

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛЯТОВ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

М.И. Попкова¹, Е.Н. Филатова¹, С.В. Минаева², Н.А. Сахарнов¹, О.В. Уткин¹

¹ ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

² ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. *Введение.* По данным зарубежных исследований изоляты вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), выделенные от лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), по сравнению с иммунокомпетентными лицами, имеют молекулярно-генетические особенности. В России исследования молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией до сих пор не проводились. Цель исследования — оценка молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ у взрослых ВИЧ-инфицированных лиц в Нижегородской области. *Материалы и методы.* Исследовали изоляты ВЭБ, выделенные из лейкоцитов крови 138 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 20–69 лет (группа ВИЧ(+)) и 68 ВИЧ-неинфицированных лиц сопоставимого пола и возраста без клинических признаков инфекционной патологии (группа ВИЧ(–)). Для дифференциальной детекции типов ВЭБ-1 и ВЭБ-2 в работе применялся вариант ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле. Определение нуклеотидных последовательностей С-концевого фрагмента гена *LMP-1* выполнено методом секвенирования по Сэнгеру. Филогенетический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения MEGA X. *Результаты.* В типовой структуре нижегородских изолятов ВЭБ у взрослых в группе ВИЧ(–) был обнаружен только ВЭБ-1. В то время как в группе ВИЧ(+) частота выявления ВЭБ-1 составила 88,2±3,4%, ВЭБ-2 — 5,4±2,3%, ВЭБ-1+ВЭБ-2 — 6,4±2,6% случаев. В штаммовой структуре ВЭБ на основе классификации по R. Edwards и соавт. выявлено пять вариантов *LMP-1*, а именно *B95-8*, *China 1*, *Med–*, *NC* и *Alaskan*, среди которых доминировал *B95-8*. При этом их частота встречаемости между исследуемыми группами ВИЧ(+) и ВИЧ(–) не различалась. Как общая тенденция, при ВИЧ-инфекции отмечено появление рекомбинантных вариантов *LMP-1* ВЭБ, более широкий спектр делеций, выраженная вариабельность области тандемных повторов с присутствием модифицированных мотивов и точечными аминокислотными заменами в них, а также описаны 57 аминокислотных замен, которые ранее в нижегородских изолятах ВЭБ не выявлялись. *Заключение.* Впервые в России проведена оценка молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ у взрослых ВИЧ-инфицированных лиц. Полученные результаты лежат в основе перспективного изучения взаимосвязи клинико-лабораторных особенностей ВЭБ+ВИЧ-коинфекции и генетической гетерогенности популяции ВЭБ на уровне типов, вариантов и субвариантов вируса.

Ключевые слова: ВЭБ-1, ВЭБ-2, *LMP-1*, ВИЧ-инфекция, секвенирование, ПЦР.

Адрес для переписки:

Попкова Мария Игоревна
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,
ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (831) 469-79-46 (раб.), 8 906 352-60-15 (моб.).
Факс: 8 (831) 469-79-20. E-mail: popmarig@mail.ru

Contacts:

Mariia I. Popkova
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod,
Malaya Yamskaya str., 71, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod
Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (831) 469-79-46 (office), +7 906 352-60-15 (mobile).
Fax: +7 (831) 469-79-20. E-mail: popmarig@mail.ru

Для цитирования:

Попкова М.И., Филатова Е.Н., Минаева С.В., Сахарнов Н.А.,
Уткин О.В. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов
вируса Эпштейна–Барр у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией
в Нижегородской области // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 1.
С. 88–102. doi: 10.15789/2220-7619-MAG-17562

Citation:

Popkova M.I., Filatova E.N., Minaeva S.V., Sakharov N.A., Utkin O.V.
Molecular and genetic characteristics of Epstein–Barr virus isolates in adult
patients with HIV infection in Nizhny Novgorod region // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 1,
pp. 88–102. doi: 10.15789/2220-7619-MAG-17562

© Попкова М.И. и соавт., 2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-MAG-17562>

MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERISTICS OF EPSTEIN-BARR VIRUS ISOLATES IN ADULT PATIENTS WITH HIV INFECTION IN NIZHNY NOVGOROD REGION

Popkova M.I.^a, Filatova E.N.^a, Minaeva S.V.^b, Sakharov N.A.^a, Utkin O.V.^a

^a Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^b Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* According to foreign studies, the Epstein–Barr virus (EBV) isolates from individuals infected with the human immunodeficiency virus (HIV) are characterized by specific molecular genetic features compared to immunocompetent individuals. In Russia, no studies have yet been conducted to assessing EBV molecular genetic diversity in HIV-patients. The aim of the study is to assess EBV molecular genetic diversity in adult HIV-patients in the Nizhny Novgorod region. *Materials and methods.* EBV isolates derived from blood leukocytes of 138 HIV-infected patients aged 20–69 years (HIV(+)) and 68 HIV-uninfected sex- and age-matched (HIV(–)) individuals were studied. For differential detection of EBV-1/EBV-2, there were used PCR variant with electrophoretic detection of amplification products in agarose gel. Nucleotide sequences of the C-terminal fragment *LMP-1* gene were determined by Sanger sequencing. Phylogenetic analysis was performed using MEGA X software. *Results.* In the typical structure of Nizhny Novgorod region EBV isolates in the adults HIV(–) group, only EBV-1 was detected. In the HIV(+) group detection rate of EBV-1 was 88.2±3.4%, EBV-2 — 5.4±2.3%, EBV-1+EBV-2 — 6.4±2.6% cases. In the EBV strain structure based on the classification by R. Edwards et al. five *LMP-1* variants were identified: *B95-8*, *China 1*, *Med*–, *NC* and *Alaskan*, among which *B95-8* was dominant. However, their frequency rate did not differ between the HIV(+) and HIV(–) groups. In general, in HIV infection, the appearance of recombinant EBV *LMP-1* variants, a wider range of deletions, prominent variability in the tandem repeat region with the presence of modified motifs and point amino acid substitutions therein have been noted, and 57 amino acid substitutions have been described that were previously found in the Nizhny Novgorod region EBV isolates was not detected. *Conclusion.* For the first time in Russia, molecular genetic EBV diversity in adult HIV-patients was carried out. The results obtained build up the basis for a prospective study on a relationship between clinical and laboratory characteristics for EBV+HIV co-infection and genetic heterogeneity of EBV population at the level of virus types, variants and subvariants.

Key words: *EBV-1, EBV-2, LMP-1, HIV infection, sequencing, PCR.*

Введение

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*, роду *Lymphocryptoviruses*, виду *Human gammaherpesvirus 4*. Единой классификации ВЭБ до сих пор не существует. На протяжении 40 лет с момента расшифровки первой полногеномной последовательности ВЭБ [14] предложено множество авторских классификаций вируса, которые обобщены ранее в обзоре [4]. При этом большинство из них были разработаны на основе так называемого подхода «гена-кандидата», заключающегося в секвенировании и последующей оценке молекулярно-генетической вариативности отдельных генов вируса (например, гена ядерного антигена 2 (*EBNA-2*), гена латентного мембранного белка 1 (*LMP-1*) и др.) или их фрагментов.

Первая и базовая классификация ВЭБ основана на вариативности гена *EBNA-2* и позволяет разделить популяцию вируса на два основных типа — тип 1 (ВЭБ-1) и тип 2 (ВЭБ-2) [4]. Показано, что ВЭБ-1 является доминирующим типом, обнаруженным во всем мире. В то время как высокая распространенность ВЭБ-2 ограничивается странами Африки к югу от Сахары и отдельными группами населения, включая лиц, живущих с вирусом иммунодефицита че-

ловека (ВИЧ) [21, 34, 37, 38, 40, 41, 49, 50]. К тому же в генотиповой структуре ВЭБ, выделенного от ВИЧ-инфицированных, чаще встречаются случаи коинфицирования обоими типами вируса (ВЭБ-1+ВЭБ-2) или разными вирусами одного типа [21, 40, 49, 50].

Как показал анализ литературных данных, для дальнейшего субтипирования ВЭБ исследователи применяли наиболее популярную и часто цитируемую классификацию по R. Edwards и соавт., основанную на структурно-функциональном полиморфизме самого вариативного гена *LMP-1* [4, 24]. Согласно этой классификации, выделяют 7 основных геновариантов: *B95-8*, *China 1*, *China 2*, *China 3*, *Mediterranean (Med)*, *North Carolina (NC)*, *Alaskan* [24]. Отметим, что до сих пор у ВИЧ-инфицированных лиц субтипирование ВЭБ проводилось крайне редко [13, 21, 23, 27, 30, 51]. При этом исследователи ограничились поиском только делеции 10 аминокислот (а.к.) в онкобелке *LMP-1*, охватывающую кодоны 346–355, известную также как *CAO*-делеция и делетированный вариант *LMP-1* [4, 21, 27, 51]. Полученные результаты противоречивы, поскольку по одним данным *CAO*-делеция у пациентов с ВИЧ-инфекцией встречалась чаще, чем в контрольной группе [21, 27], по другим — различия отсутствовали [51]. Первая и пока единственная работа о распространенности при

ВИЧ-инфекции вариантов LMP-1 ВЭБ на основе классификации по R. Edwards и соавт. [24] появилась только в мае 2023 г. [46].

В России до сих пор не проводились исследования, направленные на оценку молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В целом характеристика молекулярно-генетических особенностей ВЭБ у ВИЧ-инфицированных лежит в основе изучения патогенеза, целевой разработки стратегий специфической профилактики, диагностики и терапии ассоциированных с коинфицированием этими вирусами заболеваний, включая злокачественные новообразования, а также совершенствования системы эпидемиологического надзора за ВЭБ-инфекцией и ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования — оценка молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ у взрослых ВИЧ-инфицированных лиц в Нижегородской области.

Материалы и методы

Характеристика групп исследования. В 2021–2022 гг. обследовано 138 ВИЧ-инфицированных пациентов в возрасте 20–69 лет (группа ВИЧ(+)), которые находились на диспансерном наблюдении в ГБУЗНО «НОЦ СПИД» (г. Нижний Новгород), и 68 ВИЧ-неинфицированных лиц сопоставимого пола и возраста без клинических признаков инфекционной патологии (группа ВИЧ(–)), проходивших диспансеризацию в ООО «НИКА СПРИНГ НН» (г. Нижний Новгород). Работа выполнена с соблюдением этических требований. Информированное согласие пациентов на проведение исследовательской работы в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) было получено лечащими врачами медицинских организаций. Работа получила одобрение на заседании локального этического комитета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (Протокол № 3 от 11.11.2021 г.).

Сбор биологического материала. Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, стабилизированная КЗЭДТА. Для получения фракции лейкоцитов крови использовали реагент «Гемолитик» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Определение ДНК ВЭБ. Выделение тотальной нуклеиновой кислоты проводили с помощью комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия).

Выявление и количественное определение ДНК ВЭБ выполняли с помощью ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с применением коммерческого набора «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) на амплификаторе «Rotor-Gene Q 5plex HRM» (Qiagen, Германия). Лабораторный протокол на всех этапах ПЦР-РВ соблюдали согласно инструкции производителя.

Дифференциальная детекция ВЭБ-1/ВЭБ-2 методом ПЦР. Для отдельной детекции основных типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2) применен оптимизированный нами ранее вариант одно-раундовой ПЦР на основе гена *EBNA-2* [5].

ПЦР-анализ и секвенирование по Сэнгеру фрагмента гена *LMP-1* ВЭБ. Положительные образцы, содержащие ДНК ВЭБ (по результатам ПЦР-РВ), были использованы для амплификации С-концевого фрагмента гена *LMP-1* вируса методом ПЦР в оптимизированном однораундовом варианте [5]. Лабораторный протокол последующего секвенирования по Сэнгеру фрагмента гена *LMP-1* ВЭБ описан ранее в [5].

Филогенетический анализ. Биоинформационный анализ данных проводился с помощью открытого программного обеспечения MEGA X (Mega Software, США)¹. Полученные исходные нуклеотидные последовательности выравнивались по алгоритму ClustalW. В качестве референсных последовательностей служили полученные из базы данных GenBank² полногеномные последовательности прототипного штамма B95-8 (V01555.1), а также нуклеотидные последовательности гена *LMP-1*-штаммы China 1 (AY337723.1), China 2 (AY337724.1), Med– (AY337721.2), Med+ (AY337722.2), NC (AY337726.2), Alaskan (AY337725.1), CAO (X58140.1) и AG876 (DQ279927.1). Нуклеотидные последовательности исследуемых изолятов ВЭБ и референсные последовательности транслировались в аминокислотные по стандартному генетическому коду. Координаты нуклеотидной последовательности анализируемого участка гена *LMP-1* (168162–168763) соответствовали положению 187–386-й аминокислот в белке LMP-1.

Построение филогенетических деревьев выполнено на основе метода максимального правдоподобия (Maximum likelihood). Принадлежность исследуемых последовательностей LMP-1 к определенным вариантам в рамках классификации R.H. Edwards и соавт. устанавливалась по наличию сигнатурных аминокислотных замен (согласно табл. 1 в [24]).

Рекомбинационный анализ. Предполагаемые рекомбинантные последовательности анализи-

¹ URL: <https://www.megasoftware.net>

² URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>

ровали с помощью программного обеспечения 3SEQ (BoniLab, Вьетнам—США). Использовали длину окна 200 п.н. и шаг 10 п.н. Статистическую значимость вероятных рекомбинационных событий оценивали с применением непараметрического мозаичного теста.

Полученные нуклеотидные последовательности нижегородских изолятов ВЭБ депонированы в международную базу данных GenBank: номера доступа OR862230—OR862331 (присвоены 12.12.2023).

В данной работе оценка молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ в нижегородских изолятах проводилась по нескольким направлениям: 1) анализ типовой структуры ВЭБ; 2) дифференциальный анализ вариантов LMP-1 ВЭБ на основе классификации R. Edwards и соавт. [24]; 3) поиск делеций и вставок; 4) характеристика тандемных повторов; 5) аминокислотные замены.

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R версия 2022.12.0+353 (The R Foundation for Statistical Computing, Inc.)³ и среды RStudio версия 2022.12.0+353 (RStudio, PBC)⁴. Частоту показателя (долю) описывали с указанием стандартного отклонения процентной доли ($P \pm \sigma_p$) в %. Оценку различий относительных показателей в анализируемых группах проводили с применением критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Йетса и критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Типовая структура ВЭБ. Частота обнаружения ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови ВИЧ(+) пациентов составила $70,3 \pm 3,9\%$ (97/138), а среди ВИЧ(–) лиц — $48,5 \pm 6,1\%$ (33/68) ($p = 0,008$). В результате последующего типирования полученных изолятов в группе ВИЧ(–) был идентифицирован только ВЭБ-1 (33/33). В группе ВИЧ(+) тип вируса установлен для 93 из 97 изолятов. При этом доминирующим типом ВЭБ также являлся ВЭБ-1, который был выявлен в $88,2 \pm 3,4\%$ (82/93) изолятов. ВЭБ-2 обнаружен в $5,4 \pm 2,3\%$ (5/93), а коинфицирование двумя типами вируса (ВЭБ-1+ВЭБ-2) — в $6,4 \pm 2,6\%$ (6/93) случаев.

Оценка молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ на основе метода секвенирования по Сэнгеру С-концевого фрагмента гена LMP-1. Дальнейшее субтипирование ВЭБ осуществлено на основе метода секвенирования по Сэнгеру самого вариабельного участка генома ВЭБ — фрагмента С-концевой области гена LMP-1.

Всего получено и исследовано 102 нуклеотидных последовательности, из них 82 изолята из лейкоцитов крови ВИЧ(+), а 20 — ВИЧ(–) лиц. По результатам филогенетического анализа сформировались 5 клад, которые представляют 5 из 7 известных штаммов вируса, а именно B95-8, China 1, Med, NC и Alaskan (рис.).

Для подтверждения филогенетической группировки проверено наличие сигнатурных аминокислотных замен, определенных авторами классификации в семи основных локусах LMP-1 ВЭБ в позициях 229, 306, 312, 322, 334, 338, 344. В результате анализа в одной из клад, соответствующей варианту LMP-1 China 1, нами были отмечены две последовательности (номера HIV+ 1836 и HIV+ 1808), в которых отсутствовала характерная для штамма China 1 делеция в координатах аминокислот 346–355 (10 а.к.) и сигнатурная замена Q322N. При этом в последовательности № HIV+ 1836 выявлено сочетание мутаций Q322E, H352R и L306Q, которые являются сигнатурными аминокислотными заменами в вариантах LMP-1 Med– и NC соответственно. А в изоляте № HIV+ 1808 аминокислотная последовательность несла признаки как штамма AG876 (ВЭБ-2), в частности мутацию Q322D, так и варианта Med–.

Проведен рекомбинационный анализ. Последовательность LMP-1 № HIV+ 1836 тестировали в сравнении с референсными последовательностями штаммов NC и Med–. Последовательность № HIV+ 1808 — с референсными последовательностями штаммов AG876 и Med–. Референсную последовательность штамма China 1 использовали в качестве группы сравнения. Обнаружено, что последовательность № HIV+ 1836 могла возникнуть как результат перекрестной рекомбинации между штаммами NC и Med– в участке гена LMP-1 920 — 930 н.о. ($p = 0,007$, соответствует координатам 306–310 а.к.). В последовательности № HIV+ 1808 выявлена возможная точка перекрестной рекомбинации штаммов AG876 и Med– в участке 1010–1020 н.о. ($p = 0,024$, соответствует положению 336–340 а.к.).

Два охарактеризованных выше варианта LMP-1 вне известной классификации ВЭБ были названы нами «другие варианты». Они принадлежали изолятам вируса из лейкоцитов крови ВИЧ-инфицированных. Их расположение на филогенетическом дереве относительно референсных и нижегородских штаммов LMP-1 отмечено звездочкой (рис.).

Из данных табл. 1 следует, что на территории Нижегородской области в изолятах ВЭБ у взрослого населения доминирует вариант

³ URL: <https://www.R-project.org>

⁴ URL: <http://www.rstudio.com>

LMP-1 B95-8. Причем его распространенность в группах ВИЧ(+) и ВИЧ(–) была одинаковой ($62,2 \pm 5,4\%$ и $60,0 \pm 10,9\%$ соответственно). Такие варианты LMP-1 как *China 1*, *Med*, *NC* и *Alaskan* выявлялись реже. Отметим, что вариант LMP-1 *Med* был представлен исключительно *Med*– (не содержащий *CAO*-подобную делецию 30 п.н./10 а.к.), а *Med+*, *China 2* и *China 3* не были обнаружены ни в одном исследованном образце. Статистически значимые различия частоты обнаружения вариантов LMP-1 между исследуемыми группами ВИЧ(+) и ВИЧ(–) выявлены не были. Однако в их спектре наблюдались

некоторые особенности. Так, только у ВИЧ(+) взрослых нижегородцев были выявлены изоляты *China 1* и «другие варианты» LMP-1 ВЭБ.

Проведен анализ распределения вариантов LMP-1 ВЭБ относительно типов вируса. Выявлено, что в группе ВИЧ(+) основная часть изолятов ВЭБ имели молекулярно-генетический профиль ВЭБ-1/B95-8 ($56,1 \pm 5,5\%$ всех изолятов ВЭБ). Для сравнения ВЭБ-2/B95-8 выявлен в $1,2 \pm 1,2\%$ изолятов. По нашим наблюдениям типы ВЭБ-1 и ВЭБ-2 характеризовались разным соотношением числа последовательностей LMP-1 B95-8 к общему количеству других

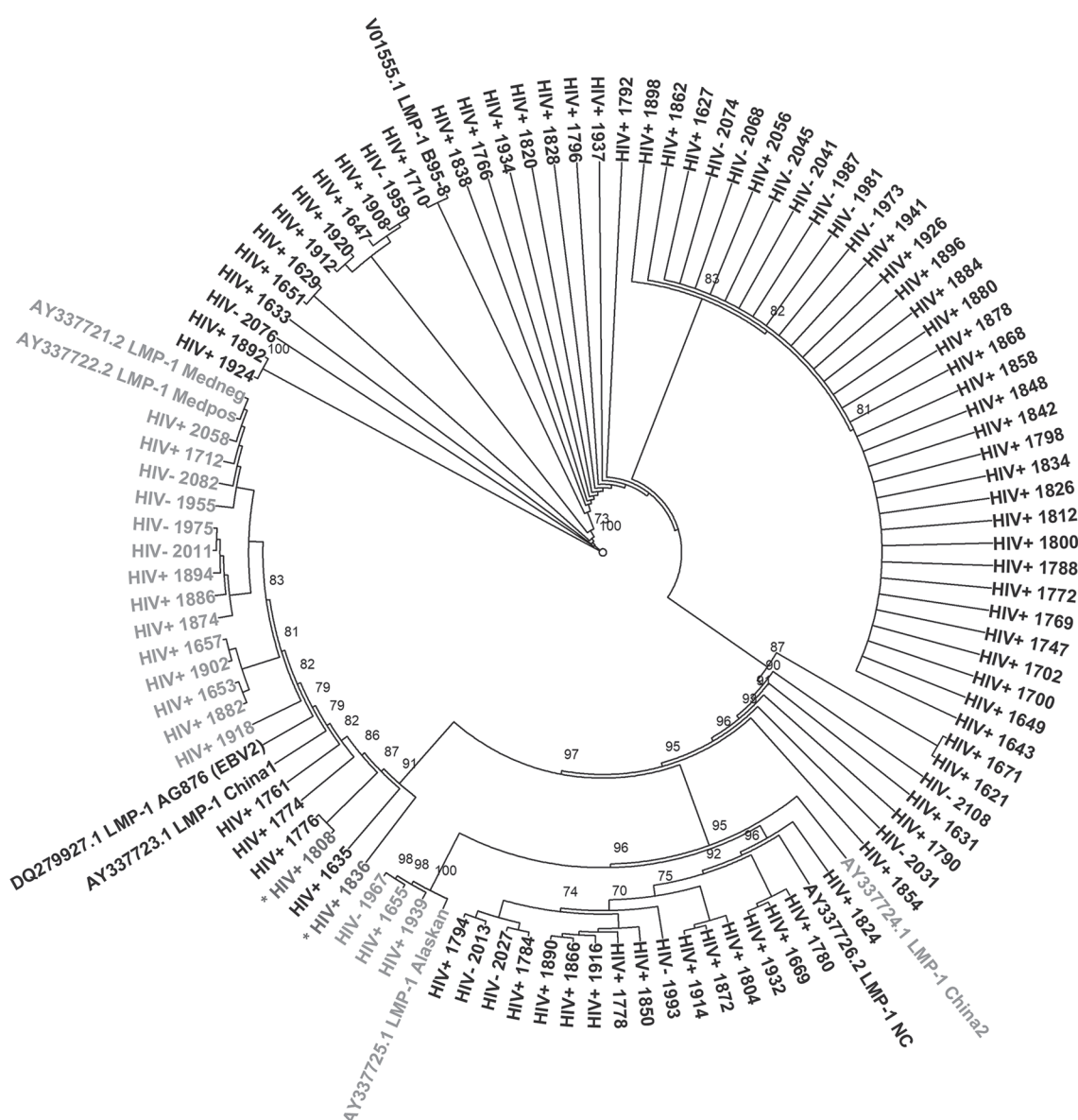


Рисунок. Филогенетическое дерево, построенное на основе сравнения аминокислотных последовательностей С-концевого участка LMP-1 102 нижегородских изолятов ВЭБ и 8 референсных последовательностей, полученных из базы данных GenBank (метод максимального правдоподобия)

Figure. Phylogenetic tree constructed based on comparison of amino acid sequences of the C-terminal region of LMP-1 of 102 Nizhny Novgorod region EBV isolates and 8 reference sequences obtained from the GenBank database (maximum likelihood method)

Таблица 1. Сравнение частоты выявления вариантов LMP-1 ВЭБ (по классификации R. Edwards и соавт. [24]) у ВИЧ(+) и ВИЧ(–) взрослых лиц, проживающих в Нижегородской области

Table 1. Comparison of the frequency of detection of EBV LMP-1 variants (according to the classification of R. Edwards et al. [24]) in HIV(+) and HIV(–) adults living in the Nizhny Novgorod region

Группа сравнения Comparison group	Ед. измерения Units	Вариант LMP-1 ВЭБ по классификации R. Edwards и соавт. [24] EBV LMP-1 variant according to the classification of R. Edwards et al. [24]					Другие варианты LMP-1 Other LMP-1 variants
		<i>B95-8</i>	<i>China 1</i>	<i>Med–</i>	<i>NC</i>	<i>Alaskan</i>	
ВИЧ(+) HIV(+) (n = 82)	абс. abs.	51	4	10	13	2	2
	Р±σр, %	62,2±5,4	4,8±2,3	11,9±3,6	15,5±4,0	2,4±1,7	2,4±1,7
ВИЧ(–) HIV(–) (n = 20)	абс. abs.	12	0	4	3	1	0
	Р±σр, %	60,0±10,9	0	20,0±8,9	15,0±7,9	5,0±4,9	0
Уровень значимости различий p-value	p	1,000	1,000	0,464	1,000	0,477	0,847

выявленных вариантов LMP-1 (1,8:1 и 1:4 соответственно). Отметим, что в группе ВИЧ(–) доля изолятов ВЭБ-1/*B95-8* также преобладала (60,0±10,9%) и их соотношение с другими вариантами вируса составило 1,5:1.

При анализе аминокислотных последовательностей С-концевой области LMP-1 были выявлены делеции. При этом как в группе ВИЧ(+), так и ВИЧ(–) делеции присутствовали в половине изолятов ВЭБ (48,8±5,5% и 40,0±10,9% соответственно, $p = 0,581$). Однако спектр делеций различался. В последовательностях LMP-1 ВЭБ у здоровых взрослых встречался только один вариант делеции 5 а.к. (а.к. 276–280) в 40,0±10,9% изолятов. В то время как изоляты ВЭБ у ВИЧ(+) пациентов характеризовались разнообразием вариантов делеций: 1 а.к. (а.к. 205), 4 а.к. (а.к. 209–212), 2 а.к. (а.к. 211–212), 6 а.к. (а.к. 345–350) — по 1,2±1,2%, 5 а.к. (а.к. 276–280) — 39,0±5,4%, 10 а.к. (а.к. 346–355) — 4,9±2,4%. Два варианта делеций (30 н.о./10 а.к., охватывающая кодоны 346–355, и 15 н.о./5 а.к. в положении 276–280), наиболее распространенные, являются известными САО-подобными делециями. Четыре другие делеции в координатах аминокислот 205, 209–212, 211–212, 345–350 ранее не были описаны.

Все четыре последовательности ДНК ВЭБ с делецией 30 н.о./10 а.к. были ассоциированы исключительно с вариантом LMP-1 *China 1*. Делеция 15 н.о./5 а.к., расположенная в области tandemных повторов LMP-1 (а.к. 253–306), обнаружена в половине полученных изолятов ВЭБ. Отметим, что данная делеция присутствовала во всех последовательностях LMP-1 *China 1*, *Med–*, *NC*, *Alaskan* и «другие варианты», независимо от их типовой принадлежности. Остальные выявленные нами четыре делеции встречались только в изолятах ВЭБ-1/*B95-8*.

Проведен анализ числа и аминокислотного состава повторяющихся элементов в С-концевой области LMP-1 (а.к. 253–306) в нижегородских изолятах ВЭБ у ВИЧ(+) и ВИЧ(–) взрослых. Установлено, что С-концевой участок LMP-1 содержит разное количество повторов из 11 а.к., варьируясь по наличию и местоположению между ними элемента из 5 а.к., а также спектру аминокислотных замен в них. Результаты представлены в табл. 2.

Показано, что количество повторов значительно варьировало (от 2 до 8 повторов). Однако основная часть изолятов имели размер этого участка 3–5 повторов (87,8±5,5% в группе ВИЧ(+) и 85,0±11,1% в группе ВИЧ(–)). В половине всех полученных последовательностей LMP-1, независимо от источника вируса, область tandemных повторов была идентична прототипному варианту «4,5». При этом все они были ассоциированы исключительно с вариантом *B95-8*. В свою очередь 15,7±5,1% изолятов *B95-8* в группе ВИЧ(+) отличались переменным размером области tandemных повторов, присутствием модифицированных мотивов и точечными аминокислотными заменами в них. В изолятах *China 1*, *NC*, *Med–*, *Alaskan* и «другие варианты» LMP-1 число повторов варьировало в установленном диапазоне, при этом мотив PHDPL между повторами из 11 а.к. во всех этих последовательностях отсутствовал. Данную делецию 5 а.к. также относят к числу САО-подобных. Из данных табл. 2 видно, что в области tandemных повторов аминокислотные замены могут быть обнаружены в любом варианте LMP-1 и затрагивать разные повторяющиеся мотивы. Часть из них являются сигнатурными для определенного штамма. Например, в элементах PHDPL, завершающих повторяющийся мотив, штамм-характерными аминокислотными заменами в положении 306-й

Таблица 2. Характеристика числа и аминокислотного состава повторяющихся элементов в С-концевой области LMP-1 ВЭБ

Table 2. Characteristics of the number and amino acid composition of repeating elements in the C-terminal region of EBV LMP-1

Штамм Strain	ВИЧ(+) HIV(+)	ВИЧ(-) HIV(-)	Повторяющиеся элементы в С-концевой области LMP-1 ВЭБ (а.к. 253–306) Repeat elements in the C-terminal region of EBV LMP-1	Повторы Repeats
B95-8	V01555.2 (B95-8)			
	43/51	11/12	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4,5
	1/51	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4,5
	1/51	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4,5
	1/51	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4,5
	1/51	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4,5
	1/51	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	5,5
	1/51	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	6,5+
	1/51	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	2
	1/51	1/12	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	5,5
China 1	1/51		PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4,0
	1/4	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	5
	2/4	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	6
	1/4		PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	8
	1/10	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4
Med-	2/10	1/4	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4
	1/10	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4
	1/10	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4
	3/10	2/4	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	5
	1/10		PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	4
	1/10	–	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	6
	–	1/4	PQDPDNTDDNG PQDPDNTDDNG PHDPL	7
	7/13	2/3	PQDPDNTDDNG PHDPP	3
	3/13	1/3	PQDPDNTDDNG PHDPP	4
	1/13	–	PQDPDNTDDNG PHDPP	5
NC	2/13	–	PQDPDNTDDNG PHDPP	6
	1/3	–	PQDPDNTDDNG PHDPP	4
			PQDPDNTDDNG PHDPP	5
Alaskan	1/3	1/3	PQDPDNTDDNG PHDPP	4
	1/2	–	PQDPDNTDDNG PHDPP	5
	1/2	–	PQDPDNTDDNG PHDPP	4
Dpyrre Other			PQDPDNTDDNG PHDPP	5
			PQDPDNTDDNG PHDPP	4
			PQDPDNTDDNG PHDPP	5

аминокислоты являются в варианте *NC* — L306Q (PHDPQ), в *Alaskan* — L306P (PHDPP). Модифицированные последовательности в варианте *Med*— характеризует замена аспарагиновой кислоты на глицин в третьем положении аминокислоты во втором — седьмом элементе: D266G, D282G, D293G. Мутации D282G, D293G были выявлены и в варианте LMP-1 *Alaskan*. Остальные аминокислотные замены в повторяющихся мотивах, как правило, встречались спорадически. Продемонстрировано, что среди всех изолятов вариант LMP-1 *Med*— отличается наибольшей вариабельностью tandemных повторов. Так, в 14 полученных изолятах *Med*— идентифицировано 8 субвариантов области повторов, которые различались за счет комбинации числа повторов и расположения относительно друг друга прототипных и модифицированных мотивов из 11 а.к. Отметим также, что в изолятах *B95-8* у двух ВИЧ-инфицированных выявлены ранее не описанные модифицированные мотивы PHDPDDPDDPD, PHDHDGPDDPD, PQDHDDPDDPD и PHDHL.

Осуществлен поиск полного спектра аминокислотных замен в пределах анализируемого С-концевого участка белка LMP-1 с 187 по 386 а.к. Суммарно в нижегородских изолятах ВЭБ в группах ВИЧ(+) и ВИЧ(–) идентифицировано 112 мутаций аминокислот в 74 локусах (относительно референсной последовательности *B95-8*). Наиболее «горячими» точками мутаций стали аминокислоты в положениях 322 (6 мутаций) и 331, 338, 359 (по 4 мутации).

Последовательность, аналогичная прототипному штамму, выявлена только в одном изоляте (вариант *B95-8*), а наиболее дивергентная последовательность с 16 мутациями идентифицирована в *Alaskan*. Для наглядного сравнения степени дивергенции между вариантами LMP-1 проведен расчет индекса, характеризующего среднее число мутаций, приходящееся на одну последовательность. Анализ выполнен дифференцировано в группах ВИЧ (+) и ВИЧ(–). Получены следующие значения индекса:

B95-8 — 3,9 и 2,2; *Med*— — 10,9 и 9,3; *NC* — 11,0 и 11,7; *Alaskan* — 15,5 и 15,0 соответственно. Относительный показатель аминокислотных замен в штаммах *China 1* у ВИЧ(+) пациентов составил 6,9, в «других» вариантах LMP-1 — 10,5.

Все аминокислотные замены были сгруппированы по принадлежности к определенному варианту LMP-1 ВЭБ. Такие аминокислотные замены как G212S, D216H, S229T, D250N, G252A, T259S, D282G, D293G, L306Q, S309N, S313P, Q322D, Q322E, Q322T, L323M, E328Q, Q334R, L338P, L338S, H352R, G355C, H358P, S366T обнаруживали в двух и более вариантах LMP-1 независимо от ВИЧ-статуса.

Установлено, что наиболее распространенными в популяции ВЭБ среди взрослого населения Нижегородской области являются 4 мутации: G212S, S366T, E328Q и S309N. Замены G212S и S366T присутствовали во всех установленных вариантах LMP-1, их частота в группе ВИЧ(+) составила 86,6±3,8% и 89,0±3,5%, а в группе ВИЧ(–) — по 100±0% соответственно. Замена серина на аспарагин в 309 позиции (S309N) присутствовала в составе абсолютно всех анализируемых последовательностей *China 1*, *NC*, *Med*—, *Alaskan* и «*другие*». Мутация E328Q характеризовала 94,1±3,3% изолятов *B95-8* в группе ВИЧ(+) и все изоляты *B95-8* в группе ВИЧ(–). Варианты комбинаций аминокислотных замен G212S, E328Q и S366T в последовательностях LMP-1 *B95-8* представлены в табл. 3. В основной части их них присутствовало сочетание G212S+E328Q+S366T.

Отдельные аминокислотные замены встречались с частотой 10–25% от общего числа изолятов. В их числе 10 сигнатурных аминокислотных замен в 6 основных локусах (S229T, L306Q, L306P, D312N, Q322E, Q322N, Q322T, Q334R, L338P, L338S), которые были нами использованы при дифференциальной оценке вариантов LMP-1 по классификации R. Edwards и соавт. [24]. А также дополнительные штамм-характерные мутации для *NC* (D250N, S313P, G331Q, H352N, H358P) и *Med*— (H352R и замена

Таблица 3. Комбинации аминокислотных замен G212S, E328Q и S366T в последовательностях LMP-1 B95-8

Table 3. Combinations of amino acid substitutions G212S, E328Q and S366T in LMP-1 B95-8 sequences

Аминокислотные замены в С-концевом участке LMP-1 B95-8 Amino acid substitutions in the C-terminal region of LMP-1 B95-8	ВИЧ(+) HIV(+) (n = 51)		ВИЧ(–) HIV(–) (n = 12)	
	абс. abs.	P±σp,%	абс. abs.	P±σp,%
Без мутаций No mutations G212S, E328Q, S366T	1	2,0±1,9	0	
G212S	2	3,9±2,7	0	
G212S+E328Q	2	3,9±2,7	0	
E328Q+S366T	3	5,9±3,3	1	8,3±8,3
G212S+E328Q+S366T	43	84,3±5,1	11	91,7±8,3

аспарагиновой кислоты на глицин в третьем положении аминокислоты в повторяющемся элементе из 11 а.к.: D266G, D282G, D293G).

В результате проведенного анализа определен широкий спектр аминокислотных замен, которые встречались спорадически (< 10%). При этом чаще других обнаруживали мутации D372N в изолятах B95-8 (4/51) и G335D в изолятах NC (5/16). Описаны 64 аминокислотные замены, которые ранее в нижегородских изолятах ВЭБ не выявлялись. Преимущественно они были сгенерированы в последовательностях LMP-1 ВЭБ из лейкоцитов крови ВИЧ(+) пациентов (57 из 64 мутаций):

- B95-8: D210S, R223K, C238S, N251H, T259S, Q281H, P283H, N285D, T286P (2), N289P, G290D, Q292H, P294H, N296G, N296D, T297P, N300P, G301A, G301D, P305H, L306V, S309I, A314V, N316S, Q322P, G343R, G345V, G353V, G355C, D356E, D356H, P357T, L359S, L359Y, S369P, D372N;
- *China 1*: D210N, D261G, L338F, G355C;
- *Med*–: N220D, G222D, T259S, N269D, D287H, N329H, N329S, H348D, D349A, L359I;
- NC: H224Q, Q322K, L323M, E325K, G331E, L338T, M339K;
- *Alaskan*: не выявлено;
- *Другие варианты LMP-1*: A231T, G232E, D349A, D349E, G355C.

В группе ВИЧ(–) уникальные замены встречались в единичных изолятах B95-8 и *Med*–: D210S, L359F, D372H, G319D, L323M, N329H, G355C.

Сравнительный анализ с САО-подобными (GenBank: X58140.1) аминокислотными заменами показал, что мутации G212S и S366T, как ранее было отмечено, представлены практически во всех нижегородских изолятах ВЭБ; Q322N является уникальной мутацией для штамма *China 1*, а Q334R, L338S — сигнатурные замены, характеризующие штаммы *China 1* и *Med*–. В то же время мутации Q189P, S192T, E328A в анализируемых последовательностях обнаружены не были.

Обсуждение

Впервые в России в рамках данной работы выполнены исследования, направленные на оценку молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ у ВИЧ-инфицированных. Анализ литературных данных свидетельствует о высоком генетическом разнообразии ВЭБ, циркулирующего во всем мире [4].

Типы ВЭБ. В России только в последние два года появились первые публикации, посвященные оценке распространенности основных типов вируса — ВЭБ-1 и ВЭБ-2 [2, 5, 11]. Пока эти исследования были ограничены контингентами условно здоровых взрослых лиц опре-

деленной этнической принадлежности (славяне, татары, калмыки) и детей с активной или латентной ВЭБ-инфекцией [2, 5, 11]. В то время как зарубежные публикации убедительно свидетельствуют об особенностях распространенности ВЭБ-1 и ВЭБ-2 в популяции ВИЧ-инфицированных [21, 34, 37, 38, 40, 41, 49, 50].

В результате проведенного нами исследования лейкоцитов крови установлено доминирование ВЭБ-1 в структуре нижегородских изолятов ВЭБ у взрослых. Преобладание типа ВЭБ-1 ранее нами было выявлено и в детской популяции Нижегородской области [5]. Однако в изолятах ВЭБ у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов в данном исследовании идентифицированы также ВЭБ-2 и коинфицирование обоими типами вируса. Такое распределение, в целом, соответствует предыдущим оценкам распространенности ВЭБ-1 и ВЭБ-2 у ВИЧ-инфицированных, проживающих в разных регионах мира, по сравнению с иммунокомпетентными лицами (табл. 4) [13, 21, 22, 27, 34, 35, 37, 39, 41, 46, 50].

На основании данных табл. 4 хотелось бы акцентировать внимание на широкий спектр биосубстратов и используемых лабораторных протоколов при проведении исследований разными научными группами, даже в пределах территории одной страны (например, Бразилии), что в сочетании с весьма разнородными контингентами обследуемых и различным представлением частоты обнаружения типов ВЭБ создает определенный информационный хаос [13, 34, 39, 41].

Предполагается, что инфицирование ВЭБ-2 может происходить в условиях хронической иммунной активации, например, в тех частях Африки, где много сопутствующих инфекций, включая малярию, или у иммунокомпрометированных лиц [25, 43]. Известно, что распространенность штаммов ВЭБ-2 выше в когорте гомосексуальных мужчин, инфицированных ВИЧ (превышает 30%), и среди них чаще выявляются случаи коинфекции ВЭБ-1+ВЭБ-2 или разных вирусов одного типа [37, 39, 49]. Отсутствие лечения или позднее начало антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных детей и взрослых повышает риск коинфекции ВЭБ-1+ВЭБ-2 и развитие симптомов [33, 36].

В контексте фенотипических свойств известно, что ВЭБ-1 более эффективно трансформирует В-лимфоциты человека, чем ВЭБ-2 [41]. Кроме того, разные штаммы ВЭБ-1 *in vitro* продемонстрировали выраженные различия в трансформирующем потенциале и клеточном тропизме, возможно, предопределяя развитие разных типов опухолей [42]. Относительно недавно появились сообщения о том, что ВЭБ-2 инфицирует Т-клетки *in vitro* и *in vivo* [19, 20].

Таблица 4. Распространенность ВЭБ-1 и ВЭБ-2 у взрослых ВИЧ-инфицированных в разных географических регионах

Table 4. Prevalence of EBV-1 and EBV-2 in HIV-infected adults in different geographic regions

Географическое место Geographical location	Группа Group	Материалы Materials	Частота выявления типов ВЭБ, % Frequency of detection of EBV types, %			Ссылка Reference
			ВЭБ-1	ВЭБ-2	ВЭБ-1+ВЭБ-2	
Россия (Нижегородская область) Russia (Nizhny Novgorod region)	ВИЧ(+) HIV(+)	лейкоциты крови blood leukocytes	88,2	5,4	6,4	результаты данного исследования results of this study
	ВИЧ(-) HIV(-)		100	–	–	
Пакистан Pakistan	ВИЧ(+) HIV(+)	кровь blood	40,0	15,0	5,0	[37]*
	ВИЧ(-) HIV(-)		90,0	–	–	
Китай (Шанхай) China (Shanghai)	ВИЧ(+) HIV(+)	слюна saliva	62,3	9,3	12,9	[46]**
	ВИЧ(-) HIV(-)		28,9	15,4	–	
Аргентина Argentina	ВИЧ(+) HIV(+)	МНПК PBMC	48,6	18,8	32,6	[21]
	ВИЧ(-) HIV(-)		74,3	12,4	13,3	
Бразилия (Рио-де-Жанейро) Brazil (Rio de Janeiro)	ВИЧ(+) HIV(+)	мазки из ротоглотки oropharyngeal swabs	32,9	45,7	14,3	[39]
Бразилия (Рио-де-Жанейро) Brazil (Rio de Janeiro)	ВИЧ(-) HIV(-)	слюна saliva	79,6	20,4	–	[13]
Бразилия (Ботукату) Brazil (Botucatu)	ВИЧ(+) HIV(+)	МНПК PBMC	75,8	9,5	14,7	[27]
Бразилия (регион Амазонки) Brazil (Amazon region)	ВИЧ(+) HIV(+)	кровь blood	47,4	26,3	26,3	[34]
Бразилия (Буркина-Фасо) Brazil (Burkina Faso)	ВИЧ(+) HIV(+)	кровь blood	3,9	4,6	2,1	[41]**
Италия Italy	ВИЧ(+) HIV(+)	МНПК PBMC	97,4	2,6	–	[35]

Примечание. ВИЧ(+) — лица, живущие с ВИЧ. ВИЧ(–) — здоровые доноры. МНПК — мононуклеарные клетки периферической крови. * — 40% и 10% изолятов ВЭБ у ВИЧ(+) и ВИЧ(–), соответственно, не типированы. ** — частота рассчитана исходя из общей численности выборки.

Note. HIV(+) — persons living with HIV. HIV(–) — healthy donors. PBMC — peripheral blood mononuclear cells. * — 40% and 10% of EBV isolates in HIV(+) and HIV(–), respectively, are not typed. ** — frequency calculated based on the total sample size.

Описаны также различия в иммунологическом профиле ВИЧ-инфицированных в зависимости от инфицирующего типа ВЭБ. Так, ВЭБ-1 более часто выявляли среди пациентов с меньшим количеством CD4⁺ Т-лимфоцитов и высокой вирусной нагрузкой ВИЧ, в то время как ВЭБ-2 преобладал в иммунных профилях, включающих CD4⁺ Т-лимфоциты > 500 клеток/мкл и низкую вирусную нагрузку ВИЧ [34, 39, 41].

Геноварианты LMP-1 ВЭБ. Многие десятилетия внимание как зарубежных, так и российских исследователей было сосредоточено на изучении основного онкогена ВЭБ — LMP-1 [1, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 16, 24, 40, 48]. В нашем исследовании получены первые данные о распространенности вариантов LMP-1 ВЭБ у ВИЧ-инфицированных пациентов. В общем выявлено 5 из 7 известных вариантов LMP-1, а именно

B95-8, China 1, Med–, NC и Alaskan. Результаты собственных исследований дополняют уже имеющиеся сведения о доминировании на территории Европейской части России варианта LMP-1 *B95-8* [1, 3, 5, 6, 11]. Они отличаются от штаммового распределения, представленного в работе ученых из Китая (*China 1* — 73,8%, *China 2* — 21,3%, *Med+* — 3,8%), которое описывает у ВИЧ-инфицированных характерное для географического места выделения изолятов преобладание варианта *China 1* и сопряженные с ним *CAO*-подобные мутации (делеция 10 а.к. или больший размер области тандемных повторов) [46]. Статистически значимые различия частот обнаружения вариантов LMP-1 между исследуемыми группами ВИЧ(+) и ВИЧ(–) в нашем исследовании выявлены не были. Однако в их спектре у ВИЧ-инфицированных

наблюдались некоторые особенности, включая обнаружение «других вариантов» LMP-1 вне классификации.

К настоящему времени накоплены сравнительные данные о биологических свойствах вариантов LMP-1. Так, варианты *CAO*, *Alaskan*, *China 1* и *Med+* повышают активность транскрипционного фактора NF-κB по сравнению с иными вариантами [29, 43]. Для изучения фенотипических характеристик вновь выявленных рекомбинантных вариантов LMP-1 необходимо в дальнейшем проведение экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*.

Нами представлено детальное описание полученных изолятов ВЭБ на уровне так называемых субвариантов (тандемные повторы, делеции и аминокислотные замены).

Делеции. В последовательностях LMP-1 ВЭБ у ВИЧ-инфицированных выявлен более широкий спектр делеций. Делеция 5 а.к. (276–280 а.к.) в области тандемных повторов между повторяющимися мотивами из 11 а.к. была обнаружена во всех последовательностях LMP-1 *China 1*, *Med–*, *NC*, *Alaskan* и «другие варианты», независимо от их источника и типовой принадлежности. Данная делеция из 5 а.к. является частью функционального домена STAR3 (а.к. 275–330), который отвечает за активацию STAT3 посредством рекрутирования JAK3 [9, 10]. Другая делеция в 30 н.о./10 а.к. (а.к. 346–355) широко известна как «делетированный вариант LMP-1» с установленной выраженной трансформирующей активностью в фибробластах грызунов или эпителиальных клетках, имплантированных голым мышам [18, 28, 43], а также повышенным риском отдаленного метастазирования [31, 43]. Отметим, что на основе данных литературы и по результатам собственных наблюдений штаммы с этой делецией ассоциированы только с определенными CAO-подобными вариантами LMP-1, такими как *China 1* и *Med+* [24]. Возможно, это объясняет контрастирующие данные литературы, когда у ВИЧ-инфицированных из Бразилии и Аргентины (регионы с высоким распространением штаммов *China 1* и *Med+*) делеция 30 п.н./10 а.к. встречалась чаще [21, 27], а в Швейцарии (регион Европы, в котором доминирует штамм *B95-8*) различия отсутствовали [51].

Область тандемных повторов. Известно, что прототипный штамм ВЭБ в области тандемных повторов (а.к. 253–306) включает четыре идеальных повтора, состоящих из 11 а.к. (PQDPDNTDDNG) с разрывом в 5 а.к. (PHDPL) между вторым или третьим повторами (так называемые «4,5 повтора»). Другой мотив из 5 а.к. PHDPL (а.к. 302–306) завершает область тандемных повторов. Анализируемые последовательности ВЭБ у ВИЧ-инфицированных па-

циентов характеризовались выраженным разнообразием области тандемных повторов. В то время как в изолятах LMP-1 *B95-8* у ВИЧ(–) взрослых или в ранее проведенном нами исследовании у детей [5] встречались, как правило, прототипные последовательности тандемных повторов, у 15,7±5,1% ВИЧ-инфицированных пациентов при этом были выявлены их модифицированные субварианты. Клинико-эпидемиологическая оценка полиморфизма области тандемных повторов ограничивается единичными публикациями [16, 26, 46].

Аминокислотные замены. Выявлен широкий спектр аминокислотных замен в нижегородских изолятах ВЭБ у взрослых. Несмотря на то что замена глицина на серин в 212 положении является штамм-характерной для *China 1*, *China 2*, *China 3* и *Alaskan*, а замена серина на треонин в 366 кодоне присутствует в референсных штаммах LMP-1 *China 1*, *Med–*, *Med+*, *NC* и *Alaskan* [24], в нижегородских изолятах ВЭБ у взрослых они также были обнаружены практически во всех изолятах LMP-1 *B95-8*. Поскольку эти мутации относятся к CAO-подобным, их фенотипические характеристики были достаточно хорошо изучены как зарубежными, так и российскими исследователями. Мутация G212S приходится на первый сайт распознавания HOS-белков (одного из компонентов E3-лигазы, участвующего в процессинге молекулы IκB — супрессора NF-κB) [8]. Замена S366T локализуется в одном из сайтов связывания белков SCFHOS/βTrCP и приводит к тому, что мутантный белок теряет способность связываться с белками E3-лигазного комплекса. В результате в клетке концентрация LMP-1 повышается, пул белков SCFHOS/βTrCP не истощается, и подавления сигнального пути NF-κB не происходит. Накопление же транскрипционного фактора NF-κB играет важную роль в процессе трансформации инфицированных вирусом клеток [12]. По данным других исследователей любая из замен (G212S либо S366T) ассоциирована с усилением активации Erk и индукции экспрессии c-Fos [44], что влияет на процессы выживания, пролиферации, дифференцировки и миграции клеток. Примечательно, что в основной части нижегородских изолятов ВЭБ у взрослых, и, как ранее нами было установлено, у детей присутствовала двойная замена G212S/S366T [5]. Данное сочетание функционально ассоциировано с повышением уровня активации сигнального пути NF-κB и протеинкиназы-B (PKB/Akt) [1, 9]. По данным литературы у больных раком носоглотки (РНГ) из России довольно часто наблюдали замену S366A [6, 7], которая также была нами обнаружена в одном изоляте ВЭБ у взрослого ВИЧ-инфицированного пациен-

та (вариант *Med*—), а ранее также у детей с инфекционным мононуклеозом (варианты *B95-8* и *China 1*) [5].

В нижегородских изолятах ВЭБ мутация E328Q ассоциирована исключительно с вариантом LMP-1 *B95-8* с частотой выявления близкой к 100%. Замена E328Q достаточно широко распространена среди жителей России [2, 5, 11], а также была описана в изолятах ВЭБ от больных инфекционным мононуклеозом и раком носоглотки в Сербии [15, 16]. Замена E328Q расположена в координатах области STAR3 и способствует метаболизму глюкозы путем усиления экспрессии с-Мус посредством STAT3 [47]. Ее функциональную роль связывают со снижением цитотоксичности и усилением трансформирующей активности белка LMP-1. Предполагается, что обнаруженные аминокислотные замены в 212, 328 и 366 положениях LMP-1 придают этому онкобелку агрессивные характеристики и характерны для высокотуморогенных вариантов [8].

Остальная часть выявленных в настоящем исследовании мутаций остаются фенотипически не охарактеризованными. Можно предположить, что они потенциально могут изменять профиль внутриклеточной активности ряда сигнальных путей и их биологические свойства [10]. Для выяснения роли каждого из них необходимо проведение экспериментальных работ *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, все перечисленные особенности изолятов ВЭБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуют эту группу лиц как резервуар генетической нестабильности ВЭБ и источник молекулярно-генетического разнообразия циркулирующих штаммов вируса.

Заключение

Впервые в России проведена оценка молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ у ВИЧ-инфицированных лиц. Расширены представления о типовой структуре изолятов ВЭБ в Нижегородской области. Установлено, что у взрослых ВИЧ-инфицированных преобладает тип ВЭБ-1, реже выявляются ВЭБ-2 и коинфицирование обоими типами вируса. В отличие от ВИЧ(+) пациентов в группе ВИЧ(–) обнаружен исключительно ВЭБ-1.

Получены новые данные о распространенности различных вариантов LMP-1 ВЭБ у ВИЧ-инфицированных. Всего выявлено 5 вариантов LMP-1 по классификации R. Edwards и соавт.: *B95-8*, *China 1*, *Med*—, *NC* и *Alaskan*, среди которых доминировал геновариант *B95-8*. При этом их частота встречаемости между исследуемыми группами ВИЧ(+) и ВИЧ(–) не различалась.

Как общая тенденция, при ВИЧ-инфекции отмечено появление рекомбинантных вариантов LMP-1 ВЭБ, более широкий спектр делеций, выраженная вариабельность области тандемных повторов с присутствием модифицированных мотивов и точечными аминокислотными заменами в них, а также описаны 57 аминокислотных замен, которые ранее в нижегородских изолятах ВЭБ не выявлялись.

Полученные результаты лежат в основе перспективного изучения взаимосвязи клинико-лабораторных особенностей ВЭБ+ВИЧ-коинфекции и генетической гетерогенности популяции ВЭБ на уровне типов, вариантов и субвариантов вируса.

Список литературы/References

1. Гончарова Е.В., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц // Вопросы вирусологии. 2015. Т. 60, № 2. С. 11–17. [Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N., Gurtsevich V.E. Epstein–Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 11–17. (In Russ.)]
2. Гурцевич В.Э., Лубенская А.К., Сенюта Н.Б., Душенькина Т.Е., Смирнова К.В. Вирус Эпштейна–Барр (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4) у калмыков и славян, проживающих на территории России: типы вируса, варианты онкогена LMP1 и злокачественные опухоли // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67, № 3. С. 246–257. [Gurtsevich V.E., Lubenskaya A.K., Senyuta N.B., Dushenkina T.E., Smirnova K.V. Epstein–Barr virus (Herpesviridae: Gammaherpesvirinae: Lymphocryptovirus: Human gammaherpesvirus 4) in Kalmyks and Slavs living in Russia: virus types, LMP1 oncogene variants, and malignancies. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2022, vol. 67, no. 3, pp. 246–257. (In Russ.)] doi: 10.36233/0507-4088-120
3. Гурцевич В.Э., Смирнова К.В., Ботезату И.В., Душенькина Т.Е., Лубенская А.К., Дубар Э., Сенюта Н.Б., Лихтенштейн А.В., Петров С.В. Полиморфизм онкогена LMP1 вируса Эпштейна–Барр в двух этнических группах России, татар и славян, и его влияние на развитие некоторых злокачественных опухолей // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 347–358. [Gurtsevich V.E., Smirnova K.V., Botezatu I.V., Dushenkina T.E., Lubenskaya A.K., Dubar E., Senyuta N.B., Lichtenstein A.V., Petrov S.V. Epstein–Barr virus LMP1 oncogene polymorphism in tatar and slavic populations in Russian Federation impacting on some malignant tumours. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 347–358. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-EBV-1162
4. Попкова М.И., Уткин О.В. Генетическое разнообразие вируса Эпштейна–Барр: современный взгляд на проблему // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022. Т. 99, № 1. С. 93–108. [Popkova M.I., Utkin O.V. Genetic diversity of the Epstein–Barr virus: a modern view of the problem. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2022, vol. 99, no. 1, pp. 93–108. (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-228

5. Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А., Сахарнов Н.А., Соболева Е.А., Кулова Е.А. Молекулярно-генетическая характеристика нижегородских изолятов вируса Эпштейна–Барр у детей при инфекционном мононуклеозе и здоровом вирусоносительстве // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 2. С. 275–288. [Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Sakharov N.A., Soboleva E.A., Kulova E.A. Molecular and genetic characteristics of Nizhny Novgorod region Epstein–Barr virus isolates in children with infectious mononucleosis and healthy virus carriers. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2023, vol. 13, no. 2, pp. 275–288. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MAG-2056
6. Сеньюта Н.Б., Игнатова А.В., Ломая М.В., Гончарова Е.В., Щербак Л.Н., Душенькина Т.Е., Гугунов Д.В., Мудунов А.М., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр у больных раком носоглотки и здоровых лиц в двух географически различных регионах России // *Инфекция и иммунитет*. 2017. Т. 7, № 1. С. 41–50. [Senyuta N.B., Ignatova A.V., Lomaya M.V., Goncharova E.V., Scherback L.N., Dushenkina T.E., Gugunov D.V., Mudunov A.M., Gurtsevitch V.E. Epstein–Barr virus in the population of two geographically different regions of Russia. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 41–50. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-41-50
7. Сеньюта Н.Б., Смирнова К.В., Дидук С.В., Гончарова Е.В., Щербак Л.Н., Гурцевич В.Э. Структурно-функциональная характеристика онкогена LMP1 у больных с опухолями, ассоциированными и не ассоциированными с вирусом Эпштейна–Барр // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2016. Т. 31, № 2. С. 71–75. [Senyuta N.B., Smirnova K.V., Diduk S.V., Goncharova E.V., Shcherbak L.N., Gurtsevitch V.E. Structural and functional characteristics of the LMP1 oncogene in patients with tumors associated and not associated with the Epstein–Barr virus. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2016, vol. 31, no. 2, pp. 87–93. (In Russ.)] doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-2-71-75
8. Смирнова К.В., Дидук С.В., Гурцевич В.Э. Полиморфизм онкогена LMP1 вируса Эпштейна–Барр у представителей коренного малочисленного народа Дальнего Востока России // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017. Т. 22, № 5. С. 239–247. [Smirnova K.V., Diduk S.V., Gurtsevitch V.E. Polymorphism of Epstein–Barr virus LMP1 oncogene in nanaians, representatives of indigenous minority of the russian Far East. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2017, vol. 22, no. 5, pp. 239–247. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9529-2017-22-5-239-247
9. Смирнова К.В., Дидук С.В., Сеньюта Н.Б., Гурцевич В.Э. Молекулярно-биологические свойства гена lmp1 вируса Эпштейна–Барр: структура, функции и полиморфизм // *Вопросы вирусологии*. 2015. Т. 60, № 3. С. 5–13. [Smirnova K.V., Diduk S.V., Senyuta N.B., Gurtsevitch V.E. Molecular biological properties of the Epstein–Barr virus LMP1 gene: structure, function and polymorphism. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2015, vol. 60, no. 3, pp. 5–13. (In Russ.)]
10. Смирнова К.В., Сеньюта Н.Б., Ботезату И.В., Душенькина Т.Е., Лубенская А.К., Фроловская А.А., Петров С.В., Лихтенштейн А.В., Гурцевич В.Э. Вирус Эпштейна–Барр у этнических татар: инфицированность и сиквенсные варианты онкогена LMP1 // *Успехи молекулярной онкологии*. 2018. Т. 5, № 3. С. 65–74. [Smirnova K.V., Senyuta N.B., Botezatu I.V., Dushenkina T.E., Lubenskaya A.K., Frolovskaya A.A., Petrov S.V., Lichtenstein A.V., Gurtsevitch V.E. Epstein–Barr virus in the ethnic Tatars population: the infection and sequence variants of LMP1 oncogene. *Uspekhi molekulyarnoi onkologii = Advances in Molecular Oncology*, 2018, vol. 5, no. 3, pp. 65–74. (In Russ.)] doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-65-74
11. Смирнова К.В., Сеньюта Н.Б., Лубенская А.К., Душенькина Т.Е., Гурцевич В.Э. Древние варианты вируса Эпштейна–Барр (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): гипотезы и факты // *Вопросы вирусологии*. 2020. Т. 65, № 2. С. 77–86. [Smirnova K.V., Senyuta N.B., Lubenskaya A.K., Dushenkina T.E., Gurtsevich V.E. Ancient variants of the Epstein–Barr virus (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): hypotheses and facts. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2020, vol. 65, no. 2, pp. 77–86. (In Russ.)] doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86
12. Яковлева Л.С., Сеньюта Н.Б., Гончарова Е.В., Щербак Л.Н., Смирнова К.В., Павлиш О.А., Гурцевич В.Э. Варианты онкогена LMP1 вируса Эпштейна–Барр в клеточных линиях различного происхождения // *Молекулярная биология*. 2015. Т. 49, № 5. С. 800–810. [Yakovleva L.S., Senyuta N.B., Goncharova E.V., Scherback L.N., Smirnova K.V., Pavlish O.A., Gurtsevitch V.E. Epstein–Barr Virus LMP1 oncogene variants in cell lines of different origin. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2015, vol. 49, no. 5, pp. 800–810. (In Russ.)] doi: 10.7868/S0026898415050213
13. Alves P., Larrate M., Garcia-Costa A., Rohan P., Gama B.E., Abdelhay E., Delatorre E., Hassan R. Spatial dispersal of Epstein–Barr virus in South America reveals an african american variant in brazilian lymphomas. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 8: 1762. doi: 10.3390/v14081762
14. Baer R., Bankier A.T., Biggin M.D., Deininger P.L., Farrell P.J., Gibson T.G. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein–Barr virus genome. *Nature (London)*, 1984, vol. 310, pp. 207–211. doi: 10.1038/310207a0
15. Banko A.V., Lazarevic I.B., Folic M.M., Djukic V.B., Cirkovic A.M., Karalic D.Z., Cupic M.D., Jovanovic T.P. Characterization of the variability of Epstein–Barr virus genes in nasopharyngeal biopsies: potential predictors for carcinoma progression. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 4: e0153498. doi: 10.1371/journal.pone.0153498
16. Banko A., Lazarevic I., Stevanovic G., Cirkovic A., Karalic D., Cupic M., Banko B., Milovanovic J., Jovanovic T. Analysis of the variability of Epstein–Barr virus genes in infectious mononucleosis: investigation of the potential correlation with biochemical parameters of hepatic involvement. *J. Med. Biochem.*, 2016, vol. 35, no. 3, pp. 337–346. doi: 10.1515/jomb-2015-0021
17. Baroncelli S., Galluzzo C.M., Liotta G., Andreotti M., Orlando S., Ciccacci F., Mphwere R., Luhanga R., Sagno J.B., Amici R., Marazzi M.C., Giuliano M. HIV-exposed infants with EBV infection have a reduced persistence of the immune response to the HBV vaccine. *AIDS Res. Ther.*, 2021, vol. 18, no. 1: 48. doi: 10.1186/s12981-021-00375-7
18. Bridges R., Correia S., Wegner F., Venturini C., Palser A., White R.E., Kellam P., Breuer J., Farrell P.J. Essential role of inverted repeat in Epstein–Barr virus IR-1 in B cell transformation; geographical variation of the viral genome. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2019, vol. 374, no. 1773: 20180299. doi: 10.1098/rstb.2018.0299
19. Coleman C.B., Daud I.I., Ogolla S.O., Ritchie J.A., Smith N.A., Sumba P.O., Dent A.E., Rochford R. Epstein–Barr virus type 2 infects T cells in healthy kenyan children. *J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 216, no. 6, pp. 670–677. doi: 10.1093/infdis/jix363
20. Coleman C.B., Lang J., Sweet L.A., Smith N.A., Freed B.M., Pan Z., Haverkos B., Pelanda R., Rochford R. Epstein–Barr virus type 2 infects T cells and induces B cell lymphomagenesis in humanized mice. *J. Virol.*, 2018, vol. 92, no. 21: e00813-18. doi: 10.1128/JVI.00813-18

21. Correa R.M., Fellner M.D., Durand K., Redini L., Alonio V., Yampolsky C., Colobraro A., Sevlever G., Teyssié A., Benetucci J., Picconi M.A. Barr virus genotypes and LMP-1 variants in HIV-infected patients. *J. Med. Virol.*, 2007, vol. 79, no. 4, pp. 401–407. doi: 10.1002/jmv.20782
22. Correia S., Palser A., Elgueta Karstegl C., Middeldorp J.M., Ramayanti O., Cohen J.I., Hildesheim A., Fellner M.D., Wiels J., White R.E., Kellam P., Farrell P.J. Natural variation of Epstein–Barr virus genes, proteins, and primary microRNA natural variation of Epstein–Barr virus genes, proteins, and primary microRNA. *J. Virol.*, 2017, vol. 91, no. 15: e00375–17. doi: 10.1128/JVI.00375-17
23. Dolcetti R., Zancai P., De Re V., Gloghini A., Bigoni B., Pivetta B., De Vita S., Carbone A., Boiocchi M. Epstein–Barr virus strains with latent membrane protein-1 deletions: prevalence in the Italian population and high association with human immunodeficiency virus-related Hodgkin’s disease. *Blood*, 1997, vol. 89, no. 5, pp. 1723–1731.
24. Edwards R.H., Seillier-Moiseiwitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein–Barr virus strains. *Virology*, 1999, vol. 261, pp. 79–95. doi: 10.1006/viro.1999.9855
25. Farrell P.J., White R.E. Do Epstein–Barr virus mutations and natural genome sequence variations contribute to disease? *Biomolecules*, 2022, vol. 12, no. 1: 17. doi: 10.3390/biom12010017
26. Gantuz M., Lorenzetti M.A., Chabay P.A., Preciado M.V. A novel recombinant variant of latent membrane protein 1 from Epstein Barr virus in Argentina denotes phylogeographical association. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 3: e0174221. doi: 10.1371/journal.pone.0174221
27. Giron L.B., Ramos da Silva S., Barbosa A.N., Monteiro de Barros Almeida R.A., Rosário de Souza Ld., Elgui de Oliveira D. Impact of Epstein–Barr virus load, virus genotype, and frequency of the 30 bp deletion in the viral BNLF-1 gene in patients harboring the human immunodeficiency virus. *J. Med. Virol.*, 2013, vol. 85, no. 12, pp. 2110–2118. doi: 10.1002/jmv.23722
28. Hu L.F., Zabarovsky E.R., Chen F., Cao S.L., Ernberg I., Klein G., Winberg G. Isolation and sequencing of the Epstein–Barr virus BNLF-1 gene (LMP1) from a Chinese nasopharyngeal carcinoma. *J. Gen. Virol.*, 1991, vol. 72, no. 1, pp. 2399–2409. doi: 10.1099/0022-1317-72-10-2399
29. Mainou B.A., Raab-Traub N. LMP1 strain variants: biological and molecular properties. *J. Virol.*, 2006, vol. 80, no. 13, pp. 6458–6468. doi: 10.1128/JVI.00135-06
30. Martini M., Capello D., Serraino D., Navarra A., Pierconti F., Cenci T., Gaidano G., Larocca L.M. Characterization of variants in the promoter of EBV gene BZLF1 in normal donors, HIV-positive patients and in AIDS-related lymphomas. *J. Infect.*, 2007, vol. 54, no. 3, pp. 298–306. doi: 10.1016/j.jinf.2006.04.015
31. Pai P.C., Tseng C.K., Chuang C.C., Wei K.C., Hao S.P., Hsueh C., Chang K.P., Tsang N.M. Polymorphism of C-terminal activation region 2 of Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 in predicting distant failure and post-metastatic survival in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*, 2007, vol. 29, pp. 109–119. doi: 10.1002/hed.20483
32. Pedneault L., Lapointe N., Alfieri C., Ghadirian P., Carpentier L., Samson J., Joncas J. Natural history of Epstein–Barr virus infection in a prospective pediatric cohort born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *J. Infect. Dis.*, 1998, vol. 177, no. 4, pp. 1087–1090. doi: 10.1086/517401
33. Pereira L.M.S., Dos Santos França E., Costa I.B., Lima I.T., Freire A.B.C., de Paula Ramos F.L., Monteiro T.A.F., Macedo O., Sousa R.C.M., Freitas F.B., Costa I.B., Vallinoto A.C.R. Epidemiological risk factors associated with primary infection by Epstein–Barr virus in HIV-1-positive subjects in the Brazilian Amazon region. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1: 18476. doi: 10.1038/s41598-021-97707-4
34. Pereira L.M.S., França E.D.S., Costa I.B., Lima I.T., Freire A.B.C., Ramos F.L.P., Monteiro T.A.F., Macedo O., Sousa R.C.M., Freitas F.B., Brasil Costa I., Vallinoto A.C.R. Epstein–Barr virus (EBV) genotypes associated with the immunopathological profile of people living with HIV-1: immunological aspects of primary EBV infection. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 2: 168. doi: 10.3390/v1402016
35. Petrara M.R., Cattelan A.M., Zanchetta M., Sasset L., Freguja R., Giancesin K., Cecchetto M.G., Carmona F., De Rossi A. Epstein–Barr virus load and immune activation in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *J. Clin. Virol.*, 2012, vol. 53, no. 3, pp. 195–200. doi: 10.1016/j.jcv.2011.12.013
36. Petrara M.R., Penazzato M., Massavon W., Nabachwa S., Nannyonga M., Mazza A., Giancesin K., Del Bianco P., Lundin R., Sumpter C., Zanchetta M., Giaquinto C., De Rossi A. Epstein–Barr virus load in children infected with human immunodeficiency virus type 1 in Uganda. *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 210, no. 3, pp. 392–399. doi: 10.1093/infdis/jiu099
37. Salahuddin S., Azhar J., Akhtar H., Khan J., Muhammad N. Epstein–Barr virus epidemiology in HIV infected transsexuals. *J. Pak. Med. Assoc.*, 2021, vol. 71, no. 8, pp. 1984–1988. doi: 10.47391/JPMA.02-339
38. Samayoa-Reyes G., Ogolla S.O., Daud I.I., Jackson C., Sabourin K.R., Dent A., Rochford R. Maternal HIV Infection as a Risk Factor for Primary Epstein–Barr Virus Infection in Kenyan Infants. *Front. Oncol.*, 2022, vol. 11: 805145. doi: 10.3389/fonc.2021.805145
39. Santos L., Azevedo K., Silva L., Oliveira L. Epstein–Barr virus in oral mucosa from human immunodeficiency virus positive patients. *Rev. Assoc. Med. Bras.* (1992), 2014, vol. 60, no. 3, pp. 262–269. doi: 10.1590/1806-9282.60.03.016
40. Sitki-Green D., Edwards R.H., Webster-Cyriaque J., Raab-Traub N. Identification of Epstein–Barr virus strain variants in hairy leukoplakia and peripheral blood by use of a heteroduplex tracking assay. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 19, pp. 9645–9656. doi: 10.1128/jvi.76.19.9645-9656.2002
41. Traore L., Nikiema O., Ouattara A.K., Compaore T.R., Soubeiga S.T., Diarra B., Obiri-Yeboah D., Sorgho P.A., Djigma F.W., Bisseye C., Yonli A.T., Simpore J. EBV and HHV-6 circulating subtypes in people living with HIV in Burkina Faso, impact on CD4 T cell count and HIV viral load. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, 2017, vol. 9, no. 1: e2017049. doi: 10.4084/MJHID.2017.049
42. Tsai M.H., Lin X., Shumilov A., Bernhardt K., Feederle R., Poirey R., Kopp-Schneider A., Pereira B., Almeida R., Delecluse H.J. The biological properties of different Epstein–Barr virus strains explain their association with various types of cancers. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 6, pp. 10238–10254. doi: 10.18632/oncotarget.14380
43. Tzellos S., Farrell P.J. Epstein–Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 156–174. doi: 10.3390/pathogens1020156

44. Vaysberg M., Hatton O., Lambert S.L., Snow A.L., Wong B., Krams S.M., Martinez O.M. Tumor-derived variants of Epstein–Barr virus latent membrane protein 1 induce sustained Erk activation and c-Fos. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 52, pp. 36573–36585. doi: 10.1074/jbc.M802968200
45. Verdu-Bou M., Tapia G., Hernandez-Rodriguez A., Navarro J.T. Therapeutic Implications of Epstein–Barr Virus in HIV-Related Lymphomas. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 1: 5534. doi: 10.3390/cancers13215534
46. Wan Z., Chen Y., Hui J., Guo Y., Peng X., Wang M., Hu C., Xie Y., Su J., Huang Y., Xu X., Xu Y., Zhu B. Epstein–Barr virus variation in people living with human immunodeficiency virus in southeastern China. *Virol. J.*, 2023, vol. 20, no. 1: 107. doi: 10.1186/s12985-023-02078-z
47. Wang L., Ning S. New Look of EBV LMP1 Signaling Landscape. *Cancers (Basel)*, 2021, vol. 13, no. 21: 5451. doi: 10.3390/cancers13215451
48. Xue W.Q., Wang T.M., Huang J.W., Zhang J.B., He Y.Q., Wu Z.Y., Liao Y., Yuan L.L., Mu J., Jia W.H. A comprehensive analysis of genetic diversity of EBV reveals potential high-risk subtypes associated with nasopharyngeal carcinoma in China. *Virus Evol.*, 2021, vol. 7, no. 1: veab010. doi: 10.1093/ve/veab010
49. Yao Q.Y., Tierney R.J., Croom-Carter D., Cooper G.M., Ellis C.J., Rowe M., Rickinson A.B. Isolation of intertypic recombinants of Epstein–Barr virus from T-cell-immunocompromised individuals. *J. Virol.*, 1996, vol. 70, no. 8, pp. 4895–4903. doi: 10.1128/JVI.70.8.4895-4903.1996
50. Zealiyas K., Teshome S., Haile A.F., Weigel C., Alemu A. Amogne W., Yimer G., Abebe T., Berhe N., Ahmed E.H., Baiocchi R.A. Genotype characterization of Epstein–Barr virus among adults living with human immunodeficiency virus in Ethiopia. *Front. Microbiol.*, 2023, vol. 14: 1270824. doi: 10.3389/fmicb.2023.1270824
51. Zuercher E., Buttica C., Wyniger J., Martinez R., Battagay M., Boffi El Amari E., Dang T., Egger J.F., Fehr J., Mueller-Garamvögyi E., Parini A., Schaefer S.C., Schoeni-Affolter F., Thurnheer C., Tinguely M., Telenti A., Rothenberger S. Swiss HIV Cohort Study. Genetic diversity of EBV-encoded LMP1 in the Swiss HIV Cohort Study and implication for NF-κB activation. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 2: e32168. doi: 10.1371/journal.pone.0032168

Авторы:

Попкова М.И., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;

Филатова Е.Н., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;

Минаева С.В., к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия;

Сахарнов Н.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;

Уткин О.В., к.б.н., зав. лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия.

Authors:

Popkova M.I., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Filatova E.N., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Minaeva S.V., PhD (Medicine), Associate Professor of the Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine Department, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Sakharnov N.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Utkin O.V., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation.