Среди обследованных образцов зарегистрированы несколько необычных мутаций, в том числе в позициях, характерных для мутаций лекарственной устойчивости. Так, для образца Arch100_2017

в области протеазы показана мутация I471T, в положении которой известен ряд мутаций (I47V, I47A), связанных со снижением чувствительности ко всем ИП, кроме саквинавира и атазанавира, и высоким уровнем устойчивости к лопинавиру и фосампренавиру соответственно. В последовательности обратной транскриптазы образца Arch69_2014 показана необычная мутация M230MV, интересно, что в этом положении замена M230L вызывает устойчивость от среднего до высокого уровня для всех HeNIOT, а замена M230I является чрезвычайно редкой мутацией, появляющейся под действием рилпивирин. Для образца Arch8_2014 были найдены две мутации — A62X и L234LV. У двух образцов — Arch24_2016 и Arch64_2018 — в нуклеотидной последовательности обратной транскриптазы выявлена мутация M41MR.

Полученные и проанализированные нуклеотидные последовательности участка гена полимеразы ВИЧ депонированы в международную базу данных GeneBank под номерами MK510016-MK510079, MN317576-MN317587.

Заключение. Преобладающим геновариантом ВИЧ в Архангельске среди пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ остается ВИЧ А6 (IDU-A). Среди образцов с мутациями лекарственной устойчивости в 71,2% случаев обнаружены мутации фармакорезистентности к двум или трем группам препаратов. Учитывая высокую встречаемость мутаций лекарственной устойчивости у пациентов с вирусологически неэффективной АРВТ и то, что значимую долю пациентов составляют активные/бывшие ПИН или половые партнеры ПИН, для которых характерно рискованное половое поведение и низкая

приверженность терапии, представляется необходимым надзор за лекарственной устойчивостью ВИЧ как у получающих АРВТ, так и у АРВТ-наивных лиц. Отсутствие контроля может привести к распростра-

нению первично резистентных к АРВТ ВИЧ. Изучение молекулярно-эпидемического разнообразия ВИЧ позволит отслеживать распространение и рост эпидемии ВИЧ с течением времени.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- UNAIDS. Global HIV and AIDS statistics-2018 fact sheet [Online] 2018; Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet/>. [Accessed 29 September 2018].
- Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004 // *AIDS*. 2006. Vol. 20. P. W13–W23.
- Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic // *Trends Mol Med*. 2012. Vol. 18 (3). P. 182–192.
- Beloukas A., Psarris A., Giannelou P., Kostaki E., Hatzakis A., Paraskevis D. Molecular epidemiology of HIV-1 infection in Europe: An overview // *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 46. P. 180–189. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.06.033.
- UNAIDS. Global AIDS Update 2016. 2016. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/Global-AIDS-update-2016>.
- Bobkova M. Current status of HIV-1 diversity and drug resistance monitoring in the former USSR // *AIDS Rev*. 2013. Vol. 15. P. 204–212.
- Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2019 г.». [Information from the Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS of the Central Federal Research Institution of Epidemiology of Rosпотребнадзор «HIV infection in the Russian Federation in the first half of 2019» (In Russ.)].
- Foley B.T., Leitner T., Paraskevis D., Peeters M. Primate immunodeficiency virus classification and nomenclature: Review // *Infect Genet Evol*. 2016. Vol. 46. P. 150–158.
- Niccolai L.M., Toussova O.V., Verevchkin S.V., Barbour R., Heimer R., Kozlov A.P. High HIV prevalence, suboptimal HIV testing, and low knowledge of HIV-positive serostatus among injection drug users in St. Petersburg, Russia // *AIDS Behav*. 2010. No. 14. P. 932–941.
- Лаповок И.А., Лопатухин А.Э., Киреев Д.Е., Казеннова Е.В., Лебедев А.В., Бобкова М.Р., Коломеец А.Н., Турбина Г.И., Шипулин Г.А., Ладная Н.Н., Покровский В.В. Молекулярно-эпидемиологический анализ вариантов ВИЧ-1, циркулировавших в России в 1987–2015 гг. // *Терапевтический архив*. 2017. № 89 (11). С. 44–49. [Lapovok I.A., Lopatukhin A.E., Kireev D.E., Kazennova E.V., Lebedev A.V., Bobkova M.R., Kolomeets A.N., Turbina G.I., Shipulin G.A., Ladnaya N.N., Pokrovsky V.V. Molecular epidemiological analysis of HIV-1 variants circulating in Russia in 1987–2015. *Therapeutic Archive*, 2017, Vol. 89 (11), pp. 44–49. (In Russ.)].
- Dukhovlina E., Masharsky A., Toussova O., Verevchkin S., Solovyeva T., Meringof M., Paintsil E., White E., Barbour R., Heimer R., Kozlov A. Two Independent HIV Epidemics in St. Petersburg, Russia Revealed by Molecular Epidemiology // *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2015. Vol. 31 (6). P. 608–614.
- Казеннова Е.В., Нешумаев Д.А., Руковицин Д.В., Лаповок И.А., Лага В.Ю., Ракчеева О.В., Васильев А.В., Туманов А.С., Воронцова Г.А., Кузнецова А.В., Лойфман Е.А., Старухина И.Н., Кустова О.И., Половица Н.В., Липская Н.А., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии ВИЧ-инфекции в Благовещенске и Хабаровске (Дальний Восток России) // *Вопросы вирусологии*. 2014. № 4. С. 31–36. [Kazennova E.V., Neshumaev D.A., Rukavitsyn D.V., Lapovok I.A., Laga V.Yu., Rakcheeva O.V., Vasilyev A.V., Tumanov A.S., Vorontsova G.A., Kuznetsova A.V., Loyfman E.A., Staruchina I.N., Kustova O.I., Polovica N.V., Lipskaya N.A., Bobkova M.R. Molecular epidemiological analysis of the HIV infection in the Blagoveshchensk and Khabarovsk Area (Russian Far East). *Voprosy virusologii*, 2014, No. 4, pp. 31–36. (In Russ.)].
- Дементьева Н.Е., Сизова Н.В., Лисицина З.Н., Маклакова В.А., Крутицкая Л.И., Беляков Н.А. Анализ субтипов и фармакорезистентных вариантов ВИЧ, циркулирующих среди ВИЧ-инфицированных пациентов Санкт-Петербурга // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2011. Т. 3. № 4. С. 34–44. [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 St. Petersburg. *HIV infection and immunosuppression*, 2011, Vol. 3, No. 4, pp. 34–44 (In Russ.)].
- De Mendoza C. Hot News: HIV Epidemics — Current Burden and Future Prospects // *AIDS Rev*. 2017. Vol. 19 (4). P. 239.
- Scherrer A., von Wyl V., Yan W., Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis // *Clin. Infect. Dis*. 2016. Vol. 15. No. 62 (10). P. 1310–1317.
- Gupta R.K., Jordan M.R., Sultan B.J., Hill A., Davis D.H., Gregson J., Sawyer A.W., Hamers R.L., Ndambi N., Pillay D., Bertagnolio S. Global trends in antiretroviral resistance in treatment-naive individuals with HIV after rollout of antiretroviral treatment in resource-limited settings: a global collaborative study and meta-regression analysis // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 1250–1258.
- Pasquet A., Messou E., Gabillard D., Minga A., Depoulosky A., Deuffic-Burban S., Losina E., Freedberg K.A., Danel C., Anglaret X., Yazdanpanah Y. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan. Cote d'Ivoire // *PLoS One*. 2010. Vol. 5. e13414.

18. Hirsch M.S., Günthard H.F., Schapiro J.M., Brun-Vézinet F., Clotet B., Hammer S.M., Johnson V.A., Kuritzkes D.R., Mellors J.W., Pillay D., Yeni P.G., Jacobsen D.M., Richman D.D. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an international AIDS society — USA panel // *Clin. Infect. Dis.* 2008. Vol. 47 (2). P. 266–285. doi: 10.1086/589297.
19. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets // *Mol. Biol. Evol.* 2016. No. 33 (7). P. 1870–1874.
20. Попова Е.С., Сорокина Т.А. Информационный бюллетень центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Государственного автономного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер». Архангельск, 2018. № 1 (38). Режим доступа: 16.08.2019 http://www.kotlasgb.ru/news/1331/?sphrase_id=951 http://www.kotlasgb.ru/for_patients/profilact/2017%20%D0%B3%D0%BE%D0%B4%20%D0%98%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D0%BC%20%D0%B1%D1%8E%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%B5%D0%BD%D1%8C.doc [Popova E.S., Sorokina T.A. *Newsletter of the Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the State Autonomous Institution of Healthcare of the Arkhangelsk Region «Arkhangelsk Clinical Dermatovenerologic Dispensary»* Arkhangelsk, 2018, No. 1 (38). (In Russ.)].
21. Kazennova E., Laga V., Lapovok I., Glushchenko N., Neshumaeв D., Vasilyev A., Bobkova M. HIV-1 Genetic Variants in the Russian Far East // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2014. No. 8. P. 742–752.
22. Choudinovskikh O., Denissenko M. Migration Between CIS Countries: Trends and Policy. *Search Working Paper (January)*. WP3/06. Available from: http://www.ub.edu/searchproject/wp-content/uploads/2013/02/WP_3_6.pdf
23. Aibekova L., Foley B., Hortelano G., Raees M., Abdraimov S., Toichuev R., Ali S. Molecular epidemiology of HIV-1 subtype A in former Soviet Union countries // *PLoS One.* 2018. No. 13 (2). e0191891.
24. Бородкина О.И. Проблемы профилактики ВИЧ/СПИДа среди международных мигрантов // *Социальное обслуживание семей и детей: научно-методический сборник.* 2016. № 8. С. 102–109. [Borodkina O.I. Problems of HIV/AIDS prevention among international migrants. *Social Services for Families and Children. A Scientific and Methodological Collection*, 2016, No. 8, pp. 102–109. (In Russ.)].
25. Софронов А.Г., Добровольская А.Е., Пашковский В.Э., Чашин В.П., Чашин М.В., Зуева Л.П., Асланов Б.И., Гончаров А.Е. Распространенность социально-значимых инфекционных заболеваний у трудовых мигрантов в Санкт-Петербурге // *Медицинский академический журнал.* 2014. № 14 (4). С. 79–83. [Sofronov A.G., Dobrovolskaya A.E., Pashkovsky V.E., Chashchin V.P., Chashchin M.V., Zueva L.P., Aslanov B.I., Goncharov A.E. The prevalence of socially significant infectious diseases among labor migrants in St. Petersburg. *Medical Academic Journal*, 2014, Vol. 14 (4), pp. 79–83. (In Russ.)].
26. Казеннова Е.В., Лага В.Ю., Громов К.Б., Санков М.Н., Попова Е.С., Игумнова Е.Г., Опарина Е.Н., Сорокина Т.А., Бобкова М.Р. Молекулярно-эпидемиологический анализ ВИЧ-инфекции в северных портовых городах России // *Вопросы вирусологии.* 2017. Т. 62. № 4. С. 154–161. [Kazennova E.V., Laga V.Yu., Gromov K.B., Sankov M.N., Popova E.S., Igumnova E.G., Oparina E.N., Sorokina T.A., Bobkova M.R. Molecular epidemiological analysis of HIV infection in northern seaports of Russia. *Voprosy virusologii*, 2017, Vol. 62, No. 4, pp. 154–161 (In Russ.)].
27. Кравченко А.В. Современные схемы антиретровирусной терапии // *Медицинский совет.* 2016. № 17. С. 84–89. [Kravchenko A.V. Current regimens for antiretroviral therapy. *Medical Council*, 2016, No. 17, pp. 84–89 (In Russ.)]

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 29.08.2019 г.

Сведения об авторах:

Останкова Юлия Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: shenna1@yandex.ru;

Щемелев Александр Николаевич — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, аспирант Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: tvildorm@gmail.com;

Зуева Елена Борисовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: ezueva75@mail.ru;

Чурина Мария Александровна — врач клинико-лабораторной диагностики лаборатории клинико-экспертной и экспресс-диагностики Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»; 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49; e-mail: churina.mari@yandex.ru;

Валутите Диана Эдуардовна — врач клинико-лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: dianavalutite008@gmail.com;

Семенов Александр Владимирович — доктор биологических наук, заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции, заместитель директора по инновационной работе Федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; доцент кафедры иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: alexvsemenov@yahoo.com.