

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ВИРУСОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.В. Васильев<sup>1,2</sup>, Н.В. Рогозина<sup>1,3</sup>, А.А. Гринева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Врожденные вирусные инфекционные заболевания — полиэтиологическая патология, занимающая важное место в структуре перинатальных потерь. Ввиду их широкого распространения и отсутствия специфической профилактики наибольший интерес представляет проблема герпесвирусных инфекций, а именно герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, герпесвирусной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа, и цитомегаловирусной инфекции, а также парвовирусной инфекции В19. С развитием методов полногеномного секвенирования и созданием международных банков генетических данных расширились возможности изучения зависимости проявлений инфекционного процесса от молекулярно-генетических характеристик микроорганизмов. Доказано, что генетические вариации герпесвирусов могут определять их нейровирулентность, а различные генотипы цитомегаловируса ассоциированы с гепатоспленомегалией, нарушением слуха и симптомами заболеваний центральной нервной системы. Тем не менее данные о корреляции между генотипами и клиническими проявлениями все еще фрагментарны и противоречивы, а при сравнении геномных последовательностей штаммов становится очевидным чрезвычайно высокий уровень их вариабельности. Для вируса герпеса 6 типа доказана интеграция вируса в герминативные клетки с возможностью последующей вертикальной передачи хромосомно-интегрированного вируса потомству и дальнейшего его наследования от поколения к поколению. Прямая связь между различными генотипами парвовируса В19V и клиническими проявлениями заболевания, в том числе врожденного, до настоящего времени не установлена. Перспективным представляется расширение научного поиска по генотипированию вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, вирусов герпеса 6 типа, парвовируса В19V в России с учетом возможных различий в географическом распространении этих вирусов на территории страны, этнических особенностей населения, высокой частоты вызываемых этими вирусами врожденных инфекционных

---

**Адрес для переписки:**

Васильев Валерий Викторович  
191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9,  
ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных  
болезней ФМБА России.  
Тел.: 8 (812) 234-60-04 (служебн.), 8 921 940-93-84 (моб.).  
Факс: 8 (812) 234-96-91.  
E-mail: vcubed@ya.ru

**Contacts:**

Valerii V. Vasilev  
191015, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str., 9,  
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases.  
Phone: +7 (812) 234-60-04 (office), +7 921 940-93-84 (mobile).  
Fax: +7 (812) 234-96-91.  
E-mail: vcubed@ya.ru

**Для цитирования:**

Васильев В.В., Рогозина Н.В., Гринева А.А. Молекулярно-генетические  
и клинические аспекты социально значимых вирусов в реализации  
врожденных заболеваний // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4.  
С. 635–648. doi: 10.15789/2220-7619-MGA-1729

**Citation:**

Vasilev V.V., Rogozina N.V., Grineva A.A. Molecular genetic and clinical  
aspects of socially relevant viruses underlying congenital diseases // Russian  
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 4,  
pp. 635–648. doi: 10.15789/2220-7619-MGA-1729

Статья подготовлена при финансовой поддержке гранта РФФИ по реализации научного проекта № 20-115-50439 «Экспансия».  
The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research within research project No. 20-115-50439 "Expansion".

заболеваний с широким спектром клинических проявлений. Результаты этих поисков будут востребованы практическим здравоохранением для разработки и применения более эффективных этиотропных препаратов и средств специфической профилактики с учетом тенденций развития персонифицированной и превентивной медицины.

**Ключевые слова:** врожденные инфекции, внутриутробные инфекции, беременность, дети, новорожденные, антенатальная смертность, неонатальная смертность, вирус простого герпеса 1 типа, вирус простого герпеса 2 типа, вирус герпеса человека 6 типа, цитомегаловирус, парвовирус B19.

## MOLECULAR GENETIC AND CLINICAL ASPECTS OF SOCIALLY RELEVANT VIRUSES UNDERLYING CONGENITAL DISEASES

Vasilev V.V.<sup>a,b</sup>, Rogozina N.V.<sup>a,c</sup>, Grineva A.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>b</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>c</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Congenital viral infectious diseases are characterized by polyetiologic pathology holding an important place in the structure of perinatal losses. Due to the wide distribution and lack of specific prophylaxis, the problem of herpesvirus infections is of greatest interest, namely of herpes infection caused by herpes simplex virus type 1 and 2, human herpes simplex virus type 6 and cytomegalovirus infection, as well as parvovirus infection B19. The opportunities to investigate a relation between manifestations of the infectious process and host molecular genetic characteristics have been expanded after developing full genome sequencing methods and creating genetic data international banks. It has been proven that herpes virus genetic variations can account for related neurovirulence, showing that diverse cytomegalovirus genotypes are associated with hepatosplenomegaly, hearing impairment and the symptoms of the central nervous system diseases. Nevertheless, the data on correlation between genotypes and clinical manifestations are still scarce and contradictory, whereas high level of variability becomes extremely evident while comparing genomic sequences of viral strains. The herpesvirus type 6 has been proven to integrate into germ cells with potential for subsequent vertical transmission of chromosomally integrated virus to the offspring and its further intergeneration inheritance. A direct relationship between B19V genospecies and disease manifestations including congenital infections has not yet been identified. Taking into account possible differences in the geographical distribution of such viruses on the territory of the Russian Federation, ethnic populational characteristics, and high frequency of related congenital infectious diseases with a wide range of clinical manifestations, it seems promising to expand scientific research on the genotyping of herpes simplex viruses, cytomegalovirus, herpes viruses type 6 and parvovirus B19V in Russia. The results of such studies will be demanded by practical healthcare in order to develop and use more effective etiotropic drugs and specific prophylaxis in the light of trends to develop personalized and preventive medicine.

**Key words:** congenital infections, intrauterine infections, pregnancy, children, newborns, antenatal mortality, neonatal mortality, herpes simplex virus 1, herpes simplex virus 2, human herpes virus 6, cytomegalovirus, parvovirus B19.

## Введение

Актуальность проблемы врожденных вирусных инфекционных заболеваний обусловлена повсеместным распространением, высокой частотой (от 25% от числа живорожденных до 50% и более в структуре всех перинатальных потерь), значительным экономическим ущербом, связанным с затратами на диагностику, лечение и реабилитацию, а также высоким социальным бременем [3, 11].

Врожденные инфекционные заболевания (далее — ВИЗ) вызываются более чем 50 различными агентами вирусной, бактериальной, протозойной, грибковой природы. Частота вызываемой ими патологии не одинакова: преобладают вирусные инфекции и их сочетания. Так, антенатальная смертность при врожденных вирусных инфекциях достигает 27%, в то

время как при бактериальных инфекциях этот показатель не превышает 17% [1, 2, 3]. В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема вирусных инфекций, возбудители которых могут быть переданы от матери плоду, в частности вирусы семейства герпесвирусов [цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпеса человека 6 и 7 типов (ВГЧ-6 и ВГЧ-7)], а также парвовирус B19 (ПВ B19) [47].

До сих пор остается неясным, почему одни и те же инфекционные агенты в одном случае вызывают тяжелое поражение плода или невынашивание беременности, а в другом — практически не влияют на ее течение. В возникновении ВИЗ решающую роль играют биологические свойства возбудителя — его патогенность и вирулентность. Характер патологии плода зависит также от степени выраженности и характера индуцированных возбудителями измене-

ний в иммунной системе беременной. Особое значение имеют индивидуальная восприимчивость и резистентность к инфекциям [22].

К социально значимым и опасным для окружающих заболеваниям вирусной природы принято относить ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С, вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, вирусные геморрагические лихорадки, аногенитальную герпетическую инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса 2 типа [12]. В то же время с точки зрения современной проблемы профилактики ВИЗ из этого перечня наибольшее значение для нашей страны имеют ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты и инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (ВПГ).

Успехи в изучении вопросов профилактики перинатальной передачи ВИЧ и вирусного гепатита С, а также широкое внедрение вакцинации от гепатита В в значительной степени снизили частоту указанной патологии. Ввиду широкого распространения и отсутствия специфической профилактики наибольший интерес представляют герпесвирусные инфекции — герпетическая инфекция, вызванная ВПГ 1, 2 типа, герпесвирусная инфекция, вызванная ВГЧ-6, и цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), — являющиеся одной из ведущих причин ВИЗ, а также парвовирусная инфекция В19 (ПВИ В19).

В последние десятилетия, с развитием методов полногеномного секвенирования и созданием международных банков генетических данных, все больший интерес вызывает изучение возможной зависимости проявлений инфекционного процесса, в том числе при ВИЗ, от молекулярно-генетических характеристик микроорганизмов.

Цель обзора — обобщение современных представлений о взаимосвязи генетических особенностей некоторых широко распространенных вирусов (ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ, ВГЧ-6, ПВ В19V) и клинико-эпидемиологических аспектов вызываемых ими врожденных инфекционных заболеваний.

Поиск информации был проведен в англо- и русскоязычных базах данных (Medline, PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, Elibrary и др.), глубина поиска — 15 лет (также приведены также ссылки на более ранние исследования, имеющие фундаментальное значение). При поиске использовались следующие ключевые слова: врожденные инфекции, внутриутробные инфекции, беременность, дети, новорожденные, задержка внутриутробного развития, гибель плода, антенатальная смертность, неонатальная смертность, вирус простого герпеса 1, 2 типа, вирус герпеса человека 6 типа, цитомегаловирус, парвовирус В19.

В настоящее время известно девять типов вирусов герпеса, патогенных для человека. Все они имеют общий жизненный цикл классического герпесвируса, вызывая первичную инфекцию (обычно в детстве) и далее латентный период, который сменяется реактивацией вирусов при «снижении» иммунитета, в том числе для продолжения заражения новых хозяев. Среди вирусов герпеса выделяют три подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammaherpesvirinae*. Герпесвирусы человека имеют геномы различного размера (приблизительно от 125 000 до 235 000 пар оснований в длину), обладают клеточным (лимфоциты) и тканевым (эпителиальная ткань) тропизмом, а некоторые напрямую связаны с развитием конкретных заболеваний (лимфома Беркитта, инфекционный мононуклеоз, ветряная оспа).

## Вирус простого герпеса 1, 2 типа

Ранние исследования выявили генетические факторы, которые влияют на вирулентность ряда вирусов: реовирусов, вируса гриппа, ВИЧ и др. [6, 7, 8, 9, 10]. В отличие от перечисленных РНК-вирусов, ВПГ, как предполагалось, обладал меньшим генетическим разнообразием и потенциалом вариативности вирулентности из-за его относительно стабильного ДНК-генома и долгой эволюционной истории. Предположение об ограниченной гетерогенности ВПГ было подтверждено исследованиями, в которых использовался полиморфизм длины рестриционных фрагментов с низким разрешением или анализ одного гена для сравнения нескольких изолятов ВПГ [25, 93, 94].

Однако Rosenthal K.S. и его коллеги продемонстрировали существование генетической гетерогенности популяции ВПГ на примере инвазивной неонатальной нейроинфекции и предоставили доказательство того, что естественные генетические вариации могут влиять на нейровирулентность вируса [64]. Последующее геномное секвенирование позволило провести оценку вариаций ВПГ в масштабе всего генома и предположить, что герпесвирусы обладают штаммовым разнообразием, в том числе в пределах одного инфицированного организма [37, 86, 87].

В 2012 г. распространенность вируса простого герпеса 1 типа (далее — ВПГ-1) в мире оценивалась в 3,7 млрд человек в возрасте от 0 до 49 лет, при этом примерно 140 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет имели генитальную ВПГ-1-инфекцию. Распространенность вируса простого герпеса (далее — ВПГ-2) тогда же оценили в 417 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет [57].

Как ВПГ-1, так и ВПГ-2 могут приводить к развитию врожденного инфекционного заболевания. По разным оценкам, 1 из 3000–20 000 живорожденных инфицирован ВПГ [50, 51]. Широкое распространение и рост заболеваемости увеличивает риск передачи ВПГ-1,2-инфекций новорожденному.

Известно, что ВПГ может передаваться плоду тремя способами: через инфицированные половые пути, восходящим путем через разрыв амниотических оболочек и трансплацентарно [42].

Приблизительно 95% всех неонатальных ВПГ-инфекций развиваются в результате передачи вируса плоду в интранатальный или послеродовой периоды. Внутриутробный (трансплацентарный) путь инфицирования не характерен для ВПГ и встречается с частотой 1:100 000–300 000 живорожденных [50, 51]. Внутриутробная (трансплацентарная) передача ВПГ может привести к неиммунной водянке плода (в условиях рецидивирующей инфекции) или к развитию молниеносного диссеминированного заболевания в результате первичного гингивостоматита у матери [67].

Риск передачи ВПГ-инфекции зависит от типа инфекции у матери, а именно: является ли инфекция первичной или вторичной. У новорожденного, родившегося от матери с первичной генитальной ВПГ-инфекцией, риск инфицирования составляет от 25 до 60%. Риск передачи ВПГ от матери с реактивированной или вторичной инфекцией новорожденному составляет примерно 2% [51].

Другими факторами, связанными с повышенным риском передачи ВПГ плоду, являются отрицательный статус антител к ВПГ у матери, естественные роды, длительный безводный период, нарушение целостности кожного барьера [84]. Следует заметить, что более 75% новорожденных с ВПГ инфекцией рождаются от матерей, у которых в анамнезе нет данных о генитальной инфекции ВПГ, что ограничивает значимость материнского анамнеза для диагностики ВИЗ в постнатальном периоде.

Однако уже давно была замечена тенденция к увеличению частоты и тяжести неврологической патологии при поражении плода ВПГ-2 по сравнению с ВПГ-1. Это было впервые описано в небольшом исследовании Corey L. и соавт., которые показали, что у новорожденных с энцефалитом, вызванным ВПГ-2, отмечена более высокая частота судорожных приступов, структурных повреждений вещества головного мозга и аномалий развития нервной системы, чем у тех, кто инфицирован ВПГ-1 [31]. Более подробный анализ Whitley R. и соавт. показал, что среди всех младенцев, инфицированных ВПГ, инфекция ВПГ-2 приводила к статисти-

чески большей вероятности задержки развития через год после инфицирования [112, 113]. Более поздний анализ клинических исследований показал тенденцию к увеличению частоты сохранения неврологической симптоматики через год после перенесенной врожденной ВПГ-2-инфекции по сравнению с инфекцией ВПГ-1 [53]. Анализ исходов ВПГ-инфекции с поражением нервной системы показал, что среди всех пациентов только 30% инфицированных ВПГ-2 имели нормальные показатели психомоторного развития по сравнению с 60% инфицированных ВПГ-1. Однако даже при локализованных формах ВПГ-инфекции аномалии развития наблюдались только у детей с ВПГ-2-инфекцией, тогда как при ВПГ-1-инфекции у детей не было выявлено долгосрочных неврологических последствий.

Akhtar L.N. и соавт. провели исследование, в котором проанализировали генетическое и фенотипическое разнообразие ВПГ-2, выделенного у 10 инфицированных новорожденных, и обнаружили разнообразие изолятов ВПГ-2, а также выявили ассоциации между генетическими вариациями вируса и клиническими проявлениями заболевания [13]. Авторы показали, что вирусы, выделенные от новорожденных с энцефалитом, содержали варианты кодирования белков, которых не было у вирусов, вызывающих неинвазивные заболевания. Многие из этих вариаций были обнаружены в белках, которые, как известно, влияют на нейровирулентность и распространение вирусов между клетками. Так гены, кодирующие предполагаемый фактор вирулентности US8A и капсидный белок VP19C (UL38), имеют значительно более высокую вариабельность у новорожденных, чем у взрослых, по сравнению с генами, кодирующими гликопротеин С (gC; UL44). Более низкая вариабельность gC (UL44) у новорожденных может быть результатом их иммунологически наивного состояния и/или более короткой продолжительности неонатальной инфекции до момента выделения вируса.

## Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирус человека является основной причиной врожденных инфекций в развитых странах. Примерно 58,9% лиц старше 6 лет и 90,8% лиц старше 80 лет серопозитивны в отношении ЦМВ. Установлено, что глобальная распространенность ЦМВ у населения в целом составляет 83%, у женщин детородного возраста — 86%, как и у доноров крови или органов. Для каждой из этих трех групп самая высокая распространенность ЦМВ отмечена в Восточно-Средиземноморском регионе

ВОЗ — 90%, а самая низкая — в Европейском регионе ВОЗ — 66% [117]. Согласно мировым данным, от 0,2 до 2% новорожденных инфицированы ЦМВ [103].

По аналогии с другими герпесвирусами, ЦМВ характеризуется пожизненной персистенцией. Латентное течение ЦМВИ характеризуется отсутствием или низким уровнем репликации вируса и сохранением виroma в неактивной форме преимущественно в популяции CD33 и CD34 гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге и в мононуклеарных клетках периферической крови. Реактивация латентных форм вируса, а также повторное инфицирование ЦМВ возможны в уязвимых группах, таких как пациенты с ослабленным иммунитетом, беременные женщины, новорожденные [24]. Уникальной особенностью анамнеза перинатальной ЦМВИ является возможность реализации врожденного инфекционного заболевания у ребенка, родившегося от матери с существующим иммунитетом к ЦМВ (не первичная материнская инфекция), а также при первичном заражении женщины во время беременности [26].

Врожденная ЦМВ-инфекция может привести к гибели плода или необратимым последствиям со стороны нервной системы, включая нейросенсорную тугоухость и умственную отсталость. Риск развития врожденной ЦМВИ наиболее высок в случае первичного инфицирования женщины во время беременности и составляет до 32% случаев. Реактивация латентного вируса или повторное инфицирование новым штаммом ЦМВ также может привести к внутриутробной трансмиссии ЦМВ, но с гораздо более низким риском инфицирования плода — 1,4%. Передача ЦМВ может происходить на протяжении всей беременности, хотя инфицирование в первом триместре представляет наибольший риск для развивающегося плода с точки зрения тяжести заболевания и отдаленных последствий [39, 40, 73].

Впервые цитомегалию в 1881 г. обнаружил Ribbert H. в клетках почек и паратиреоидных желез [89]. В 1956–1957 гг. Smith M., Rowe W. и Weller T. совместно изолировали вирус, впоследствии известный как «цитомегаловирус» [34, 92, 101]. В 1984 г., через 28 лет после первого выделения ЦМВ, была представлена первая последовательность цитомегаловируса человека (штамм AD169) [75]. И всего через 6 лет, в 1990 г., был опубликован первый проект генома ЦМВ — штамм AD169 (GenBank X17403) [28]. С 1990 г. было опубликовано более 300 отдельных полноразмерных геномов ЦМВ (база данных и анализа патогенных вирусов NIAID, ViPR) [82].

Еще в 2010 г. итальянские ученые высказали предположение о том, что разные штаммы ЦМВ обуславливают многообразие клинических проявлений врожденной ЦМВИ [83]. Секвенирование следующего поколения (NGS) обеспечило прогресс исследований, основанных на генотипировании одного гена или определенного набора генов. Кроме того, это позволило связать генетические особенности с различными вирусными фенотипами, например корреляцию геномных перестроек с ослаблением вируса или различных мутаций вирусного генома с устойчивостью к противовирусным препаратам и тропизмом клеток [65].

Современное генотипирование ЦМВ в основном сосредоточено на гликопротеинах оболочки вируса — gB (UL55) и gH (UL75), — которые участвуют в проникновении вируса в клетки хозяина и являются основными мишенями для нейтрализующих антител [36, 99]. В различных исследованиях была обнаружена значительная генетическая изменчивость генов ЦМВ — UL55 (gB) и UL144, — что позволило определить специфические генотипы ЦМВ для каждого из обоих генов. Генотипирование на основе UL55 или UL144 применялось для исследования эпидемиологических и клинических особенностей врожденной ЦМВИ у новорожденных [16, 60, 63, 72, 80, 88, 104, 115].

Так ученые из Нидерландов во главе с Nijman J. (2014) провели исследование, целью которого было изучение распределения генотипов цитомегаловируса UL55 и UL144 при постнатальной и врожденной ЦМВИ и оценка влияния генотипов ЦМВ на тяжесть заболевания. Кроме того, авторами была проведена оценка корреляции между распределением генотипов и вирусной нагрузкой. Классификацию изолятов ЦМВ по генотипам проводили после амплификации и секвенирования генов цитомегаловируса UL55 (gB) и UL144. Клинические данные (включая церебральные аномалии, психомоторное развитие) и вирусная нагрузка были изучены в зависимости от распределения генотипов. Объектом исследования были 58 недоношенных детей с постнатальной ЦМВИ и 13 детей с врожденной ЦМВИ. Постнатальное заболевание протекало в легкой форме у всех недоношенных новорожденных с благоприятным исходом. Дети с врожденной инфекцией болели значительно тяжелее, чем новорожденные с постнатальной инфекцией. Среди этих младенцев 77% имели симптомы при рождении, 2 из 13 умерли, а у 3 из 13 развились долгосрочные неврологические осложнения. Распределение генотипов ЦМВ было сопоставимым для постнатальной и врожденной инфекции. Генотип 1 UL55 и ге-

нотип 3 UL144 были преобладающими генотипами в обеих группах. Авторы показали, что распределение генотипов UL55 и UL144 было сходным при бессимптомной постнатальной и тяжелой врожденной ЦМВИ, что позволяет предположить, что другие факторы, а не генотипы ЦМВ (UL55 и UL144), ответственны за развитие тяжелого заболевания [76].

В то же время имеются данные, указывающие на то, что генотип gV штаммов ЦМВ может влиять на клинический исход приобретенной инфекции. Исследования, проведенные в еще 2007 г., показали, что генотип gB1 ассоциирован с гепатоспленомегалией [77, 102].

Ученые из Индии продемонстрировали связь между генотипом gB2 и проявлением нарушения слуха и симптомами заболеваний центральной нервной системы у новорожденных с врожденной и перинатальной инфекцией ЦМВ [107]. Было также показано, что генотип gB2 связан с патологией развития инфицированного плода и новорожденных (по данным ультразвукового исследования и/или магнитно-резонансной томографии), тогда как gB4 ассоциирован с более низким риском аномалий развития [107].

В Ираке были проведены исследования, в результате которых был доказан высокий уровень распространенности инфекции ЦМВИ у новорожденных, госпитализированных с симптомами ВИЗ. По данным филогенетического анализа, циркулировали три генотипа вируса: gB1, gB2 и gB3. Генотип gB4 не обнаружен. У новорожденных с врожденной манифестной ЦМВИ преобладал генотип gB3, наиболее частыми клиническими проявлениями ЦМВИ были желтуха и гепатоспленомегалия. При этом не было обнаружено связи между данным генотипом и клинической картиной [15].

Ученые из Мексики провели исследование по перинатальной ЦМВИ у недоношенных новорожденных (со сроком гестации менее 37 недель), родившихся от серопозитивных матерей. В исследование были включены 387 новорожденных и 375 матерей. Генотипирование gV использовалось для анализа генотипического сходства ЦМВИ матерей и младенцев. Методология включала исследование образцов слюны и сухих пятен крови недоношенных новорожденных еженедельно от рождения до достижения 1 месяца жизни и образцов грудного молока их матерей еженедельно в течение первого месяца лактации. Были исследованы частота ЦМВ-инфекции в контексте материнской серопозитивности и вирусных генотипов (gV), а также генотипическое сходство вируса матерей и недоношенных детей. Серопозитивность матерей составила

97,3% (365/375). Неонатальная ЦМВИ была обнаружена у 5,1% (20/387) новорожденных. Преобладающим генотипом был gB2, и этот генотип преимущественно передавался новорожденным от матерей с ЦМВИ [18].

Тем не менее данные о корреляции между генотипами ЦМВ и клиническими проявлениями ЦМВИ все еще фрагментарны и противоречивы.

Кроме того, некоторые аспекты иммунопатогенеза ЦМВИ тесно связаны со способностью вируса сохраняться в организме хозяина. Персистенция ЦМВ на протяжении всей жизни достигается за счет ряда механизмов, которые позволяют избежать гуморального и клеточного иммунных ответов хозяина [62]. В частности, в ходе своей эволюционной истории ЦМВ и герпесвирусы в целом приобрели новые кодирующие гены. К ним относятся гомологи цитокинов хозяина и их G-сопряженные рецепторы, которые часто участвуют в дупликациях и делециях в геномах ЦМВ, чтобы генерировать видоспецифические иммуномодулирующие белки. Они подрывают противовирусный иммунитет хозяина, в конечном итоге снижая иммунное распознавание патогена за счет молекулярной мимикрии и других механизмов [14, 66, 74].

Таким образом, геномы ЦМВ относительно пластичны и разнообразны с точки зрения содержания генов как на межвидовом, так и на внутривидовом уровне. Такая генетическая изменчивость в сочетании с иммунологической мимикрией, скорее всего, является ключевым элементом, лежащим в основе строгой видовой специфичности этих вирусов, а также их способности сохраняться на протяжении всей жизни с минимальными клиническими проявлениями [27]. В то же время при сравнении геномных последовательностей штаммов ЦМВ становится очевидным чрезвычайно высокий уровень их вариабельности, что объясняет сложность создания анти-ЦМВ-вакцины.

## Вирусы герпеса 6 типа

В отличие от ВПГ-1 и ВПГ-2 при интеграции в геном клетки хозяина вирусов герпеса человека 6 типа (А и В) их геномы остаются в значительной степени неповрежденными. Подобный механизм дает возможность вирусу избегать иммунного ответа со стороны организма хозяина. Известно, что феномен хромосомной интеграции одинаково возможен для ВГЧ-6А и ВГЧ-6В [29, 106]. В 1993 г. Lurri M. и соавт. впервые продемонстрировали феномен присутствия полноразмерного интегрированного ВГЧ-6 или его части в ДНК свежеизолированных мононуклеарных клеток периферической крови, названный позднее хромосомной интеграцией [59].

Первоначально интеграцию генома вируса в ДНК клетки хозяина описали для трансформированных клеточных линий *in vitro* [35]. Позднее это явление было продемонстрировано и *in vivo* [17, 58]. Успешная интеграция генома ВГЧ-6А/В или его участков осуществляется благодаря гомологичной рекомбинации между повторяющимися концевыми последовательностями вирусной и клеточной ДНК в субтеломерных областях хромосом человека. Интеграция может осуществляться *de novo* и рассматривается некоторыми авторами как основной путь латенции ВГЧ-6А/В [17].

Доказано, что ВГЧ-6-инфекция *de novo* может привести к накоплению вируса в организме хозяина, интеграции в его герминативные клетки с возможностью последующей вертикальной передачи хромосомно-интегрированного вируса потомству и дальнейшим его наследованием от поколения к поколению (от одного или обоих родителей с 50%-ной вероятностью по закону Менделя на каждого новорожденного). Геном хромосомно-интегрированного вируса, переданного по наследству, в большинстве случаев содержит полный набор интактных вирусных генов и поэтому обладает способностью к экспрессии и реактивации [44, 52, 68].

Endo A. и соавт. сообщили о реактивации *in vivo* наследственного хромосомно-интегрированного ВГЧ-6А у мальчика, страдающего тяжелым комбинированным иммунодефицитом, связанным с X-хромосомой (SCID-X). При использовании методов ПЦР с обратной транскрипцией (на 2 генах ВГЧ-6 — позднем гене U60/66 и гене IE1) и секвенирования генома вируса было доказано, что реактивация интегрированного ВГЧ-6А привела к возникновению заболевания, получившего обратное развитие на фоне противовирусной терапии [41]. На сегодняшний день это первое и единственное исследование, которое дает убедительные доказательства того, что при глубокой иммуносупрессии наследственный хромосомно-интегрированный ВГЧ-6А/В может реактивироваться и приводить к развитию заболевания.

На данный момент наследуемая хромосомная интеграция описана как для ВГЧ-6А, так и ВГЧ-6В, и 1% населения мира (75 млн человек) наследует хромосомно-интегрированный ВГЧ-6А/В (хиВГЧ-6А/В) [76, 77, 78, 79]. Сегодня биологические и клинические последствия хромосомной интеграции ВГЧ-6А/В рассматриваются, с одной стороны, как возможность ложной диагностики активной инфекции, с другой стороны — как один из путей реактивации инфекционного процесса при иммунодефицитных состояниях, различных соматических и аутоиммунных заболеваниях.

Однако Pellet P.E. и соавт., обобщив результаты нескольких независимых исследований, сообщили, что наследуемый хромосомно-интегрированный ВГЧ-6А/В чаще встречается у людей с соматической патологией, чем у здоровых [81]. Для формирования соматической патологии существуют биологические предпосылки реактивации хромосомно-интегрированной ВГЧ-6А/В-инфекции [30, 79]. Установлено, что интеграция ВГЧ-6А/В может изменять транскрипцию субтеломерных генов и способствовать сокращению теломер, основная роль которых состоит в защите генетической информации [54, 109]. Интеграция ВГЧ-6А/В может происходить в разных хромосомах и характерна для определенных наций [69].

Установлена возможность коинфекции экзогенного ВГЧ-6А/В и переданного по наследству хромосомно-интегрированного ВГЧ-6А/В (эндогенного) у одного и того же пациента [78]. Показано, что у пациентов с бессимптомным хромосомно-интегрированным ВГЧ-6А/В гуморальный ответ встречается с частотой до 14%, в то время как у пациентов с клиническими проявлениями инфекции ВГЧ-6А/В и подтвержденной наследуемой хромосомной интеграцией он обнаруживался гораздо чаще (60%). Низкие титры IgG позволили исследователям предположить, что люди с хромосомно-интегрированным ВГЧ-6А/В могут иметь сниженную способность бороться с вторичной инфекцией ВГЧ-6 и легко инфицируются экзогенными штаммами ВГЧ-6, что приводит к развитию различной неврологической симптоматики. Улучшение самочувствия таких пациентов на фоне проведения противовирусной терапии подтверждает факт формирования симптомов заболевания под действием не хромосомно-интегрированного, а «дикого» штамма ВГЧ-6А/В [105].

Несмотря на то что хромосомная интеграция была открыта 25 лет назад, изучение ее для ВГЧ-6А/В остается актуальным. В России до настоящего времени не описаны случаи клинической диагностики хромосомной интеграции. Наследуемая хромосомная интеграция ВГЧ-6А/В не внесена в алгоритмы диагностики инфекции ВГЧ-6А/В. Эти вопросы, так же как и эпидемиология наследуемой хромосомно-интегрированной ВГЧ-6А/В-инфекции, являются перспективными для дальнейшего изучения.

## Парвовирусная инфекция В19В

Врожденная ПВИ В19В остается актуальной проблемой в связи с высоким уровнем (до 60%) серонегативных женщин фертильного возраста и является одной из причин перинатальных

потерь [2]. Частота вертикальной передачи вируса составляет около 30%, риск внутриутробной гибели плода в этих случаях достигает 10% [4]. Следствием поражения плода является более высокая частота выкидышей, внутриутробной гибели плода, особенно при развитии наиболее характерного проявления врожденной ПВИ В19 — неиммунной водянки. Миокардит, обусловленный прямым действием вируса на миокардиоциты плода, и геморрагические кровоизлияния в вещество головного мозга (следствие тромбоцитопении) обуславливают как антенатальную смерть, так и негативные отдаленные последствия в раннем детском возрасте [8, 20, 21, 56, 61, 110].

Парвовирус В19 был открыт в 1975 г. Cos-sart Y. и др. при исследовании панели образцов сыворотки крови во время скрининга доноров на вирус гепатита В. Образец сыворотки № 19 на панели В содержал вирусоподобные частицы, названные впоследствии «парвовирус В19» [32]. В 1995 г. ПВ В19 человека был отнесен к роду *Erythrovirus*, в 1999–2002 гг. выделены его основные генотипы [85].

Геном ПВ В19 линейный и состоит одноцепочечной ДНК длиной 5596 нуклеотидов (штамм J35, номер доступа в GenBank — AY386330) [116]. На сегодняшний день известны 3 генотипа парвовируса человека. Штаммы с последовательностями, идентичными прототипным штаммам В19, Au и Wi, составляют генотип 1. К генотипу 2 относятся изоляты НаАМ и К71 (прототипы А6 и LaLi), а к 3 генотипу — изоляты штаммов V9 и D91.1 [33, 95]. В соответствии с различиями нуклеотидных последовательностей геномов геновиды подразделяются на штаммы 1А, 1В, 2А, 3А и 3В. Установлено, что генотип 1 распространен в западных странах. Генотип 2 встречался в Европе до 1970-х гг. Генотип 3 регистрируется в Гане, Бразилии, Индии [49, 96, 98]. На сегодняшний день сообщается только о нескольких больных с 3-м генотипом ПВ В19 в западных странах, в том числе во Франции [90]. Таким образом, повсеместно доминирует генотип 1 ПВ В19.

Биологические свойства трех генотипов В19V схожи. Степень различий в геноме колеблется от 2 до 12%, что не является значимым с точки зрения формирования иммунного ответа, так как при серотипировании все штаммы относятся к одному серотипу ПВ В19 [19, 38, 70, 11, 114]. Существует мнение, что клинические особенности ПВИ В19, вызванной вторым и третьим генотипами, аналогичны наблюдаемым при инфекции, обусловленной генотипом 1 В19V [19, 38, 70].

Однако индийские ученые под руководством Jain P. провели исследование клинико-

генетических особенностей ПВ В19 у пациентов с серповидноклеточной анемией и талассемией и группой здоровых доноров (всего 94 человека). Методы исследования включали иммуноферментный анализ с определением анти-В19V IgG и количественную ПЦР-диагностику с генотипированием вируса. Виремия ПВ В19 была зарегистрирована у 19,1% пациентов. Все доноры оказались здоровыми. Серопозитивность в отношении ПВИ В19 составила 55,3% у больных и 57,4% у доноров. На основании геномного секвенирования у пациентов были выделены изоляты, которые классифицировались как генотип 1 и субгенотип 1А. Выявлено, что генотип 2 связан с более тяжелыми нарушениями сердечной функции по сравнению с генотипом 1 [48]. Однако взаимосвязь между геновидами В19V и такими проявлениями заболевания до настоящего времени не установлена [100].

Несмотря на генетическую разнородность возбудителя, клиническая картина заболевания сходная для разных штаммов ПВ В19, как в отсутствие беременности, так и при ее наличии, а последствия приобретенной инфекции для плода идентичны [10, 19, 114].

## Заключение

Проведенный анализ показывает, что вирусы, широко распространенные в популяции человека и являющиеся основными этиологическими агентами врожденных инфекционных заболеваний, обладают различной степенью генетической гетерогенности, имеющей определенное значение в клинической практике как с точки зрения некоторых особенностей течения и проявлений инфекционного процесса, так и с точки зрения диагностических подходов (серологическое исследование на наличие антител к антигенам вируса именно ВПГ-2 рекомендовано во Франции [97]).

Исследования по генотипированию ВПГ, ЦМВ, вирусов герпеса 6 типа, парвовируса В19V в странах СНГ и в России являются ограниченными [1, 5, 6, 7, 9]. Представляется целесообразным расширение научного поиска в этом направлении с учетом возможных различий в географическом распространении этих вирусов на территории Российской Федерации, этнических особенностей населения, высокой частоты вызываемых этими вирусами врожденных инфекционных заболеваний.

Результаты данных поисков будут востребованы практическим здравоохранением для разработки и применения более эффективных этиотропных препаратов и средств специфической профилактики с учетом тенденций развития персонифицированный и превентивной медицины.



## Список литературы/References

1. Антипова А.Ю., Хамитова И.В., Останкова Ю.В., Семенов А.В., Бичурина М.А., Лаврентьева И.Н. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов парвовируса В19, циркулирующих на территории Северо-Западного федерального округа // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2018. № 6. С. 55–61. [Antipova A.Yu., Hamitova I.V., Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Bichurina M.A., Lavrent'eva I.N. Molecular genetic characteristics of parvovirus B19 isolates circulating in the Northwestern Federal District. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2018, no. 6, pp. 55–61. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2018-6-55-61
2. Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н. Вирусы семейства Parvoviridae: молекулярно-генетические аспекты репродукции и медицинская значимость // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 7–20. [Antipova A.Yu., Lavrent'eva I.N. Viruses of the Parvoviridae family: molecular genetic aspects of reproduction and medical significance. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 7–20. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-7-20
3. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 448 с. [Volodin N.N. Actual problems of neonatology. Moscow: GEOTAR-Med, 2004. 448 p. (In Russ.)]
4. Гринева А.А., Васильев В.В., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В. Антенатальная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19 (клинический случай) // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 4. С. 109–113. [Grineva A.A., Vasilev V.V., Kashtanova T.A., Kyanksep I.V. Antenatal diagnosis and therapy of congenital infection caused by parvovirus B19 (clinical case). *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2020, vol. 12, no. 4, pp. 109–113. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113
5. Ермолович М.А., Семейко Г.В., Самойлович Е.О. Генетические варианты парвовируса В19, циркулирующие в Беларуси в течение эпидемического цикла инфекции (2005–2016) // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2019. Т. 16, № 1. С. 35–45. [Ermolovich M.A., Semejko G.V., Samojlovich E.O. Genetic variants of parvovirus B19 circulating in Belarus during the epidemic cycle of infection (2005–2016). *Izvestia Natsional'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = News of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Science Series*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 35–45. (In Russ.)] doi: 10.29235/1814-6023-2019-16-1-35-45
6. Ермолович М.А., Семейко Г.В., Самойлович Е.О. Молекулярная эпидемиология парвовирусной инфекции в Республике Беларусь // Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 2. С. 26–31. [Ermolovich M.A., Semejko G.V., Samojlovich E.O. Molecular epidemiology of parvovirus infection in the Republic of Belarus. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2010, vol. 55, no. 2, pp. 26–31. (In Russ.)]
7. Ермолович М.А., Семейко Г.В., Самойлович Е.О., Хрусталева В.В. Разнообразие геновариантов парвовируса В19, циркулировавших в Беларуси в 2017–2018 гг. // Медицинский журнал. 2020. № 2 (72). С. 55–60. [Ermolovich M.A., Semejko G.V., Samojlovich E.O., Hrustaleva V.V. Diversity of genovariants of parvovirus B19 circulating in Belarus in 2017–2018. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2020, no. 2 (72), pp. 55–60. (In Russ.)]
8. Куюмчян С.Х., Васильев В.В., Алексеева Н.П. Факторы риска и прогноз развития некоторых актуальных врожденных (внутриутробных) инфекций // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 1. С. 38–44. [Kuyumchyan S.H., Vasilev V.V., Alekseeva N.P. Risk factors and prognosis for the development of some actual congenital (intrauterine) infections. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 38–44. (In Russ.)]
9. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю., Семенов А.В., Бичурина М.А. Генотипирование изолятов парвовируса В19, циркулирующих в Северо-Западном федеральном округе России // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013. № 6. С. 36–43. [Lavrenteva I.N., Antipova A.U., Semenov A.V., Bichurina M.A. Genotyping of parvovirus B19 isolates circulating in the Northwestern Federal District of Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2013, no. 6, pp. 36–43. (In Russ.)]
10. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Васильев В.В., Рогозина Н.В., Бабаченко И.В., Левина А.С., Харит С.М., Бехтерева М.К., Рулева А.А., Сиземов А.Н., Иванова М.В., Техова И.Г., Ушакова Г.М., Осипова З.А., Голева О.В., Комарова А.М., Бухалко М.А. Диагностика, лечение и профилактика актуальных врожденных инфекций: учебное пособие для интернов, ординаторов, врачей-педиатров, врачей общей практики, инфекционистов. СПб.: СПбГПМУ, 2017. 64 с. [Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Vasilev V.V., Rogozina N.V., Babachenko I.V., Levina A.S., Harit S.M., Bekhtereva M.K., Ruleva A.A., Sizemov A.N., Ivanova M.V., Tekhova I.G., Ushakova G.M., Osipova Z.A., Goleva O.V., Komarova A.M., Buhalko M.A. Diagnostics, treatment and prevention of actual congenital infections: a textbook for interns, residents, pediatricians, general practitioners, infectious disease specialists. St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2017. 64 p. (In Russ.)]
11. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 896 с. [Neonatology: a national guide. Ed. by N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 896 p. (In Russ.)]
12. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 13.07.2012 № 710, от 31.01.2020 № 66): постановление Правительства РФ № 715 от 01.12.2004 г. [On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others (as amended by decrees of the Government of the Russian Federation of 13.07.2012 No. 710, of 31.01.2020 no. 66): decree of the Government of the Russian Federation No. 715 of 01.12.2004. (In Russ.)] URL: <http://government.ru/docs/all/50614>
13. Akhtar L.N., Bowen C.D., Renner D.W., Pandey U., Della Fera A.N., Kimberlin D.W., Prichard M.N., Whitley R.J., Weitzman M.D., Szpara M.L. Genotypic and phenotypic diversity of herpes simplex virus 2 within the infected neonatal population. *mSphere*, 2019, vol. 4, no. 1: e00590-18. doi: 10.1128/mSphere.00590-18
14. Alcami A. Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors. *Nat. Rev.*, 2003, vol. 3, no. 1, pp. 36–50. doi: 10.1038/nri980

15. Alwan S.N., Shamran H.A., Ghaib A.H., Kadhim H.S., Al-Mayah Q.S., Al-Saffar A.J., Bayati A.H., Arif H.S., Fu J., Wickes B.L. Genotyping of Cytomegalovirus from symptomatic infected neonates in Iraq. *AJT HAB*, 2019, vol. 100, no. 4, pp. 957–963. doi: 10.4269/ajtmh.18-0152
16. Arav-Boger R., Willoughby R.E., Pass R.F., Zong J.C., Jang W.J., Alcendor D., Hayward G.S. Polymorphisms of the cytomegalovirus (CMV)-encoded tumor necrosis factor-alpha and beta-chemokine receptors in congenital CMV disease. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, no. 8, pp. 1057–1064. doi: 10.1086/344238
17. Arbuckle J.H., Medveczky M.M., Luka J., Hadley S.H., Luegmayr A., Ablashi D., Lund T.C., Tolar J., De Meirleir K., Montoya J.G., Komaroff A.L., Ambros P.F., Medveczky P.G. The latent human herpesvirus-6A genome specifically integrates in telomeres of human chromosomes in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 12, pp. 5563–5568. doi: 10.1073/pnas.0913586107
18. Arellano-Galindo J., Villanueva-García D., Cruz-Ramirez J.L., Yalaupari-Mejía J.P., Uribe-Gutiérrez G., Velazquez-Guadarrama N., Nava-Frias M., Munoz-Hernández O., Mejía-Arangure J.M. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *JIDC*, 2014, vol. 8, no. 6, pp. 758–767. doi: 10.3855/jidc.3501
19. Attwood L.O., Holmes N.E., Hui L. Identification and management of congenital parvovirus B19 infection. *Prenat. Diagn.*, 2020, vol. 40, no. 13, pp. 1722–1731. doi: 10.1002/pd.5819
20. Barlinn R., Trogstad L., Rollag H., Frøen F., Magnus P., Dudman S.G. Parvovirus B19 DNAemia in pregnant women in relation to perinatal death: a nested case-control study within a large population-based pregnancy cohort. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2020, vol. 99, no. 7, pp. 856–864. doi: 10.1111/aogs.13801
21. Bascietto F., Liberati M., Murgano D., Buca D., Iacovelli A., Flacco M.E., Manzoli L., Familiari A., Scambia G., D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital parvovirus B19 infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2018, vol. 52, no. 5, pp. 569–576. doi: 10.1002/uog.19092
22. Belanger B.G., Lui F. Embryology, teratology TORCH. In: Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*, 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545148/>
23. Bell A.J., Gallagher A., Mottram T., Lake A., Kane E.V., Lightfoot T., Roman E., Jarrett R.F. Germ-line transmitted, chromosomally integrated HHV-6 and classical Hodgkin lymphoma. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11: e112642. doi: 10.1371/journal.pone.0112642
24. Boeckh M., Geballe A.P. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle. *J. Clin. Investig.*, 2011, vol. 121, no. 5, pp. 1673–1680. doi: 10.1172/JCI45449
25. Bowden R., Sakaoka H., Ward R., Donnelly P. Patterns of Eurasian HSV-1 molecular diversity and inferences of human migrations. *Infect. Genet. Evol.*, 2006, vol. 6, no. 1, pp. 63–74. doi: 10.1016/j.meegid.2005.01.004.20–22
26. Britt W.J. Human cytomegalovirus infection in women with preexisting immunity: sources of infection and mechanisms of infection in the presence of antiviral immunity. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 221, no. 1, pp. S1–S8. doi: 10.1093/infdis/jiz464
27. Cagliani R., Forni D., Mozzi A., Sironi M. Evolution and genetic diversity of primate cytomegaloviruses. *Microorganisms*, 2020, vol. 8, no. 5: 624. doi: 10.3390/microorganisms8050624
28. Chee M.S., Bankier A.T., Beck S., Bohni R., Brown C.M., Cerny R., Horsnell T., Hutchison C.A. 3<sup>rd</sup>, Kouzarides T., Martignetti J.A., Barrell B.G. Analysis of the protein-coding content of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 1990, no. 154, pp. 125–69. doi: 10.1007/978-3-642-74980-3\_6
29. Chou S.W., Scott K.M. Rises in antibody to human herpesvirus 6 detected by enzyme immunoassay in transplant recipients with primary cytomegalovirus infection. *J. Clin. Microbiol.*, 1990, vol. 28, no. 5, pp. 851–854. doi: 10.1128/JCM.28.5.851-854.1990
30. Clark D.A. Clinical and laboratory features of human herpesvirus 6 chromosomal integration. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2016, vol. 22, no. 4, pp. 333–339. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.022
31. Corey L., Whitley R.J., Stone E.F., Mohan K. Difference between herpes simplex virus type 1 and type 2 neonatal encephalitis in neurological outcome. *Lancet*, 1988, vol. 331, no. 8575–8576, pp. 1–4. doi: 10.1016/s0140-6736(88)90997-x
32. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*, 1975, vol. 305, no. 7898, pp. 72–73. doi: 10.1016/s0140-6736(75)91074-0
33. Cotmore S.F., Agbandje-McKenna M., Canuti M., Chiorini J.A., Eis-Hubinger A.M., Hughes J., Mietzsch M., Modha S., Ogliastrro M., Pénzes J.J., Pintel D.J., Qiu J., Soderlund-Venermo M., Tattersall P., Tijssen P.; ICTV Report Consortium. ICTV virus taxonomy profile: Parvoviridae. *J. Gen. Virol.*, 2019, vol. 100, no. 3, pp. 367–368. doi: 10.1099/jgv.0.001212
34. Craig J.M., MaCauley J.C., Weller T.H., Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. *SEBM*, 1957, vol. 94, no. 1, pp. 4–12. doi: 10.3181/00379727-94-22841
35. Daibata M., Taguchi T., Taguchi H., Miyoshi I. Integration of human herpesvirus 6 in a Burkitt's lymphoma cell line. *Br. J. Haematol.*, 1998, vol. 102, no. 5, pp. 1307–1313. doi: 10.1046/j.1365-2141.1998.00903.x
36. De Vries J.J., Wessels E., Korver A.M., van der Eijk A.A., Rusman L.G., Kroes A.C., Vossen A.C. Rapid genotyping of cytomegalovirus in dried blood spots by multiplex real-time PCR assays targeting the envelope glycoprotein gB and gH genes. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 2, pp. 232–237. doi: 10.1128/JCM.05253-11
37. Depledge D.P., Kundu S., Jensen N.J., Gray E.R., Jones M., Steinberg S., Gershon A., Kinchington P.R., Schmid D.S., Balloux F., Nichols R.A., Breuer J. Deep sequencing of viral genomes provides insight into the evolution and pathogenesis of varicella zoster virus and its vaccine in humans. *Mol. Biol. Evol.*, 2014, vol. 31, no. 2, pp. 397–409. doi: 10.1093/molbev/mst210.27
38. Ekman A., Hokynar K., Kakkola L., Kantola K., Hedman L., Bondén H., Gessner M., Aberham C., Norja P., Miettinen S., Hedman K., Söderlund-Venermo M. Biological and immunological relations among human parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, no. 13, pp. 6927–6935. doi: 10.1128/JVI.02713-06
39. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Research*, 2017, vol. 6: 138. doi: 10.12688/f1000research.10276.1
40. Enders G., Daiminger A., Bäder U., Exler S., Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J. Clin. Virol.*, 2011, vol. 52, no. 3, pp. 244–246. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005

41. Endo A., Watanabe K., Ohye T., Suzuki K., Matsubara T., Shimizu N., Kurahashi H., Yoshikawa T., Katano H., Inoue N., Imai K., Takagi M., Morio T., Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59, no. 4, pp. 545–548. doi: 10.1093/cid/ciu323
42. Fernandes N.D., Arya K., Ward R. Congenital Herpes Simplex. In: Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507897>
43. Fields B.N., Byers K. The genetic basis of viral virulence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 1983, vol. 303, no. 1114, pp. 209–218.
44. Godet A.N., Soignon G., Koubi H., Bonnafous P., Agut H., Poirot C., Gautheret-Dejean A. Presence of HHV-6 genome in spermatozoa in a context of couples with low fertility: what type of infection? *Andrologia*, 2015, vol. 47, no. 5, pp. 531–535. doi: 10.1111/and.12299
45. Gonzalez-Scarano F., Beaty B., Sundin D., Janssen R., Endres M.J., Nathanson N. Genetic determinants of the virulence and infectivity of La Crosse virus. *Microb. Pathog.*, 1988, vol. 4, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1016/0882-4010(88)90041-1
46. Hubacek P., Hrdlickova A., Spacek M., Zajac M., Muzikova K., Sedlacek P., Cetkovsky P. Prevalence of chromosomally integrated HHV-6 in patients with malignant disease and healthy donors in the Czech Republic. *Folia Microbiol. (Praha)*, 2013, vol. 58, no. 1, pp. 87–90. doi: 10.1007/s12223-012-0180-z
47. Jaan A., Rajnik M. TORCH Complex. In: Treasure Island (FL). *StatPearls Publishing*, 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560528>
48. Jain P., Jain A., Khan D.N., Kumar M. Human parvovirus B19 associated dilated cardiomyopathy. *BMJ Case Reports*, 2013: bcr2013010410. doi: 10.1136/bcr-2013-010410
49. Jain P., Jain A., Prakash S., Khan D.N., Singh D.D., Kumar A., Moulik N.R., Chandra T. Prevalence and genotypic characterization of human parvovirus B19 in children with hemato-oncological disorders in North India. *J. Med. Virol.*, 2015, vol. 87, no. 2, pp. 303–309. doi: 10.1002/jmv.24028
50. James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clinics Perinatol.*, 2015, vol. 42, no. 1, pp. 47–59. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.005
51. James S.H., Kimberlin D.W. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2015, vol. 29, no. 3, pp. 391–400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001
52. Kaufer B.B., Flamand L. Chromosomally integrated HHV-6: impact on virus, cell and organismal biology. *Curr. Opin. Virol.*, 2014, vol. 9, pp. 111–118. doi: 10.1016/j.coviro.2014.09.010
53. Kimberlin D.W., Lin C.Y., Jacobs R.F., Powell D.A., Frenkel L.M., Gruber W.C., Rathore M., Bradley J.S., Diaz P.S., Kumar M., Arvin A.M., Gutierrez K., Shelton M., Weiner L.B., Slesman J.W., de Sierra T.M., Soong S.J., Kiell J., Lakeman F.D., Whitley R.J.; Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*, 2001, vol. 108, no. 2, pp. 223–229. doi: 10.1542/peds.108.2.223
54. Kreilmeier T., Meiri D., Hauck M., Kleiter M., Holzmann K. Telomere transcripts target telomerase in human cancer cells. *Genes (Basel)*, 2016, vol. 7, no. 8: 46. doi: 10.3390/genes7080046
55. Leong H.N., Tuke P.W., Tedder R.S., Khanom A.B., Eglin R.P., Atkinson C.E., Ward K.N., Griffiths P.D., Clark D.A. The prevalence of chromosomally integrated human herpesvirus 6 genomes in the blood of UK blood donors. *J. Med. Virol.*, 2007, vol. 79, no. 1, pp. 45–51. doi: 10.1002/jmv.20760
56. Lindenburg I.T., Smits-Wintjens V.E., van Klink J.M., Verduin E., van Kamp I.L., Walther F.J., Schonewille H., Doxiadis I.I., Kanhai H.H., van Lith J.M., van Zwet E.W., Oepkes D., Brand A., Lopriore E; LOTUS study group. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine transfusion for hemolytic disease of the fetus/newborn: the LOTUS study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, vol. 206, no. 2, pp. 141.e1–141.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.09.024
57. Looker K.J., Margaret A.S., May M.T., Turner K.M.E., Vickerman P., Newman L.M., Gottlieb S.L. First estimates of the global and regional incidence of neonatal herpes infection. *Lancet Glob. Health.*, 2017, vol. 5, no. 3, pp. e300–e309. doi: 10.1016/s2214-109x(16)30362-x
58. Luppi M., Barozzi P., Marasca R., Torelli G. Integration of human herpesvirus-6 (HHV-6) genome in chromosome 17 in two lymphoma patients. *Leukemia*, 1994, vol. 8, no. 1, pp. 41–45.
59. Luppi M., Marasca R., Barozzi P., Ferrari S., Ceccherini-Nelli L., Batoni G., Merelli E., Torelli G. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J. Med. Virol.*, 1993, vol. 40, no. 1, pp. 44–52. doi: 10.1002/jmv.1890400110
60. Lurain N.S., Kapell K.S., Huang D.D., Short J.A., Paintsil J., Winkfield E., Benedict C.A., Ware C.F., Bremer J.W. Human cytomegalovirus UL144 open reading frame: sequence hypervariability in low-passage clinical isolates. *J. Virol.*, 1999, vol. 73, no. 12, pp. 10040–10050. doi: 10.1128/JVI.73.12.10040-10050.1999
61. Maisonneuve E., Garel C., Friszer S., Pénager C., Carbonne B., Pernet F., Rozenberg F., Schnuriger A., Cortey A., Moutard M.L., Jouannic J.M. Fetal brain injury associated with parvovirus B19 congenital infection requiring intrauterine transfusion. *Fetal. Diagn. Ther.*, 2019, vol. 46, no. 1, pp. 1–11. doi: 10.1159/000489881
62. Manandhar T., Hò G.T., Pump W.C., Blasczyk R., Bade-Doeding C. Battle between host immune cellular responses and HCMV immune evasion. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 15: 3626. doi: 10.3390/ijms20153626
63. Manuel O., Asberg A., Pang X., Rollag H., Emery V.C., Preiksaitis J.K., Kumar D., Pescovitz M.D., Bignamini A.A., Hartmann A., Jardine A.G., Humar A. Impact of genetic polymorphisms in cytomegalovirus glycoprotein B on outcomes in solid-organ transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, no. 8, pp. 1160–1166. doi: 10.1086/605633
64. Mao H., Rosenthal K.S. Strain-dependent structural variants of herpes simplex virus type 1 ICP34.5 determine viral plaque size, efficiency of glycoprotein processing, and viral release and neuroinvasive disease potential. *J. Virol.*, 2003, vol. 77, no. 6, pp. 3409–3417. doi: 10.1128/JVI.77.6.3409-3417.2003

65. Martí-Carreras J., Maes P. Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges. *Virus Genes*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 138–164. doi: 10.1007/s11262-018-1627-3
66. McSharry B.P., Avdic S., Slobedman B. Human cytomegalovirus encoded homologs of cytokines, chemokines and their receptors: roles in immunomodulation. *Viruses*, 2012, vol. 4, no. 11, pp. 2448–2470. doi: 10.3390/v4112448
67. Micolini F., Verdi F., Eisendle K., Messner H., Staffler A. Congenital disseminated HSV-1 infection in preterm twins after primary gingivostomatitis of the mother: case report and review of the literature. *Z. Geburtshilfe Neonatol.*, 2014, vol. 218, no. 6, pp. 261–264. doi: 10.1055/s-0034-1385854
68. Michou V., Liarmakopoulou S., Thomas D., Tsimaratou K., Makarounis K., Constantoulakis P., Angelopoulou R., Tsilivakos V. Herpes virus infected spermatozoa following density gradient centrifugation for IVF purposes. *Andrologia*, 2012, vol. 44, no. 3, pp. 174–180. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01121.x
69. Miura H., Kawamura Y., Hattori F., Kozawa K., Ihira M., Ohye T., Kurahashi H., Yoshikawa T. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in the Japanese population. *J. Med. Virol.*, 2018, vol. 90, no. 10, pp. 1636–1642. doi: 10.1002/jmv.25244
70. Mühlemann B., Margaryan A., Damgaard P.B., Allentoft M.E., Vinner L., Hansen A.J., Weber A., Bazaliiskii V.I., Molak M., Arneborg J., Bogdanowicz W., Falys C., Sablin M., Smrčka V., Sten S., Tashbaeva K., Lynnerup N., Sikora M., Smith D.J., Fouchier R.A.M., Drosten C., Sjögren K.G., Kristiansen K., Willerslev E., Jones T.C. Ancient human parvovirus B19 in Eurasia reveals its long-term association with humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, vol. 115, no. 29, pp. 7557–7562. doi: 10.1073/pnas.1804921115
71. Müller V., Fraser C., Herbeck J.T. A strong case for viral genetic factors in HIV virulence. *Viruses*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 204–216. doi: 10.3390/v3030204.17
72. Murayama T., Takegoshi M., Tanuma J., Eizuru Y. Analysis of human cytomegalovirus UL144 variability in low-passage clinical isolates in Japan. *Intervirology*, 2005, vol. 48, no. 2–3, pp. 201–206. doi: 10.1159/000081749
73. Mussi-Pinhata M.M., Yamamoto A.Y., Aragon D.C., Duarte G., Fowler K.B., Boppana S., Britt W.J. Seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy and fetal infection in a highly seropositive population: “The brachs study”. *J. Infect. Dis.*, 2018, vol. 218, no. 8, pp. 1200–1204. doi: 10.1093/infdis/jiy321
74. Naing Z., Hamilton S.T., van Zuylen W.J., Scott G.M., Rawlinson W.D. Differential expression of PDGF receptor- $\alpha$  in human placental trophoblasts leads to different entry pathways by human cytomegalovirus strains. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1: 1082. doi: 10.1038/s41598-020-57471-3
75. Nelson J.A., Fleckenstein B., Jahn G., Galloway D.A., McDougall J.K. Structure of the transforming region of human cytomegalovirus AD169. *J. Virol.*, 1984, vol. 49, no. 1, pp. 109–115. doi: 10.1128/JVI.49.1.109-115.1984
76. Nijman J., Mandemaker F.S., Verboon-Macielek M.A., Aitken S.C., van Loon A.M., de Vries L.S., Schuurman R. Genotype distribution, viral load and clinical characteristics of infants with postnatal or congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9: e108018. doi: 10.1371/journal.pone.0108018
77. Novak Z., Ross S.A., Patro R.K., Pati S.K., Kumbha R.A., Brice S., Boppana S.B. Cytomegalovirus strain diversity in seropositive women. *J. Clin. Microbiol.*, 2008, vol. 46, no. 3, pp. 882–886. doi: 10.1128/JCM.01079-07
78. Pantry S.N., Medveczky M.M., Arbuckle J.H., Luka J., Montoya J.G., Hu J., Renne R., Peterson D., Pritchett J.C., Ablashi D.V., Medveczky P.G. Persistent human herpesvirus-6 infection in patients with an inherited form of the virus. *J. Med. Virol.*, 2013, vol. 85, no. 11, pp. 1940–1946. doi: 10.1002/jmv.23685
79. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses*, 2017, vol. 9, no. 7: 194. doi: 10.3390/v9070194
80. Paradowska E., Studzińska M., Nowakowska D., Wilczyński J., Rycel M., Suski P., Gaj Z., Kaczmarek B., Zbróg Z., Leśnikowski Z.J. Distribution of UL144, US28 and UL55 genotypes in Polish newborns with congenital cytomegalovirus infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2012, vol. 31, no. 7, pp. 1335–1345. doi: 10.1007/s10096-011-1447-z
81. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F., Agut H., Caserta M.T., Descamps V., Flamand L., Gautheret-Dejean A., Hall C.B., Kamble R.T., Kuehl U., Lassner D., Lautenschlager I., Loomis K.S., Luppi M., Lusso P., Medveczky P.G., Montoya J.G., Mori Y., Ogata M., Pritchett J.C., Rogez S., Seto E., Ward K.N., Yoshikawa T., Razonable R.R. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev. Med. Virol.*, 2012, vol. 22, no. 3, pp. 144–155. doi: 10.1002/rmv.715
82. Pickett B.E., Sadat E.L., Zhang Y., Noronha J.M., Squires R.B., Hunt V., Liu M., Kumar S., Zaremba S., Gu Z., Zhou L., Larson C.N., Dietrich J., Klem E.B., Scheuermann R.H. ViPR: an open bioinformatics database and analysis resource for virology research. *Nucleic Acids Res.*, 2012, vol. 40, no. D1, pp. D593–D598. doi: 10.1093/nar/gkr859
83. Pignatelli S., Lazzarotto T., Gatto M.R., Dal Monte P., Landini M.P., Faldella G., Lanari M. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 51, no. 1, pp. 33–41. doi: 10.1086/653423
84. Pinninti S.G., Kimberlin D.W. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2014, vol. 99, no. 3, pp. 240–244. doi: 10.1136/archdischild-2013-303762
85. Plummer F.A., Hammond G.W., Forward K., Sekla L., Thompson L.M., Jones S.E., Kidd I.M., Anderson M.J. An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1985, vol. 313, no. 2, pp. 74–79. doi: 10.1056/NEJM198507113130203
86. Renner D.W., Szpara M.L. Impacts of genome-wide analyses on our understanding of human herpes-virus diversity and evolution. *J. Virol.*, 2018, vol. 92, no. 1: e00908-17. doi: 10.1128/JVI.00908-17
87. Renzette N., Gibson L., Jensen J.D., Kowalik T.F. Human cytomegalovirus intrahost evolution — a new avenue for understanding and controlling herpesvirus infections. *Curr. Opin. Virol.*, 2014, vol. 8, pp. 109–115. doi: 10.1016/j.coviro.2014.08.001.26
88. Revello M.G., Campanini G., Piralla A., Furione M., Percivalle E., Zavattoni M., Gerna G. Molecular epidemiology of primary human cytomegalovirus infection in pregnant women and their families. *J. Med. Virol.*, 2008, vol. 80, no. 8, pp. 1415–1425. doi: 10.1002/jmv.21243

89. Ribbert H. Ueber protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern. *Zbl. Allg. Pathol.*, 1904, vol. 15, pp. 945–948.
90. Rinckel L.A., Buno B.R., Gierman T.M., Lee D.C. Discovery and analysis of a novel parvovirus B19 genotype 3 isolate in the United States. *Transfusion*, 2009, vol. 49, no. 7, pp. 1488–1492. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02160.x
91. Robinson C.M., Jesudhasan P.R., Pfeiffer J.K. Bacterial lipopolysaccharide binding enhances virion stability and promotes environmental fitness of an enteric virus. *Cell Host Microbe*, 2014, vol. 15, no. 1, pp. 36–46. doi: 10.1016/j.chom.2013.12.004.13–18
92. Rowe W.P., Hartley J.W., Waterman S., Turner H.C., Huebner R.J. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, vol. 92, no. 2, pp. 418–424. doi: 10.3181%2F00379727-92-22497
93. Sakaoka H., Kawana T., Grillner L., Aomori T., Yamiguchi T., Saito H., Fujinaga K. Genome variations in herpes simplex virus type 2 strains isolated in Japan and Sweden. *J. Gen. Virol.*, 1987, vol. 68, no. 8, pp. 2105–2116. doi: 10.1099/0022-1317-68-8-2105.21
94. Sakaoka H., Kurita K., Iida Y., Takada S., Umene K., Kim Y.T., Ren C.S., Nahmias A.J. Quantitative analysis of genomic polymorphism of herpes simplex virus type 1 strains from six countries: studies of molecular evolution and molecular epidemiology of the virus. *J. Gen. Virol.*, 1994, vol. 75, no. 3, pp. 513–527. doi: 10.1099/0022-1317-75-3-513.22
95. Salbetti M.B., Pedranti M.S., Barbero P., Molisani P., Lazzari M., Olivera N., Isa M.B., Bertoldi A., Moreno L., Adamo M.P. Molecular screening of the human parvoviruses B19 and bocavirus 1 in the study of congenital diseases as applied to asymptomatic pregnant women and children. *Access Microbiol.*, 2019, vol. 1, no. 5: e000037. doi: 10.1099/acmi.0.000037
96. Sanabani S., Neto W.K., Pereira J., Sabino E.C. Sequence variability of human erythroviruses present in bone marrow of Brazilian patients with various parvovirus B19-related hematological symptoms. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 2, pp. 604–606. doi: 10.1128/JCM.44.2.604-606.2006
97. Sénat M.V., Anselm O., Picone O., Renesme L., Sananès N., Vauloup-Fellous C., Sellier Y., Laplace J.P., Sentilhes L. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: guidelines from the french college of gynaecologists and obstetricians (CNGOF). *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2018, vol. 224, pp. 93–101. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011
98. Servant A., Laperche S., Lallemand F., Marinho V., De Saint Maur G., Meritet J.F., Garbarg-Chenon A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 18, pp. 9124–9134. doi: 10.1128/jvi.76.18.9124-9134.2002
99. Sharma S., Wisner T.W., Johnson D.C., Heldwein E.E. HCMV gB shares structural and functional properties with gB proteins from other herpesviruses. *Virology*, 2013, vol. 435, no. 2, pp. 239–249. doi: 10.1016/j.virol.2012.09.024
100. Slavov S.N., Kashima S., Silva-Pinto A.C., Covas D.T. Genotyping of Human parvovirus B19 among Brazilian patients with hemoglobinopathies. *Can. J. Microbiol.*, 2012, vol. 58, no. 2, pp. 200–205. doi: 10.1139/w11-119
101. Smith M.G. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1956, vol. 92, no. 2, pp. 424–430. doi: 10.3181/00379727-92-22498
102. Sowmya P., Dhanya V., Madhavan H.N., Therese K.L. Comparative efficacy of PCR-based restriction fragment length polymorphism (RFLP) & multiplex PCR for glycoprotein B (gB) genotyping of human cytomegalovirus. *Indian J. Med. Res.*, 2007, vol. 126, no. 2, pp. 122–127.
103. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W., Flanders W.D., Pass R.F., Cannon M.J. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 43, no. 9, pp. 1143–1151. doi: 10.1086/508173
104. Stranska R., Schuurman R., Toet M., Verboon-Macielek M., de Vries L.S., van Loon A.M. Application of UL144 molecular typing to determine epidemiology of cytomegalovirus infections in preterm infants. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 3, pp. 1108–1110. doi: 10.1128/JCM.44.3.1108-1110.2006
105. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., Amo K., Miyagawa H., Kondo K., Okada S., Yamanishi K. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J. Med. Virol.*, 2004, vol. 73, no. 3, pp. 465–473. doi: 10.1002/jmv.20113
106. Telford M., Navarro A., Santpere G. Whole genome diversity of inherited chromosomally integrated HHV-6 derived from healthy individuals of diverse geographic origin. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1: 3472. doi: 10.1038/s41598-018-21645-x
107. Trincado D.E., Scott G.M., White P.A., Hunt C., Rasmussen L., Rawlinson W.D. Human cytomegalovirus strains associated with congenital and perinatal infections. *J. Med. Virol.*, 2000, vol. 61, no. 4, pp. 481–487. doi: 10.1002/1096-9071(200008)61:4<481::aidjmv11>3.0.co;2-h
108. Tscherne D.M., García-Sastre A. Virulence determinants of pandemic influenza viruses. *J. Clin. Investig.*, 2011, vol. 121, no. 1, pp. 6–13. doi: 10.1172/JCI44947.16
109. Wang C., Zhao L., Lu S. Role of TERRA in the regulation of telomere length. *Int. J. Biol. Sci.*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 316–323. doi: 10.7150/ijbs.10528
110. Waring G.J. Parvovirus B19 infection: timely diagnosis in pregnancy essential. *Case Rep. in Women's Health*, 2018, vol. 18: e00057. doi: 10.1016/j.crwh.2018.e00057
111. Warnecke J.M., Pollmann M., Borchardt-Lohölter V., Moreira-Soto A., Kaya S., Sener A.G., Gómez-Guzmán E., Figueroa-Hernández L., Li W., Li F., Buska K., Zakaszewska K., Ziolkowska K., Janz J., Ott A., Scheper T., Meyer W. Seroprevalences of antibodies against TORCH infectious pathogens in women of childbearing age residing in Brazil, Mexico, Germany, Poland, Turkey and China. *Epidemiol. Infect.*, 2020, vol. 30, no. 148: e271. doi: 10.1017/S0950268820002629
112. Whitley R., Arvin A., Prober C., Burchett S., Corey L., Powell D., Plotkin S., Starr S., Alford C., Connor J., Jacobs R., Nahmias A., Soong S.-J. A controlled trial comparing vidarabine with acyclovir in neonatal herpes simplex virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 324, no. 7, pp. 444–449. doi: 10.1056/nejm199102143240703
113. Whitley R., Arvin A., Prober C., Corey L., Burchett S., Plotkin S., Starr S., Jacobs R., Powell D., Nahmias A., Sumaya C., Edwards K., Alford C., Caddell G., Soong S.-J. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. *N. Engl. J. Med.*, 1991, vol. 324, no. 7, pp. 450–454. doi: 10.1056/NEJM199102143240704

114. Xiong Y.Q., Tan J., Liu Y.M., He Q., Li L., Zou K., Sun X. The risk of maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Virol.*, 2019, no. 114, pp. 12–20. doi: 10.1016/j.jcv.2019.03.004
115. Yan H., Koyano S., Inami Y., Yamamoto Y., Suzutani T., Mizuguchi M., Ushijima H., Kurane I., Inoue N. Genetic variations in the gB, UL144 and UL149 genes of human cytomegalovirus strains collected from congenitally and postnatally infected Japanese children. *Arch. Virol.*, 2008, vol. 153, no. 4, pp. 667–674. doi: 10.1007/s00705-008-0044-7
116. Zhi N., Zádori Z., Brown K.E., Tijssen P. Construction and sequencing of an infectious clone of the human parvovirus B19. *Virology*, 2004, vol. 318, no. 1, pp. 142–152. doi: 10.1016/j.virol.2003.09.011
117. Zuhair M., Smit G.S.A., Wallis G., Jabbar F., Smith C., Devleeschauwer B., Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.*, 2019, vol. 29, no. 3: e2034. doi: 10.1002/rmv.2034

---

**Авторы:**

**Васильев В.В.**, д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским отделом врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

**Рогозина Н.В.**, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

**Гринева А.А.**, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Vasilev V.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Research Department of Congenital Infectious Diseases, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Infectious Diseases, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation;

**Rogozina N.V.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Congenital Infectious Diseases, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation; Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

**Grineva A.A.**, PhD (Medicine), Researcher, Department of Congenital Infectious Diseases, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation.