

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ВНУТРИВИДОВОЙ КЛАССИФИКАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ ВГЧ6А И ВГЧ6В



Е.Н. Филатова¹, О.В. Уткин¹, А.Е. Хрулев², Н.Н. Зайцева¹

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. Вирус герпеса человека 6А (ВГЧ6А) и вирус герпеса человека 6В (ВГЧ6В) — убиквитарные вирусы, инфицирующие более 95% мирового населения. Клинические проявления ВГЧ6-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний разнообразны, что может зависеть от молекулярно-генетических особенностей вирусов, проявляющихся на уровне геновариантов. Оценка значения молекулярно-генетического разнообразия двух вирусов затруднена вследствие отсутствия их внутривидовой классификации. Целью работы стала разработка внутривидовой классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В. С использованием 50 и 207 полногеномных последовательностей ВГЧ6А и ВГЧ6В, полученных из банка данных NCBI Nucleotide, проанализированы различные фрагменты генома вирусов. Множественное выравнивание последовательностей выполняли с применением алгоритма MAFFT L-INS-i, для построения дендрограмм использовали модель нуклеотидных замен «F81» и метод максимального правдоподобия. Нуклеотидные замены определяли относительно референсных последовательностей X83413 (ВГЧ6А) и AF157706 (ВГЧ6В). Геноварианты выделяли на основании анализа нуклеотидных замен в переменных позициях фрагмента. В дальнейшем результаты подтверждали построением дендрограмм. Была произведена оценка возможности применения различных фрагментов генома ВГЧ6А и ВГЧ6В для построения внутривидовой классификации двух вирусов. В результате анализа в качестве оптимального были выбраны фрагменты *U90(part206)* и *U90B(part431)*, являющиеся продуктом ПЦР для дифференциальной детекции ВГЧ6А и ВГЧ6В. На основании нуклеотидных последовательностей выбранных фрагментов построена внутривидовая классификация ВГЧ6А и ВГЧ6В, включающая по семь геновариантов каждого вида вируса. Геноварианты характеризовались уникальным нуклеотидным составом в определенных нами сигнатурных позициях. Установлено минимальное (0,001 и менее для обоих вирусов) нуклеотидное разнообразие последовательностей в пределах выделенных геновариантов. Разработанная классификация отражает филогенетические взаимоотношения циркулирующих и хромосомно-интегрированных форм ВГЧ6А и ВГЧ6В: дивергенцию геновариантов ВГЧ6А в зависимости от формы персистенции и сайта интеграции вируса и коэволюцию двух форм ВГЧ6В в пределах нескольких геновариантов. В результате дальнейших исследований молекулярно-генетического разнообразия вирусов в различных регионах России и мира классификация может быть дополнена. Способ классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В характеризуется простотой, технологической доступностью и может быть внедрен в лабораториях разного уровня технического оснащения. Разработанная классификация может использоваться для изуче-

Адрес для переписки:

Филатова Елена Николаевна
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.
E-mail: el.filatova83@mail.ru

Contacts:

Elena N. Filatova
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.
E-mail: el.filatova83@mail.ru

Для цитирования:

Филатова Е.Н., Уткин О.В., Хрулев А.Е., Зайцева Н.Н. Разработка и обоснование внутривидовой классификации молекулярно-генетического разнообразия ВГЧ6А и ВГЧ6В // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 6. С. 1087–1100. doi: 10.15789/2220-7619-DAV-17810

Citation:

Filatova E.N., Utkin O.V., Khrulev A.E., Zaitseva N.N. Development and validation for intra-species classification of HHV6A and HHV6B molecular genetic diversity // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 6, pp. 1087–1100. doi: 10.15789/2220-7619-DAV-17810

ния влияния молекулярно-генетического разнообразия вирусов на клинические характеристики ассоциированных заболеваний, оптимизации системы эпидемиологического надзора за ВГЧ6А/В-инфекцией, разработке новых подходов к диагностике, профилактике и лечению ВГЧ6-инфекции.

Ключевые слова: ВГЧ6А, ВГЧ6В, геновариант, генотип, штамм, классификация, эволюция, филогения.

DEVELOPMENT AND VALIDATION FOR INTRA-SPECIES CLASSIFICATION OF HHV6A AND HHV6B MOLECULAR GENETIC DIVERSITY

Filatova E.N.^a, Utkin O.V.^a, Khrulev A.E.^b, Zaitseva N.N.^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. Human herpesvirus 6A (HHV6A) and human herpesvirus 6B (HHV6B) are ubiquitous viruses that infect more than 95% of the population. Clinical manifestations of HHV6 infection and associated diseases are diverse, which may depend on virus molecular genetic characteristics (genovariants). Estimating the significance of the molecular genetic diversity is complicated due to the lack of proper classification. The aim of the study was to develop an intraspecies HHV6A and HHV6B classification. Using 50 and 207 HHV6A and HHV6B full-genome sequences retrieved from the NCBI Nucleotide database, various fragments of virus genome were analyzed. Multiple sequence alignment was performed using MAFFT L-INS-i algorithm; F81 nucleotide substitution model and maximum likelihood method were used to construct dendrograms. Nucleotide substitutions were determined relative to reference sequences X83413 (HHV6A) and AF157706 (HHV6B). Genovariants were defined based on the nucleotide substitutions in variable positions of the genomic fragment. The results were confirmed by constructing dendrograms. An opportunity of using fragments of HHV6A and HHV6B genomes to construct an intraspecies classification was assessed. Fragments *U90(part206)* and *U90B(part431)* were selected as optimal. Based on the nucleotide sequences of the fragments, the intraspecies classification for HHV6A and HHV6B was constructed, including seven genovariants of each virus. The genovariants were characterized by unique nucleotide composition in the signature positions. A minimum (0.001 or less for both viruses) nucleotide diversity within the isolated genovariants was established. The classification reflects the phylogenetic relationships of circulating and inherited chromosomally integrated forms of HHV6A and HHV6B: divergence of HHV6A genovariants depending on its persistence form and integration site and coevolution of two HHV6B forms within several genovariants. Further studies on virus molecular genetic diversity in different regions of Russia and abroad may supplement the classification. The method of HHV6A and HHV6B classification is characterized by simplicity, technological accessibility and can be implemented in laboratories of different levels of technical equipment. The classification can be used to analyze an effect of virus molecular genetic diversity on the clinical characteristics of associated diseases, optimize the epidemiological surveillance system and develop new approaches for diagnostics, prevention, and treatment of HHV6 infection.

Key words: HHV6A, HHV6B, genovariant, genotype, strain, classification, evolution, phylogeny.

Введение

Roseolovirus humanbeta6a (бета-герпесвирус человека 6А, вирус герпеса человека 6А, ВГЧ6А) и *Roseolovirus humanbeta6b* (бета-герпесвирус человека 6В, вирус герпеса человека 6В, ВГЧ6В) — повсеместно распространенные представители герпесвирусов. В течение длительного времени ВГЧ6А и ВГЧ6В рассматривали как два субтипа одного вируса (вируса герпеса человека 6 типа). В 2012 г. ВГЧ6В в номенклатуре ICTV (<https://ictv.global/taxonomy>) был определен как самостоятельный вид, а в марте 2023 г. была ратифицирована современная классификация двух вирусов. Согласно актуальной таксономии ICTV, ВГЧ6А и ВГЧ6В отнесены к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, роду *Roseolovirus*.

ВГЧ6А и ВГЧ6В обладают схожим жизненным циклом, способны интегрироваться в геном по-

ловых клеток хозяина с формированием наследуемой хромосомно-интегрированной формы вируса (хиВГЧ6А и хиВГЧ6В) [1, 2, 4]. Идентичность нуклеотидных и аминокислотных последовательностей ВГЧ6А и ВГЧ6В превышает 90% [11, 15, 19]. Оба вида могут быть дифференцированы с помощью молекулярно-генетических методов благодаря наличию уникальных открытых рамок считывания, преимущественно располагающихся в области генов *U86–U100* [6, 15, 19].

ВГЧ6А- и ВГЧ6В-инфекция характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, а также широким спектром возможных осложнений. Первичная ВГЧ6В-инфекция протекает в виде внезапной экзантемы, недифференцированных лихорадочных состояний, фебрильных судорог [3, 7, 9], однако вирус также ассоциирован с поражением органов центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта [13, 18]. Первичная ВГЧ6А-инфекция,

как правило, протекает бессимптомно [3, 14], но известна роль вируса в развитии заболеваний, обусловленных амилоидозом клеток микроглии и гибелью нейронов [22]. Предполагают роль хиВГЧ6А в развитии онкологических и воспалительных заболеваний, а хиВГЧ6В — в развитии сердечно-сосудистой патологии [7]. Наблюдаемое разнообразие клинических проявлений ВГЧ6А- и ВГЧ6В-инфекции, а также сопутствующих им заболеваний может быть обусловлено внутривидовыми молекулярно-генетическими особенностями инфицирующих вирусов.

Для каждого вида вируса охарактеризованы два лабораторных штамма: африканский U1102 и североамериканский GS — для ВГЧ6А, африканский Z29 и японский HST — для ВГЧ6В [7]. Некоторые исследователи дополнительно выделяют африканский штамм ВГЧ6А — AJ, геном которого имеет высокое сходство с геномом штамма GS [25]. Абсолютное большинство методов классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В, описанных в литературе, сосредоточено только на дифференциации двух видов вирусов и их основных штаммов. В основе различий лежит полиморфизм как высокодивергентных генов *U90* [20, 23], *U83* [25], *U86*, *U87* [15] и их комбинаций [12], так и консервативных генов *U39(gB)* и *U48(gH)* [10]. Для хиВГЧ6А и хиВГЧ6В исследовано разделение вирусов на субварианты в зависимости от последовательности сайта интеграции [21].

Вопрос о роли внутривидового молекулярно-генетического разнообразия ВГЧ6А и ВГЧ6В остается неизученным, а общепринятая внутривидовая классификация ВГЧ6А и ВГЧ6В отсутствует. Разработка последней необходима для изучения клинических и эпидемиологических свойств разных вариантов вирусов, а, следовательно, прогнозирования тяжести течения и вероятности осложнения заболевания, обоснования выбора терапевтических подходов. В научной литературе и патентной документации фигурирует ряд подходов, базирующихся на использовании метода ПЦР для дифференциальной диагностики ВГЧ6А и ВГЧ6В (табл. 1). Вариант одной из подобных тест-систем разработан в нашей лаборатории (патент РФ № RU2805956C1), он основан на амплификации фрагмента гена *U90*, имеющего длину 206 н.о. у ВГЧ6А и 431 н.о. у ВГЧ6В [8]. Нарботанные продукты амплификации сразу могут быть секвенированы (например, методом Сэнгера), что делает их оптимальными кандидатами для создания внутривидовой классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В с целью дальнейшего внедрения способа определения внутривидовой принадлежности вирусов в практику здравоохранения.

Цель исследования — разработка внутривидовой классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В.

Материалы и методы

Получение последовательностей. Использовали полногеномные и частичные (более 140 000 н.о.) последовательности, а также последовательность гена *U90*, загруженные из банка данных NCBI Nucleotide (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pnuccore>) согласно результатам поиска и номерам, использованным в работах других авторов [12, 21]. Всего было использовано 50 последовательностей ВГЧ6А и 207 последовательностей ВГЧ6В. Полный перечень использованных последовательностей представлен в Приложении 1.

Отбор кандидатных фрагментов для построения классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В проводили по результатам анализа патентной документации и данных литературы. Выбирали фрагменты, нарабатываемые в результате применения различных способов дифференциальной детекции ВГЧ6А и ВГЧ6В методом ПЦР (табл. 1).

Наборы фрагментов получали путем виртуальной нарезки выгруженных полногеномных последовательностей по соответствующим координатам. Для получения аминокислотных последовательностей нуклеотидные последовательности транслировали согласно стандартному генетическому коду.

Построение дендрограмм. Для построения дендрограмм использовали нуклеотидные последовательности фрагментов генома ВГЧ6А или ВГЧ6В и внешнюю группу — фрагмент референсной последовательности ВГЧ6В или ВГЧ6А соответственно. Множественное выравнивание последовательностей выполняли с помощью алгоритма MAFFT L-INS-i. Использовали модель нуклеотидных замен «F81». Построение филогенетических деревьев для анализа молекулярно-генетической изменчивости фрагментов выполняли методом максимального правдоподобия. Достоверность топологии дерева оценивали методом бутстреп: при значении бутстреп-поддержки более 70 топологию ветвей считали достоверной. При сравнении кластеризации разных фрагментов строили танглеграммы с применением метода ближайших соседей.

Оценка воспроизводимости кластеризации. Для каждого кандидатного фрагмента определяли количество крупных кластеров, сформированных на дендрограмме. Сравнивали кластеризацию последовательностей фрагментов *U90A(part206)*, *U90B(part431)* и последовательностей других фрагментов путем построения танглеграмм. Различия кластеризации оценивали по показателю запутанности (доля несоответствующих листьев дендрограммы). Сходство двух дендрограмм определяли по значению гамма-корреляции Бэйкера. Воспроизводимость кластеризации устанавливали по значению индекса Фаулкса–Мэллоу.

Таблица 1. Кандидатные фрагменты для построения внутривидовой классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В
 Table 1. Candidate fragments for development of intraspecific classification of HHV6A and HHV6B

Вид Species	Фрагмент Fragment	Длина. н.о. Length, n.b.	Координаты*, н.о. Coordinates*, n.b.	Источник Source
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U31A(part200)</i>	200	51067–51266	Патент RU2806427C1 Patent RU2806427C1
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U31B(part200)</i>	200	52133–52332	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U38A(part252)</i>	252	57564–57806	Патент CN103820574B Patent CN103820574B
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U38B(part252)</i>	252	58635–58886	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U39A (gB)</i>	2656	59540–62195	[10]
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U39B (gB)</i>	2656	60611–63266	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U41A(part123)</i>	123	65267–65389	[28]
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U41B(part131)</i>	131	66334–66464	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U48A (gH)</i>	2271	78025–80295	[10]
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U48B (gH)</i>	2266	79206–81471	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U67A(part111)</i>	111	103079–103189	[5], Патент RU2627607C1 Patent RU2627607C1
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U67B(part111)</i>	111	104325–104435	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U69A(part201)</i>	201	102660–102860	Патент JP2018085961A Patent JP2018085961A
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U69B(part186)</i>	186	103910–104095	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U90A(part206)</i>	206	134340–134545	[8, 20, 23], Патент RU2805956C1 Patent RU2805956C1
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U90B(part431)</i>	431	136206–136636	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U90A(part389)</i>	389	134258–134646	Патент JP3833152C1 Patent JP3833152C1
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U90B(part621)</i>	621	136120–136740	
ВГЧ6А/HHV6А	<i>U90A</i>	3021	133146–133166	[24, 26]
ВГЧ6В/HHV6В	<i>U90B</i>	3668	134769–138436	
ВГЧ6А/HHV6А	Полные и частичные геномные последовательности Full and partial genomes	> 140 000	–	–
ВГЧ6В/HHV6В				

Примечание. * — координаты указаны относительно референсных последовательностей NCBI ID X83413 (ВГЧ6А) и AF157706 (ВГЧ6В).
 Note. * — coordinates are set according to reference sequences NCBI ID X83413 (HHV6A) and AF157706 (HHV6B).

Анализ молекулярно-генетического разнообразия последовательностей фрагментов *U90A(part206)* и *U90B(part431)*. Наборы последовательностей *U90A(part206)* и *U90B(part431)* анализировали на наличие точечных мутаций, делеций и инсерций относительно соответствующих участков референсных геномов (NCBI ID X83413 для ВГЧ6А и AF157706 для ВГЧ6В). Последовательности со схожим нуклеотидным паттерном объединяли в генетические группы — геноварианты, для каждого геноварианта определяли набор сигнатурных (позволяющих идентифицировать геновариант) и характерных (присущих нескольким геновариантам) нуклеотидных и аминокислотных замен. Полиморфизм геновариантов оценивали, рассчитывая показатель нуклеотидного разнообразия по методу Nei для последовательностей в пределах одного геноварианта, а также при их группировке. Рассчитывали долю нуклеотидов, долю нуклеотидов с заменами и долю позиций с нуклеотидными заменами в последовательностях фрагментов *U90A(part206)* и *U90B(part431)* относительно полных последовательностей гена *U90*, а так-

же нуклеотидное разнообразие последовательностей фрагментов и полных последовательностей гена *U90*.

Программное обеспечение. Для первичного анализа и визуализации последовательностей использовали утилиту Unipro UGENE (версия 49.1). Алгоритм анализа был написан на языке R (версия 4.0.3) с использованием пакетов *ape* 5.7–1, *Biostrings* 3.1, *dendextend* 1.17.1, *disprose* 0.1.6, *ggplot2* 3.4.1, *ggtree* 3.6.2, *ggtreeExtra* 1.8.1, *msa* 1.30.1, *pegas* 1.1, *phangorn* 2.11.1, *RPANDA* 2.3. Для реализации множественного выравнивания последовательностей алгоритмом MAFFT L-INS-i использовали утилиту *mafft* (версия 7.525).

Результаты

Сравнение кластеризации последовательностей ВГЧ6А и ВГЧ6В при использовании различных фрагментов генома. При использовании фрагмента *U90A(part206)* нуклеотидные последовательности ВГЧ6А разделяли на 4 крупных кластера (значения рассчитанных показателей кластеризации представлены в Приложении 2).

Кластеризация воспроизводилась с сопоставимой детализацией при использовании фрагментов *U90A* и *U90A(part389)* (оба фрагмента включают в себя фрагмент *U90A(part206)*) и полногеномных последовательностей ВГЧ6А и с меньшей детализацией — при использовании полных последовательностей генов гликопротеинов *U39A (gB)* и *U48A (gH)*. Все перечисленные фрагменты имели большую протяженность по сравнению с фрагментом *U90A(part206)*.

Использование фрагментов меньшей длины — *U31A(part200)*, *U38A(part252)* и *U69A(part201)* — приводило к сокращению количества оформленных крупных кластеров. Короткие последовательности *U41A(part123)* и *U67A(part111)* имели идентичный или практически идентичный нуклеотидный состав, не поддерживали кластеризацию и не позволяли классифицировать последовательности ВГЧ6А.

Нуклеотидные фрагменты ВГЧ6В *U90B(part431)* также разделяли на 4 крупных кластера. Кластеризация воспроизводилась с сопоставимой детализацией при использовании фрагмента *U90B(part621)* (включает в себя фрагмент *U90B(part431)*).

На дендрограммах, построенных при использовании полногеномных последовательностей ВГЧ6В, полных последовательностей гена *U90B*, а также генов гликопротеинов *U39 (gB)* и *U48 (gH)*, выделяли множество мелких кластеров. При этом отношение индивидуальных последовательностей к определенным кластерам не воспроизводилось на различных дендрограммах, что затруднило идентификацию кластеров и привело к высоким показателям запутанности при их сравнении.

Короткие фрагменты *U31B(part200)*, *U38B(part252)*, *U41B(part131)*, *U67B(part111)* и *U69B(part186)* были представлены идентичными или практически идентичными нуклеотидными последовательностями и оказались непригодны для классификации ВГЧ6В.

Таким образом, использование фрагментов *U90A(part206)* и *U90B(part431)* позволило выполнить кластеризацию нуклеотидных последовательностей ВГЧ6А и ВГЧ6В с воспроизводимой детализацией. Результаты анализа подтверждают возможность их применения для построения внутривидовой классификации двух вирусов.

Нуклеотидное разнообразие фрагментов U90A(part206) и U90B(part431). Показатель нуклеотидного разнообразия фрагмента *U90A(part206)* составил 0,0352, в то время как для полной последовательности гена *U90A* он был равен 0,0220. Протяженность фрагмента *U90A(part206)* составила 6,82% от протяженности полной последовательности гена (206

из 3021 н.о.), при этом на долю фрагмента приходилось 11,00% всех выявленных нуклеотидных замен (438 из 3881 ед.) и 11,24% найденных позиций с нуклеотидными заменами (28 из 249 ед.).

Нуклеотидное разнообразие фрагмента *U90B(part431)* составило 0,0049, что превышало разнообразие последовательностей гена *U90B*, характеризующееся значением 0,0054. Протяженность фрагмента *U90B(part431)* составила 11,75% от протяженности гена *U90B* (431 из 3668 н.о.). При этом в пределах фрагмента находилось 14,88% всех нуклеотидных замен (3104 из 20863 ед.) и 13,57% позиций с нуклеотидными заменами (27 из 199 ед.).

Полученные результаты свидетельствуют, что фрагменты *U90A(part206)* и *U90B(part431)* располагаются в изменчивой части генов *U90A* и *U90B* соответственно и содержат достаточное для построения классификации количество нуклеотидных замен.

Молекулярно-генетическая характеристика фрагмента U90A(part206) и внутривидовая классификация ВГЧ6А. В результате анализа нуклеотидной последовательности 50 сиквенсов фрагмента *U90A(part206)* выделено 7 геновариантов ВГЧ6А. Каждый геновариант характеризуется набором характерных и сигнатурных нуклеотидных и аминокислотных замен (табл. 2). Геновариант «дикого» типа ВГЧ6А/GV0 представлен тремя последовательностями, а геноварианты ВГЧ6А/GV3b и ВГЧ6А/GV4 — одной и двумя соответственно.

Уникальные комбинации нуклеотидов в основных сигнатурных позициях 134379, 134381, 134406, 134408, 134409, 134410 н.о. позволяют однозначно различить все выделенные нами геноварианты ВГЧ6А (за исключением геновариантов ВГЧ6А/GV3a и ВГЧ6А/GV3b). Указанные шесть позиций нуклеотидов определяют три аминокислоты в позициях 531, 522 и 521 а.к. соответственно, также формирующих уникальные наборы аминокислот в белке U90 вирусов, относящихся к разным геновариантам. Таким образом, разделение геновариантов на основании последовательности фрагмента *U90A(part206)* выполняется на нуклеотидном и аминокислотном уровнях.

Кроме указанных в табл. 2 сигнатурных и характерных замен в 4 из 50 проанализированных последовательностях были найдены уникальные мутации: A134390E — в одной последовательности ВГЧ6А/GV1; C134500T и C134438A — в одной последовательности ВГЧ6А/GV3b; C134527G, C134C134527G, C134464T и G134452C — в двух последовательностях ВГЧ6А/GV4. 6 из 7 уникальных мутаций были выявлены в последовательностях, отнесенных к минорным геновариантам ВГЧ6А/GV3b и ВГЧ6А/GV4.

Таблица 2. Нуклеотидные и аминокислотные замены в последовательности *U90A(part206)*Table 2. Nucleotide and amino acid substitutions in the *U90A(part206)* sequence

Геновариант Genovariant	Сигнатурные замены Signature substitutions		Характерные замены Specific substitutions	
	Нуклеотидные* Nucleotide*	Аминокислотные* Amino acid*	Нуклеотидные* Nucleotide*	Аминокислотные* Amino acid*
ВГЧ6А/GV0** (штамм U1102 , «дикий» тип) HHV6A/GV0** (U1102 strain, wild type)	C134379C+T134381T A134406A+A134408A G134409G+G134410G	M531M Y522Y S521S	–	–
ВГЧ6А/GV1 (штамм GS , штамм AJ) HHV6A/GV1 (GS strain, AJ strain)	C134379C+T134381A A134406A+A134408T G134409G+G134410G G134508A	M531L Y522N S521S N488N	T134399G G134445A	T525P C509C
ВГЧ6А/GV2 HHV6A/GV2	C134379T+T134381A A134406A+A134408G G134409T+G134410A C134468G G134531A	M531L Y522H S521L E502Q L481L	T134399G C134404T G134445A	T525P G523D C509C
ВГЧ6А/GV3a HHV6A/GV3a	C134379A+T134381G A134406A+A134408G G134409G+G134410A G134514A	M531L Y522H S521F N486N	T134399G C134404T G134445A C134417G G134521A	T525P G523D C509C D519H P484L
ВГЧ6А/GV3b** HHV6A/GV3b**	C134379A+T134381G A134406A+A134408G G134409G+G134410A del3(134420–134422)	M531L Y522H S521F Q518del	T134399G C134404T G134445A C134417G G134521A	T525P G523D C509C D519H P484L
ВГЧ6А/GV3c HHV6A/GV3c	C134379A+T134381G A134406T+A134408G G134409G+G134410A G134459A C134490A C134498T	M531L Y522Q S521F L505F Q494H G492S	T134399G C134404T G134445A C134417G G134521A	T525P G523D C509C D519H P484L
ВГЧ6А/GV4** HHV6A/GV4**	C134379A+T134381T A134406A+A134408G G134409G+G134410A	M531I Y522H S521F	T134399G C134404T G134445A	T525P G523D C509C

Примечание. * — координаты указаны относительно референсных последовательностей NCBI ID X83413 (для нуклеотидов) и CAA58339 (для аминокислот); ** — количество последовательностей в группе менее или равно 3.

Note. * — coordinates are given relative to reference sequences NCBI ID X83413 (for nucleotides) and CAA58339 (for amino acids); ** — the number of sequences in the group is less than or equal to 3.

В рамках предложенной нами классификации штамм U1102 был отнесен к геноварианту ВГЧ6А/GV0, а штаммы GS и AJ — к геноварианту ВГЧ6А/GV1.

Для подтверждения классификации ВГЧ6А на основании нуклеотидных последовательностей фрагмента *U90A(part206)* построена дендрограмма (рис. 1). На дендрограмме последовательности, отнесенные нами к различным геновариантам ВГЧ6А, формировали кластеры с бутстреп-поддержкой более 90. Исключение составили последовательности геновариантов ВГЧ6А/GV3b и ВГЧ6А/GV4, которые не сформировали отдельные кластеры в силу своей малочисленности и высокой индивидуальной изменчивости. Кластеры ВГЧ6А/GV0 и ВГЧ6А/GV1 входили в одну кладу, что свидетельствует

о возможной генетической близости двух геновариантов. Аналогично одну кладу формировали кластеры геновариантов ВГЧ6А/GV3a, ВГЧ6А/GV3b и ВГЧ6А/GV3c, последовательности которых обладают двумя характерными заменами, не представленными в других геновариантах (табл. 3). Кластер геноварианта ВГЧ6А/GV2 более близок к кладе геновариантов группы ВГЧ6А/GV3.

Нуклеотидное разнообразие последовательностей фрагмента *U90A(part206)* в пределах выделенных нами геновариантов было минимальным и не превышало 0,001 (значения нуклеотидного разнообразия последовательностей фрагмента *U90A(part206)* представлено в Приложении 3). Исключение составили две последовательности геноварианта ВГЧ6А/GV4, в каждой из ко-

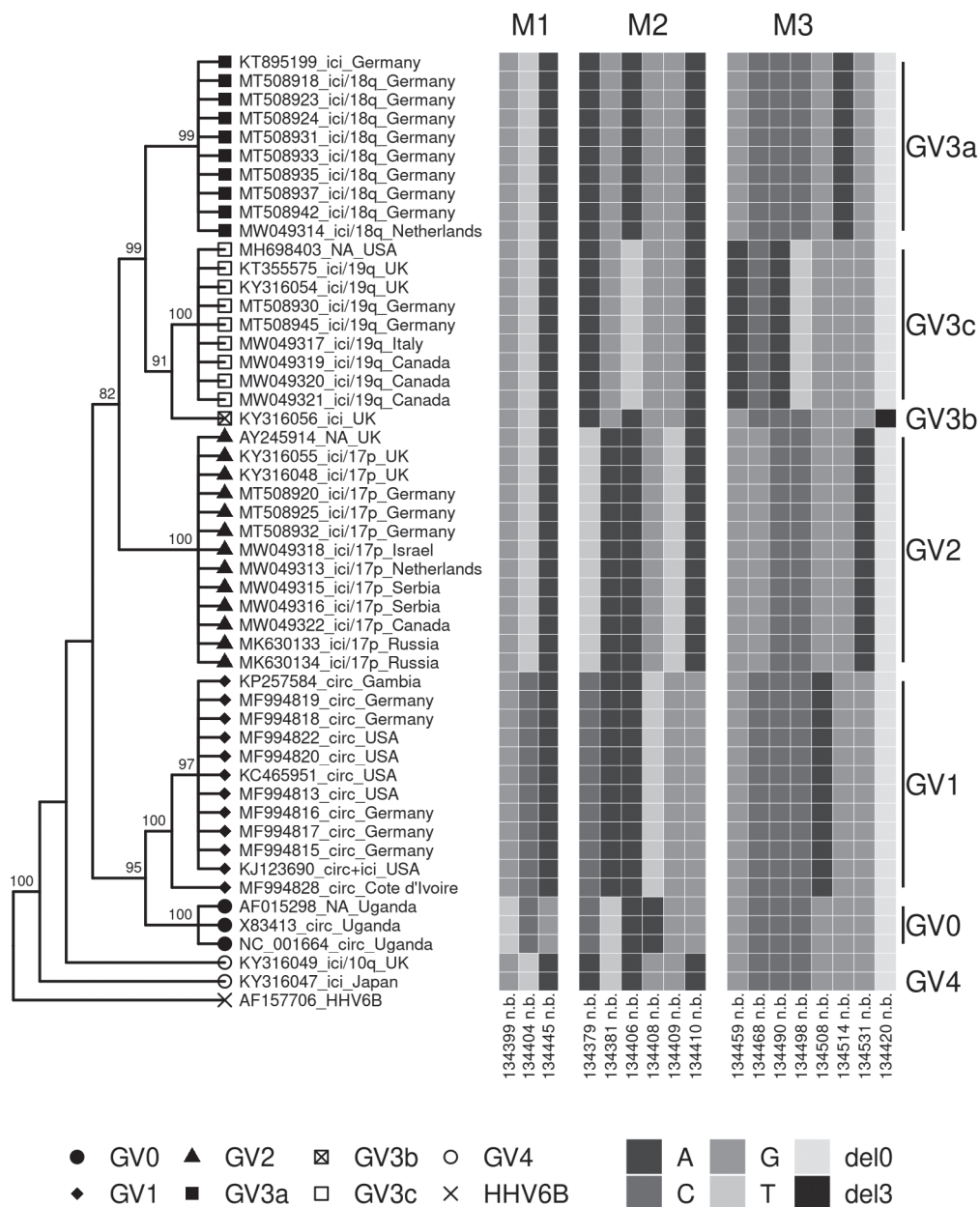


Рисунок 1. Дендрограмма, построенная на основе сравнения нуклеотидных последовательностей фрагмента *U90A(part206)* 50 сиквенсов ВГЧ6А

Figure 1. Dendrogram constructed based on comparison of nucleotide sequences of the *U90A(part206)* fragment of 50 HHV6A sequences

Примечание. Для построения дендрограммы использована модель нуклеотидных замен “F81+G(4)” и метод максимального правдоподобия. Наименования сиквенсов указаны как «идентификационный номер_форма (с указанием хромосомы)_страна происхождения изолята». ici — хромосомно-интегрированная форма, circ — циркулирующая форма, NA — данные отсутствуют. Замены: M1 — характерные, M2 — основные сигнатурные, M3 — индивидуальные сигнатурные. Координаты указаны относительно последовательности референсного генома NCBI ID X83413.

Note. The dendrogram was constructed using the “F81+G(4)” nucleotide substitution model and the maximum likelihood method. The names of the sequences are indicated as “identification number_form (indicating the chromosome)_country of origin of the isolate”. ici — inherited chromosomally integrated form, circ — circulating form, NA — data not available. Substitutions: M1 — specific, M2 — main signature, M3 — individual signature. The coordinates are indicated relative to the sequence of the reference genome NCBI ID X83413.

торых присутствуют уникальные мутации, что обуславливает их различия по сравнению друг с другом (нуклеотидное разнообразие составило 0,019). Нуклеотидное разнообразие при комбинациях геновариантов возросло и превысило 0,020. Топология дендрограммы, построенной на основании показателей нуклеотидного разнообразия геновариантов, повторяла топологию дендрограммы, выполненной на основании нуклеотидных последовательностей фрагмента *U90A(part206)* (рис. 1).

Форма персистенции геновариантов ВГЧ6А и их географическая распространенность. На дендрограмме циркулирующие и хромосомно-интегрированные формы ВГЧ6А формировали отдельные клады, совпадающие с кладами геновариантов вируса (рис. 1). Все последовательности циркулирующего ВГЧ6А относились к геновариантам ВГЧ6А/GV0 и ВГЧ6А/GV1, а последовательности хВГЧ6А — к геновариантам ВГЧ6А/GV2, ВГЧ6А/GV3а, ВГЧ6А/GV3б, ВГЧ6А/GV3с и ВГЧ6А/GV4. Кроме того,

Таблица 3. Нуклеотидные и аминокислотные замены в последовательности *U90B(part431)*

Table 3. Nucleotide and amino acid substitutions in the *U90B(part431)* sequence

Геновариант Genovariant	Сигнатурные замены Signature substitutions		Характерные замены Specific substitutions	
	Нуклеотидные * Nucleotide *	Аминокислотные * Amino acid *	Нуклеотидные * Nucleotide *	Аминокислотные * Amino acid *
ВГЧ6В/GV0 (штамм Z29, «дикий» тип) HHV6B/GV0 (Z29 strain, wild type)	G136505G; C136507C A136522A; A136524A A136568A	Q579Q; G578G V573V; V572V F558F	–	–
ВГЧ6В/GV1a HHV6B/GV1a	G136505C; C136507T A136522G; A136524A A136568A	Q579E; G578E V573A; V572V F558F	C136302T; C136610T	E646E; D544N
ВГЧ6В/GV1b** HHV6B/GV1b**	G136505C; C136507C A136522A; A136524A A136568A	Q579E; G578G V573V; V572V F558F	C136302T; C136610T	E646E; D544N
ВГЧ6В/GV2a (штамм HST) HHV6B/G2a (HST strain)	G136505G; C136507T A136522A; A136524A A136568C	Q579Q; G578E V573V; V572V F558V	C136302T; C136610T T136316A; A136328T G136332A; G136346A C136363T; T136391C C136406A; A136454T T136475G; T136559C C136577A	E646E; D544N M642L; L638I S636S; L632L G626D; N617D G612C; W596R K589Q; K561E G555C
ВГЧ6В/GV2b HHV6B/GV2b	G136505G; C136507T A136522A; A136524G A136568C	Q579Q; G578E V573V; V572V F558V	C136302T; C136610T T136316A; A136328T G136332A; G136346A C136363T; T136391C C136406A; A136454T T136475G; T136559C C136577A	E646E; D544N M642L; L638I S636S; L632L G626D; N617D G612C; W596R K589Q; K561E G555C
ВГЧ6В/GV2** HHV6B/GV2c**	G136505G; C136507T A136522G; A136524A A136568A	Q579Q; G578E V573A; V572V F558F	C136302T; T136316A; A136328T G136332A; G136346A C136363T; T136391C C136406A; A136454T T136475G; T136559C C136577A	E646E; M642L; L638I S636S; L632L G626D; N617D G612C; W596R K589Q; K561E G555C
ВГЧ6В/GV2d** HHV6B/GV2d**	G136505G; C136507C A136522A; A136524A A136568C	Q579Q; G578G V573V; V572V F558V	C136302T; C136610T T136316A; A136328T G136332A; G136346A C136363T; T136391C C136406A; A136454T T136475G; T136559C C136577A	E646E; D544N M642L; L638I S636S; L632L G626D; N617D G612C; W596R K589Q; K561E G555C

Примечание. * — координаты указаны относительно референсных последовательностей NCBI ID AF157706 (для нуклеотидов) и AAD49675 (для аминокислот); ** — количество последовательностей в группе менее или равно 3.

Note. * — coordinates are given relative to reference sequences NCBI ID AF157706 (for nucleotides) and AAD49675 (for amino acids); ** — the number of sequences in the group is less than or equal to 3.

последовательности хивГЧ6А, встраивающиеся в разные хромосомы человека, также относились к разным геновариантам: последовательности, интегрированные в короткое плечо хромосомы 17 — к геноварианту ВГЧ6А/GV2, в длинное плечо хромосомы 18 — к ВГЧ6А/GV3а, в длинное плечо хромосомы 19 — к ВГЧ6А/GV3с, в длинное плечо хромосомы 10 — в ВГЧ6А/GV4 (одна последовательность).

Оценка географической распространенности выделенных нами геновариантов затруднительна вследствие недостаточного разнообразия мест происхождения последовательностей, представленных в банке данных NCBI Nucleotide. На март 2024 г. из 50 отобранных для исследования последовательностей абсолютное большинство было получено из стран Европы и Северной Америки, преимущественно из Германии (19 ед.), Великобритании (7 ед.) и США (6 ед.). Из стран Азии (Японии) получена 1 последовательность, из стран Африки — суммарно 5 последовательностей.

На дендрограмме, представленной на рис. 1, показано, что геновариант ВГЧ6А/GV0 полностью составляли последовательности, происходящие из Уганды, в то время как последовательности из других стран были распределены в пределах других геновариантов. Геновариант ВГЧ6А/GV3а почти полностью был представлен образцами из Германии, а японский изолят относился к геноварианту ВГЧ6А/GV4. Два российских образца хивГЧ6А [1] располагались в кластере геноварианта ВГЧ6А/GV2. В том же кластере локализовались образцы ВГЧ6А из Сербии.

Молекулярно-генетическая характеристика фрагмента U90B(part431) и внутривидовая классификация ВГЧ6В. Нами было выделено 7 геновариантов ВГЧ6В, характеризовавшихся наличием сигнатурных и характерных нуклеотидных и аминокислотных замен (табл. 3). Геноварианты ВГЧ6В/GV1b, ВГЧ6В/GV2с и ВГЧ6В/GV2d на текущий момент представлены только одной нуклеотидной последовательностью каждый.

Геноварианты ВГЧ6В различимы по присутствию нуклеотидных замен в пяти сигнатурных позициях: 136505, 136507, 136522, 136524 и 136568, определяющих аминокислоты в позициях 579, 578, 573, 572 и 558 белка U90В соответственно. Также последовательности фрагмента U90В(part431) содержали значительное количество характерных нуклеотидных замен. Замены С136302Т и С136610Т встречались во всех последовательностях не «дикого» типа, другие 11 характерных замен были обнаружены только в последовательностях геновариантов группы ВГЧ6В/GV2: ВГЧ6В/GV2а, ВГЧ6В/GV2b, ВГЧ6В/GV2с и ВГЧ6В/GV2d.

У части последовательностей были идентифицированы уникальные мутации, большая часть которых детектировалась в последовательностях геноварианта ВГЧ6В/GV2а (G136289А, А136315G, Т136312С, А136524С, G136309Т, С136563Т, А136578G). Несколько мутаций были обнаружены в составе последовательностей геноварианта ВГЧ6В/GV2b (С136304Т, С136364А, С136490Т).

Некоторые из выявленных нуклеотидных замен не вызывали замен аминокислот. В частности, сигнатурная замена А136524G — единственная замена в фрагменте U90В(part431), позволяющая отличить геноварианты ВГЧ6В/GV2а (А136524А) и ВГЧ6В/GV2b (А136524G), — не приводила к замене валина в позиции 572 белка U90. Таким образом, геноварианты ВГЧ6В/GV2а и ВГЧ6В/GV2b имеют идентичный набор аминокислот фрагмента.

На дендрограмме, построенной на основе сравнения нуклеотидных последовательностей фрагмента U90В(part431), выделяются две основные клады: клада геновариантов группы ВГЧ6В/GV0+ВГЧ6В/GV1 (ВГЧ6В/GV0, ВГЧ6В/GV1а, ВГЧ6В/GV1b) и клада геновариантов группы ВГЧ6В/GV2 (GV2а, GV2b, GV2с, GV2d) (рис. 2). В пределах клады последовательности формировали кластеры, соответствующие геновариантам ВГЧ6В/GV0, ВГЧ6В/GV1а, ВГЧ6В/GV2а и ВГЧ6В/GV2b. Бутстреп-поддержка кластеров ВГЧ6В/GV0 и ВГЧ6В/GV1а превышала 90%, а кластеров ВГЧ6В/GV2а и ВГЧ6В/GV2b — 80%. Последовательности геновариантов ВГЧ6В/GV1b, ВГЧ6В/GV2с и ВГЧ6В/GV2d в силу малочисленности кластеры не сформировали.

Минимальное нуклеотидное разнообразие (не более 0,001) было характерно для последовательностей фрагмента в пределах каждого геноварианта, а также при группировке последовательностей геноварианта ВГЧ6В/GV2а с последовательностями других геновариантов группы ВГЧ6В/GV2 (ВГЧ6В/GV2b, ВГЧ6В/GV2с, ВГЧ6В/GV2d) (значения нуклеотидного разнообразия фрагмента U90В(part431) представлены в Приложении 4). Дендрограмма, построенная на основе сравнения значений нуклеотидного разнообразия, подтвердила генетическую близость последовательностей геновариантов ВГЧ6В/GV0 и группы ВГЧ6В/GV1, а также последовательностей геновариантов группы ВГЧ6В/GV2.

Форма персистенции геновариантов ВГЧ6В и их географическая распространенность. Взаимосвязи геноварианта ВГЧ6В и формы персистенции вируса выявить не удалось. В пределах филогенетического кластера каждого геноварианта, за исключением немногочисленного кластера «дикого» типа ВГЧ6В/GV0, находились как вирусы с циркулирующей, так и с хро-

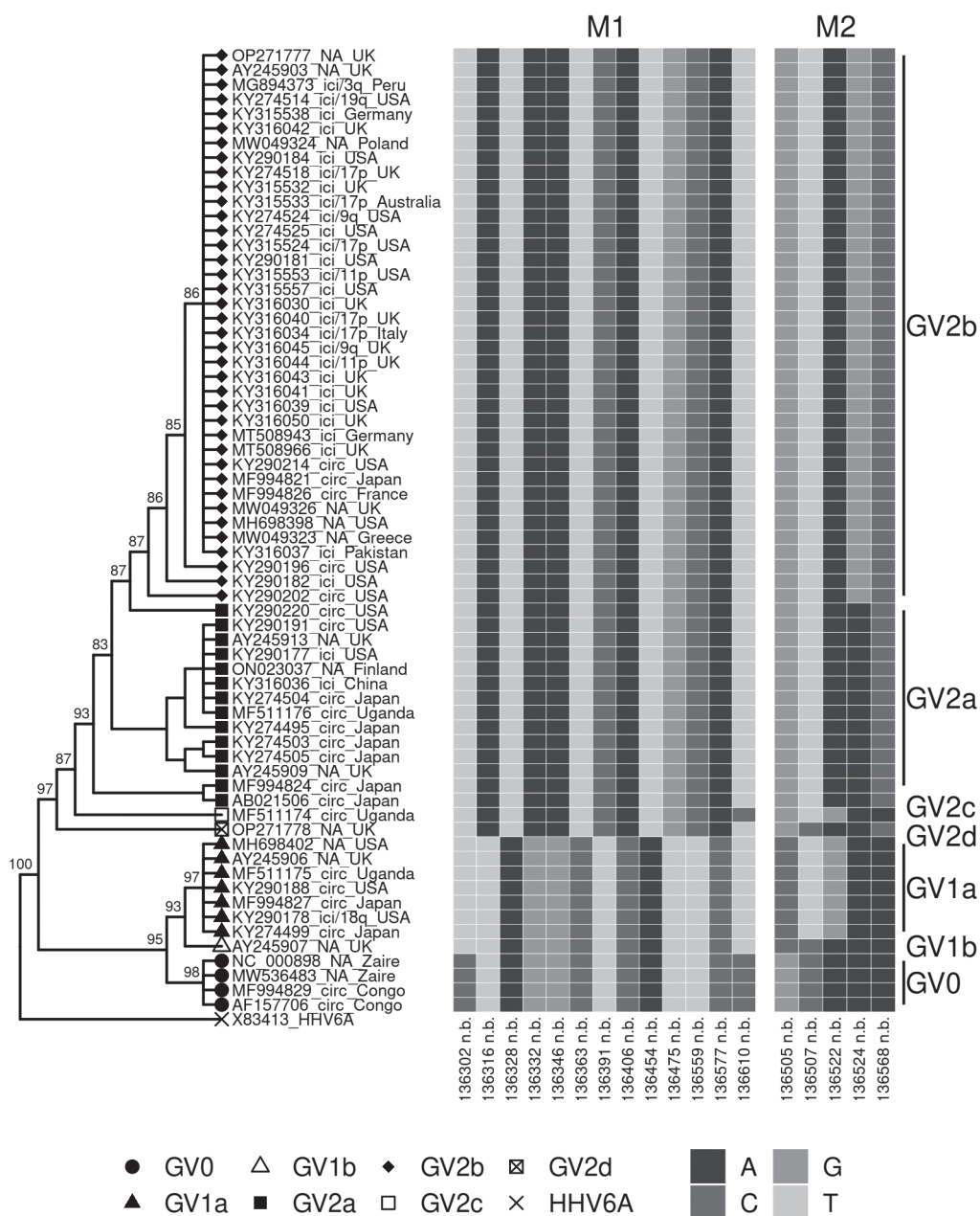


Рисунок 2. Дендрограмма, построенная на основе сравнения нуклеотидных последовательностей фрагмента *U90B(part431)* 207 сиквенсов ВГЧ6В

Figure 2. Dendrogram constructed based on comparison of nucleotide sequences of the *U90B(part431)* fragment of 207 HHV6B sequences

Примечание. Для построения дендрограммы использована модель нуклеотидных замен “F81+G(4)” и метод максимального правдоподобия. На рисунке отображено 66 последовательностей. Наименования сиквенсов указаны как «идентификационный номер_форма (с указанием хромосомы)_страна происхождения изолята». ici — хромосомно-интегрированная форма, circ — циркулирующая форма, NA — данные отсутствуют. Замены: M1 — характерные, M2 — основные сигнатурные. Координаты указаны относительно последовательности референсного генома NCBI ID AF157706.

Note. The dendrogram was constructed using the “F81+G (4)” nucleotide substitution model and the maximum likelihood method. The figure shows 66 sequences. The names of the sequences are indicated as “identification number_form (indicating the chromosome)_country of origin of the isolate”. ici — inherited chromosomally integrated form, circ — circulating form, NA — data not available. Substitutions: M1 — specific, M2 — main signature. The coordinates are indicated relative to the sequence of the reference genome NCBI ID AF157706.

мосомно-интегрированной формами персистенции (рис. 2). Взаимосвязи геноварианта хиВГЧ6В и сайтом интеграции также не было выявлено.

Географическое происхождение изученных последовательностей ВГЧ6В, как и в случае с ВГЧ6А, было ограничено несколькими странами. Из 207 последовательностей, отобранных для анализа, абсолютное большинство было получено из стран Западной Европы и Северной Америки, преимущественно из США (91 ед.), Великобритании (51 ед.) и Германии (20 ед.). Среди стран Азии в происхождении последовательностей доминировала Япония (25 ед.), а последовательности стран Африки были представлены всего 7 ед.

Геновариант ВГЧ6В/GV2b был полностью представлен последовательностями изолятов из стран Восточной Европы и Северной Америки, геноварианты ВГЧ6В/GV1a и ВГЧ6В/GV2a составляли азиатские, европейские и американские последовательности, а «дикий» тип ВГЧ6В/GV0 включал только африканские изоляты ВГЧ6В. Большинство японских изолятов относились к геноварианту ВГЧ6В/GV2a, который соответствует японскому штамму ВГЧ6В HST (рис. 2).

Обсуждение

Несмотря на постоянно растущую доступность полногеномных данных, типирование и внутривидовая классификация многих вирусов до сих пор основаны на анализе нуклеотидной последовательности сравнительно небольших по протяженности фрагментов вирусного генома [16]. Высокое нуклеотидное разнообразие полногеномных последовательностей затрудняет их группировку доступными методами, а поиск ключевых мутаций представляется сложной биоинформатической задачей, требующей значительных вычислительных ресурсов. Подход, основанный на использовании коротких нуклеотидных последовательностей, как для разработки внутривидовой классификации вирусов, так и для их типирования в клинической практике, лишен указанных недостатков.

Предложенная нами внутривидовая классификация ВГЧ6А и ВГЧ6В на основании нуклеотидной последовательности фрагментов *U90A(part206)* и *U90B(part431)* обладает рядом преимуществ. Удобство применения разработанной нами классификации обусловлено тем, что анализируемые фрагменты нарабатываются в ходе ПЦР для определения вида вируса (ВГЧ6А или ВГЧ6В). Длина фрагментов позволяет использовать для расшифровки их последовательностей один из наиболее простых, экономичных и распространенных методов

секвенирования — секвенирование по Сэнгеру. Другое преимущество предложенного нами подхода к внутривидовой классификации ВГЧ6А и ВГЧ6В связано с его выраженной вариабельностью [15], что открывает перспективы практического применения разработанной классификации.

Исследованные нами фрагменты *U90A(part206)* и *U90B(part431)* расположены в одной из наиболее вариабельных частей гена *U90*. Нами показано, что вследствие полиморфизма даже сравнительно небольшие фрагменты 206 и 431 н.о. обеспечивают кластеризацию последовательностей ВГЧ6А и ВГЧ6В на уровне не ниже, а зачастую выше уровня кластеризации, выполненной на основании полных последовательностей крупных генов (*U39*, *U48*, *U90*). При этом за счет небольшой длины в последовательности фрагментов достаточно просто вычленили сигнатурные позиции, нуклеотидный состав которых позволяет однозначно идентифицировать геноварианты ВГЧ6А и ВГЧ6В без применения дополнительных методов филогенетического анализа.

Предложенный нами подход к внутривидовой классификации выделяет по семь геновариантов ВГЧ6А и ВГЧ6В. Разработанная нами классификация поддерживает общепринятое разделение вирусов на штаммы: штамм ВГЧ6А U1102 относится к геноварианту ВГЧ6А/GV0, штаммы ВГЧ6А GS и AJ — к геноварианту ВГЧ6А/GV1, штамм ВГЧ6В Z29 — к геноварианту ВГЧ6В/GV0, а штамм ВГЧ6В HST — к геноварианту ВГЧ6В/GV2a. Некоторые геноварианты ВГЧ6А (ВГЧ6А/GV0, ВГЧ6А/GV3b, ВГЧ6А/GV4) и ВГЧ6В (ВГЧ6В/GV1b, ВГЧ6В/GV2c, ВГЧ6В/GV2d) на текущий момент представлены единичными последовательностями, обладающих уникальными комбинациями нуклеотидов в сигнатурных позициях. В состав одного из таких геновариантов, ВГЧ6А/GV0, входит референсная последовательность вида ВГЧ6А (NCBI ID X83413), что позволяет идентифицировать ВГЧ6А/GV0 как действительный геновариант вируса. Для уточнения местоположения в классификации других малочисленных геновариантов и исключения ошибки секвенирования необходимы дальнейшие исследования с увеличением числа анализируемых последовательностей.

Недостаточное количество расшифрованных геномных последовательностей ВГЧ6А и ВГЧ6В, изолированных в разных регионах мира, на сегодняшний день является фактором, лимитирующим детальную характеристику молекулярно-генетического разнообразия вирусов [17]. Абсолютное большинство (64% последовательностей ВГЧ6А и 78% последовательностей ВГЧ6В) расшифрованных полногеномных сиквенсов, доступных для анализа

в банке данных NCBI Nucleotide весной 2024 г., принадлежат вирусам, изолированным в трех странах мира: Великобритании, Германии и США. Россия в банке данных представлена только двумя полногеномными последовательностями ВГЧ6А [1]. Таким образом, наблюдаемое нами распределение частот встречаемости геновариантов ВГЧ6А и ВГЧ6В может не отражать их истинную распространенность в мире, и активное накопление данных о разнообразии двух вирусов в России и других регионах необходимо для построения адекватных гипотез об особенностях их эволюции, эпидемиологической и клинической значимости. Мы полагаем, что последующие исследования расширят и дополнят предлагаемую нами внутривидовую классификацию ВГЧ6А и ВГЧ6В.

Вместе с тем данными, полученными другими исследователями, достаточно для установления основного различия филогении ВГЧ6А и ВГЧ6В: историческое разделение циркулирующих и хромосомно-интегрированных форм ВГЧ6А уже произошло, и разные формы вируса эволюционируют параллельно, в то время как для ВГЧ6В все еще сохраняется возможность интеграции циркулирующих и реактивации (высвобождения) хромосомно-интегрированных форм, что обуславливает их смешение [12, 17, 27]. Данная особенность филогении вирусов находит отражение в результатах их внутривидовой классификации. Циркулирующие и хромосомно-интегрированные формы ВГЧ6А относятся к разным геновариантам, но разные формы ВГЧ6В смешаны в пределах нескольких геновариантов.

Другой установленной особенностью ВГЧ6А и ВГЧ6В является то, что геномы европейских и североамериканских хромосомно-интегрированных форм обоих вирусов несут следы эффекта бутылочного горлышка либо эффекта основателя [17] — сокращения генетического

разнообразия с последующей экспансией определенного геноварианта в процессе эволюции. Подобные процессы в истории ВГЧ6В, например, могут объяснить наблюдаемые различия нуклеотидного состава фрагмента *U90B(part431)* между геновариантом ВГЧ6В/GV2a, встречающимся преимущественно в Азии, и геновариантом ВГЧ6В/GV2b, распространенным в Европе и Северной Америке. Два геноварианта различаются нуклеотидной заменой в позиции 136524 н.о. (A136524A у ВГЧ6В/GV2a и A136524G у ВГЧ6В/GV2b), не приводящей к замене аминокислоты. Такая мутация (фенотипически не проявляется) не подвергалась действию естественного отбора и могла закрепиться в популяции в случае географической или иной изоляции.

Нами разработана первая в России и одна из первых в мире внутривидовая классификация ВГЧ6А и ВГЧ6В. Классификация геновариантов вирусов, основанная на последовательности фрагментов *U90A(part206)* и *U90B(431)*, поддерживает общепринятое разделение двух вирусов на штаммы и отражает особенности их эволюции. К преимуществам разработанной классификации относятся ее простота, технологическая доступность и возможность внедрения в лабораториях различного уровня технической оснащенности. Результаты работы лягут в основу дальнейшего изучения молекулярно-генетического разнообразия двух вирусов на территории России и других стран, а также установления эпидемиологической и клинической значимости геновариантов ВГЧ6А и ВГЧ6В.

Дополнительная информация

Дополнительные материалы доступны в Приложениях 1–4 по ссылке: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-DAV-17810>.

Список литературы/References

1. Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Гоптарь И.А., Кулешов К.В., Пасхина И.Н., Никифорова А.В., Шипулина О.Ю., маркелов М.Л., Шипулин Г.А., Малеев В.В. Первый случай выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A в Российской Федерации // Инфекционные болезни. 2019. Т. 17, № 3. С. 5–14. [Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K.V., Pashkhina I.N., Shipulina O.Yu., Merkelov M.L., Shipulin G.A., maleev V.V. First laboratory confirmed case of hereditary transmission of chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A in the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2019, vol. 17, no. 3, pp. 5–14. (In Russ.)] doi: 10.20953/1729-9225-2019-3-5-14
2. Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Гоптарь И.А., Кулешов К.В., Никифоров А.В., Матосова С.В., Шипулина О.Ю. Первые данные о распространенности в России хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A/B, передаваемого по наследству // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2019. № 4. С. 43–50. [Domonova E.A., Silvestrova O.Yu., Goptar I.A., Kuleshov K.V., Nikiforova A.V., Matosova S.V., Shipulina O.Yu. First data on the prevalence of inherited chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6A/B in Russia. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2019, no. 4, pp. 43–50. (In Russ.)] doi: 10.18565/epidem.2019.9.4.43-50
3. Лысенкова М.Ю., Мелехина Е.В., Каражас Н.В., Свитич О.А., Веселовский П.А., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е., Косенчук В.В., Музыка А.Д., Горелов А.В., Усенко Д.В., Иванова М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А- и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы // Детские инфекции. 2019. Т. 18, № 1. С. 11–16. [Lysenkova M.Yu.,

- Melekhina E.V., Karazhas N.V., Svitich O.A., Veselovsky P.A., Rybalkina T.N., Boshyan R.E., Kosenchuk V.V., Muzyka A.D., Gorelov A.V., Usenko D.V., Ivanova M.Yu. The clinical and epidemiological features of HHV-6A and HHV-6B infections in children of Moscow. *Detskie infektsii = Children Infections*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 11–16. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-1-11-16
4. Мелехина Е.В., Домонова Э.А., Гоптарь И.А., Шипулина О.Ю., Горелов А.В. Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6В (Human betaherpesvirus 6В) // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14, № 1. С. 33–40. [Melekhina E.V., Domonova E.A., Goptar I.A., Shipulina O.Yu., Gorelov A.V. First verified case of hereditary transmission of chromosomally integrated Human betaherpesvirus 6B. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 33–40. (In Russ.)] doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-33-40
 5. Никольский М.А., Ведерников В.Е., Вязовая А.А., Домонова Э.А., Лисок А.В., Лиознов Д.А. Аprobация и доклинические испытания отечественного набора реагентов для видовой дифференциации вирусов герпеса человека 6А и 6В // Клиническая лабораторная диагностика. 2023. Т. 68, № 4. С. 224–231. [Nikolskiy M.A., Vedernikov V.E., Vyazovaya A.A., Domonova E.A., Lisok A.V., Lioznov D.A. Approbation and preclinical trials of Russian reagents set for species differentiation of human herpes viruses 6A and 6B. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2023, vol. 68, no. 4, pp. 224–231. (In Russ.)] doi: 10.51620/0869-2084-2023-68-4-224-231
 6. Никольский М.А., Вязовая А.А., Ведерников В.Е., Нарвская О.В., Лиознов Д.А., Смирнова Н.Н., Полунина А.В., Бурмистрова А.Г., Золотова М.А. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания // Педиатрия. 2019. Т. 98, № 1. С. 53–56. [Nikolsky M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.E., Narvskaya O.V., Lioznov D.A., Smirnova N.N., Polunina A.V., Burmistrova A.G., Zolotova M.A. Molecular and biological characteristics of human herpes virus type 6 in patients with different variants of the disease course. *Pediatrics = Pediatrics*, 2019, vol. 98, no. 1, pp. 53–56. (In Russ.)] doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56
 7. Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А. Сравнительная характеристика бета-герпесвирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 3. С. 5–18. [Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A. Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 5–18. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-5-18
 8. Попкова М.И., Уткин О.В., Соболева Е.А., Сахарнов Н.А., Брызгалова Д.А., Сенатская А.О., Кулова Е.А. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1057–1066. [Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A., Sakharnov N.A., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Kulova E.A. Methodological basics for differential detection of EBV1/EBV2 and HHV6A/HHV6B. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 6, pp. 1057–1066. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MBF-1661
 9. Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R., Clark D.A., Dewhurst S., DiLuca D., Flamand L., Frenkel N., Gallo R., Gompels U.A., Hollsberg P., Jacobson S., Luppi M., Lusso P., Malnati M., Medveczky P., Mori Y., Pellet P.E., Pritchett J.C., Yamanishi K., Yoshikawa T. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch. Virol.*, 2014, vol. 159, no. 5, pp. 863–870. doi: 10.1007/s00705-013-1902-5
 10. Achour A., Malet I., Le Gal F., Dehée A., Gautheret-Dejean A., Bonnafous P., Agut H. Variability of gB and gH genes of human herpesvirus-6 among clinical specimens. *J. Med. Virol.*, 2008, vol. 80, no. 7, pp. 1211–1221. doi: 10.1002/jmv.21205
 11. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2015, vol. 28, no. 2, pp. 313–335. doi: 10.1128/CMR.00122-14
 12. Aswad A., Aimola G., Wight D., Roychoudhury P., Zimmermann C., Hill J., Lassner D., Xie H., Huang M.-L., Parrish N.F., Schultheiss H.-P., Venturini C., Lager S., Smith G.C.S., Charnock-Jones D.S., Breuer J., Greninger A.L., Kaufert B.B. Evolutionary History of Endogenous Human Herpesvirus 6 Reflects Human Migration out of Africa. *Mol. Biol. Evol.*, 2021, vol. 38, no. 1, pp. 96–107. doi: 10.1093/molbev/msaa190
 13. Bartolini L., Theodore W.H., Jacobson S., Gaillard W.D. Infection with HHV-6 and its role in epilepsy. *Epilepsy Res.*, 2019, vol. 153, pp. 34–39. doi: 10.1016/j.eplesyres.2019.03.016
 14. Collin V., Flamand L. HHV-6A/B Integration and the Pathogenesis Associated with the Reactivation of Chromosomally Integrated HHV-6A/B. *Viruses*, 2017, vol. 9, no. 7: 160. doi: 10.3390/v9070160
 15. Dominguez G., Dambaugh T.R., Stamey F.R., Dewhurst S., Inoue N., Pellett P.E. Human herpesvirus 6B genome sequence: coding content and comparison with human herpesvirus 6A. *J. Virol.*, 1999, vol. 73, no. 10, pp. 8040–8052. doi: 10.1128/JVI.73.10.8040-8052.1999
 16. Esneau C., Duff A.C., Bartlett N.W. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 1: 141. doi: 10.3390/v14010141
 17. Forni D., Cagliani R., Clerici M., Pozzoli U., Sironi M. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evol.*, 2020, vol. 6, no. 1: veaa035. doi: 10.1093/ve/veaa035
 18. Hattori F., Kawamura Y., Kozawa K., Miura H., Miyake M., Yoshikawa A., Ihira M., Yoshikawa T. Clinical Characteristics of Primary HHV-6B Infection in Children Visiting the Emergency Room. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2019, vol. 38, no. 10, pp. 248–253. doi: 10.1097/INF.0000000000002379
 19. Isegawa Y., Mukai T., Nakano K., Kagawa M., Chen J., Mori Y., Sunagawa T., Kawanishi K., Sashihara J., Hata A., Zou P., Kosuge H., Yamanishi K. Comparison of the complete DNA sequences of human herpesvirus 6 variants A and B. *J. Virol.*, 1999, vol. 73, no. 10, pp. 8053–8063. doi: 10.1128/JVI.73.10.8053-8063.1999
 20. Kim T.Y., Park M.S., Yun S.A., Kang M., Kim D.R., Shin A., Kim H.-Y., Jang M.-A., Jang J.-H., Kwon M.-J., Huh H.J., Kim Y.-J., Lee N.Y. Performance evaluation of the SMG HHV-6 Q Real-Time PCR Kit for quantitative detection and differentiation of human herpesvirus 6A and 6B. *Microbiol. Spectr.*, 2024, vol. 12, no. 4: e04249-23. doi: 10.1128/spectrum.04249-23
 21. Kusakin A.V., Goleva O.V., Danilov L.G., Krylov A.V., Tsay V.V., Kalinin R.S., Tian N.S., Eismont Y.A., Mukomolova A.L., Chukhlov A.B., Komissarov A.S., Glotov O.S. The Telomeric Repeats of HHV-6A Do Not Determine the Chromosome into Which the Virus Is Integrated. *Genes*, 2023, vol. 14, no. 2: 521. doi: 10.3390/genes14020521

22. Readhead B., Haure-Mirande J.V., Funk C.C., Richards M.A., Shannon P., Haroutunian V., Sano M., Liang W.S., Beckmann N.D., Price N.D., Reiman E.M., Schadt E.E., Ehrlich M.E., Gandy S., Dudley J.T. Multiscale analysis of three independent Alzheimer's cohorts reveals disruption of molecular, genetic, and clinical networks by Human herpesvirus. *Neuron*, 2018, vol. 99, no. 1, pp. 64–82e7. doi: 10.1016/j.neuron.2018.05.023
23. Reddy S., Manna P. Quantitative detection and differentiation of human herpesvirus 6 subtypes in bone marrow transplant patients by using a single real-time polymerase chain reaction assay. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2005, vol. 11, no. 7, pp. 530–541. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.04.010
24. Stanton R., Wilkinson G.W.G., Fox J.D. Analysis of human herpesvirus-6 IE1 sequence variation in clinical samples. *J. Med. Virol.*, 2003, vol. 71, no. 4, pp. 578–584. doi: 10.1002/jmv.10508
25. Tweedy J., Spyrou M.A., Donaldson C.D., Depledge D., Breuer J., Gompels U.A. Complete Genome Sequence of the Human Herpesvirus 6A Strain AJ from Africa Resembles Strain GS from North America. *Genome Announc.*, 2015, vol. 3, no. 1: e01498-14. doi: 10.1128/genomeA.01498-14
26. Tweedy J., Spyrou M.A., Pearson M., Lassner D., Kuhl U., Gompels U.A. Complete Genome Sequence of Germline Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6A and Analyses Integration Sites Define a New Human Endogenous Virus with Potential to Reactivate as an Emerging Infection. *Viruses*, 2016, vol. 8, no. 1: 19. doi: 10.3390/v8010019
27. Wood M.L., Veal C.D., Neumann R., Suárez N.M., Nichols J., Parker A.J., Martin D., Romanie S.P.R., Codd V., Samani N.J., Voors A.A., Tomaszewski M., Flamand L., Davison A.J., Royle N.J. Variation in human herpesvirus 6B telomeric integration, excision, and transmission between tissues and individuals. *Elife*, 2021, vol. 10: e70452. doi: 10.7554/eLife.70452
28. Yavarian J., Shatizadeh Malekshahi S., Yavarian R., Yazdani S., Janani L., Shafiei Jandaghi N.Z., Kiani S.J., Ahamadkhanha H. Type specific Real time PCR for detection of human herpes virus 6 in schizophrenia and bipolar patients: a case control study. *BMC Psychiatry*, 2015, vol. 15: 296. doi: 10.1186/s12888-015-0662-z

Авторы:

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;

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;

Хрулев А.Е., д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия;

Зайцева Н.Н., д.м.н., директор ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия.

Authors:

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;

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;

Khrulev A.E., DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Zaytseva N.N., DSc (Medicine), Director of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation.