

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ САНКТ- ПЕТЕРБУРГА

Иголкина А. А. ¹,

Кусакин А. В. ¹,

Маркин И. В. ¹,

Голева О. В. ¹,

Чухловин А. Б. ²,

Базиян Е. В. ¹,

Эйсмонт Ю. А. ¹,

Рогозина Н. В. ^{1,3},

Васильев В. В. ^{1,4},

Глотов О. С. ^{1,5}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медикобиологического агентства, Санкт-Петербург, Россия.

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия.

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

⁵ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия.

**DISTRIBUTION OF CYTOMEGALOVIRUS GENOTYPES
CIRCULATING AMONG NEWBORN CHILDREN OF ST. PETERSBURG**

Igolkina A. A.^a,
Kusakin A. V.^a,
Markin I. V.^a,
Goleva O. V.^a,
Chukhlov A. B.^b,
Baziiian E. V.^a,
Eismont Yu. A.^a,
Rogozina N. V.^{a, c},
Vasilev V. V.^{a, d},
Glotov O. S.^{a, e}

^a FGBU «Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases», Saint-Petersburg, Russia.

^b Pavlov University, Saint-Petersburg, Russia.

^c Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia.

^d North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia.

^e The D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint-Petersburg, Russia.

Резюме

Целью данного исследования было провести генотипирование трех наиболее полиморфных участков генома цитомегаловируса (ЦМВ): UL55 (gB), UL73 (gN), UL75 (gH) у новорожденных детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ), для определения распределения генотипов, циркулирующих в настоящей когорте пациентов на территории Санкт-Петербурга и сравнения этих генотипов с генотипами цитомегаловируса циркулирующего в мире и Российской Федерации. Исследование было выполнено на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России. В исследование были включены 61 образец ДНК, выделенной из крови, слюны, мочи от 26 младенцев с клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ. Применялись молекулярно-генетические методы - выделение ДНК вируса из образцов, затем качественное выявление ДНК ЦМВ в исследуемых образцах путем амплификации специфического фрагмента ДНК вируса методом ПЦР с детекцией продуктов амплификации в реальном времени, подготовка библиотек для секвенирования с обогащением библиотек за счет гибридизации с мечеными олигонуклеотидами. Полученные данные секвенирования были обработаны биоинформатическими методами. По результатам исследования отмечено, что полученные результаты секвенирования ДНК ЦМВ из различных образцов биоматериала неоднородны. Так, в образцах мочи и слюны генотипы с удовлетворительным покрытием (по данным секвенирования) всех трех исследуемых регионов были получены чаще, по сравнению с периферической кровью. При анализе распределения генотипов региона UL55 преобладал генотип gB7, который был определен у 50% новорожденных пациентов. Анализ полученных данных секвенирования региона UL73 позволил выявить доминантный генотип gN4с (37,5%). По результатам секвенирования региона UL75 ЦМВ, кодирующего гликопротеин Н, генотипы gH1 и gH2 распределились одинаково по 50%. При сравнении

полученных генотипов в настоящем исследовании с похожими исследованиями в мире и России выявлены различия в нуклеотидной последовательности определяемых регионов цитомегаловируса. Филогенетический анализ ЦМВ позволил проиллюстрировать неоднородность распределения генных вариантов ЦМВ среди новорожденных детей Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: Цитомегаловирус, инфекция, врожденная, секвенирование ДНК, UL 55, UL73, UL75, распределение генотипов.

Abstract

The aim of the present study was to perform genotyping of the three most polymorphic regions in the cytomegalovirus (CMV) genome, i.e., UL55 (gB), UL73 (gN), UL75 (gH) in newborns with congenital cytomegalovirus infection (CMVI), to determine distribution of genotypes circulating in the current cohort of patients in St. Petersburg and to compare them with those of CMV circulating in the Russian Federation and worldwide. The study was performed at the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases at the Federal Medical Biological Agency. The study included 61 blood, saliva, urine DNA samples isolated from 26 infants with clinical manifestations of congenital CMV. Molecular genetic methods were used as follows: DNA isolation from biological samples; qualitative detection of CMV DNA by amplification of specific viral DNA fragment using real-time PCR detection of amplicons, preparation of sequencing libraries enriched by hybridization with labeled oligonucleotides. The obtained results of DNA sequencing were processed using bioinformatics methods. According to the results of our study, it was shown that the sequencing of viral DNA segments from various biological samples has yielded different results on CMV genetic polymorphisms. For instance, the genotypes of all three studied regions with satisfactory coverage (according to sequencing data) were obtained more often in urine and saliva than in peripheral blood samples. When analyzing the distribution of genotypes in the UL55 region, the genotype gB7 prevailed being determined in 50% of newborn patients. Analysis of the obtained UL73 region sequencing data allowed to identify the dominant gN4c genotype (37.5%). According to the sequencing results for UL75 region of CMV encoding glycoprotein H, the genotypes gH1 and gH2 showed equal distribution (by 50%). When comparing the genotypes observed in this study with those obtained in Russia and worldwide, some differences in the nucleotide sequence were revealed for the specified regions of CMV genome. Phylogenetic analysis of CMV made it possible to illustrate heterogeneity of gene variant distribution among newborn children in St. Petersburg.

Keywords: Cytomegalovirus, infection, congenital, DNA sequencing, UL 55, UL73, UL75, genotype distribution.

1 Введение

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) является основной причиной врожденных инфекций во всем мире [1]. Глобальная распространенность цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) среди всего населения мира составляет 78-88%, среди беременных женщин данный показатель колеблется от 83-89% [2]. Среди специалистов здравоохранения распространено заблуждение, что наличие у матери Ig G к ЦМВ практически исключает риск последствий, связанных с этой инфекцией [3,4]. Однако, показатель обнаружения ДНК ЦМВ у беременных женщин хотя бы один раз в любом биоматериале и на любом сроке беременности по данным метанализа составляет до 21,5% [5]. Несмотря на то, что клиническое и прогностическое значение наличия ДНК ЦМВ в различных биологических жидкостях неодинаково, вероятность вертикальной передачи вируса от матери плоду сохраняется ввиду повторного заражения беременной женщины новым штаммом или реактивацией вируса [6]. Существующий ранее у матери иммунитет к ЦМВ не обеспечивает полной защиты от внутриутробного заражения младенцев ЦМВИ [7].

Приблизительно 10% инфицированных ЦМВ внутриутробно новорожденных имеют при рождении симптомы, связанные с поражением ЦНС (энцефалит, гидроцефалия, микроцефалия), поражением глаз (хориоретинит, атрофия зрительного нерва), слуха (нейросенсорная тугоухость). У 15% новорожденных, инфицированных внутриутробно, в отсутствие явных симптомов при рождении, в последующие годы могут развиваться отсроченные проявления заболевания, связанного с ЦМВ [8,9]. Не исключено, что развитие врожденной ЦМВИ и тяжелых пороков, сопряженных с инфекцией, наблюдаемых при рождении, связано с особенностями генотипов ЦМВ. В настоящее время в мире проводятся исследования, направленные на поиск корреляционных связей между генотипами ЦМВ и клиническим течением инфекции. Тем не менее, данные

связи пока выявлены только в отношении фармакорезистентности вируса к
лечебным препаратам [10].

ЦМВ по таксономии вирусов международного комитета (ICTV) относится к виду *Human herpesvirus 5*, отряд *Herpesvirales*, семейство *Herpesviridae*, подсемейство *Betaherpesvirinae*, род *Cytomegalovirus* [11]. Геном представлен двуцепочечной молекулой ДНК, длина которой составляет 220-240 т.п.о. [12,13]. ЦМВ обладает самым высоким уровнем генетической изменчивости среди герпесвирусов человека, в свою очередь это приводит к рекомбинациям вируса, в результате чего у иммунокомпрометированных лиц может наблюдаться суперинфекция. Наиболее полиморфными являются гены, кодирующие гликопротеины оболочки вируса: UL55 (gB), UL73 (gN) и UL75 (gH) [14].

В настоящее время в мире не разработана эффективная вакцина против ЦМВИ, а несовершенство стратегии профилактики врожденной ЦМВИ в нормативных документах Российской Федерации способствуют снижению настороженности медицинского персонала в отношении этой инфекции. Необходимо более полное изучение ЦМВ, в том числе генотипирование вируса в клинических образцах от пациентов с ЦМВИ.

Интерес к определению генотипов ЦМВ возник из-за широкого спектра проявлений заболевания в группах иммунокомпрометированных пациентов, в том числе новорожденных детей, а также недостаточных данных о том, какие генотипы ЦМВ циркулируют на территории России. В данном исследовании авторы проводили генотипирование трех наиболее полиморфных участков генома ЦМВ: UL55 (gB), UL73 (gN), UL75 (gH) у новорожденных детей с врожденной ЦМВИ, с целью определения распределения генотипов, циркулирующих в настоящей когорте пациентов на территории Санкт-Петербурга и сравнения с генотипами ЦМВ циркулирующего в мире и Российской Федерации.

2 Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, объектом исследования являлись дети с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Критерием включения пациентов в исследование было наличие антенатального заражения ЦМВ, а именно обнаружение ДНК ЦМВ в любом биологическом материале (мазок со слизистой оболочки ротоглотки/слюна, кровь, моча, и/или спинномозговая жидкость), взятом в первые 3 недели жизни ребенка. Критериями невключения в исследование были возраст старше 28 дней и наличие ВИЧ-инфекции у матерей новорожденных. Для выполнения настоящего исследования проведен отбор 17 проб крови, 29 проб слюны, 15 проб мочи, переданных на хранение в биобанк Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, от 26 младенцев с клиническими проявлениями врожденной ЦМВИ. Все дети родились на территории Санкт-Петербурга, а их матери не выезжали за пределы Северо-Запада в течение 9 месяцев до родов. Выделение ДНК вируса из отобранных образцов проводился набором реагентов «SileksMagNA» (Россия) согласно инструкции. Качественное выявление ДНК ЦМВ в исследуемых образцах выполнялось путем амплификации специфического фрагмента ДНК вируса методом ПЦР с детекцией продуктов амплификации в реальном времени с помощью набора «АмплиСенс CMV-FL» (Россия), согласно инструкции. Подготовка библиотек для секвенирования проводилась набором SeqCap EZ HyperCap Workflow (Roche, USA) по инструкции производителя. Обогащение библиотек осуществлялось за счет гибридизации с мечеными олигонуклеотидами, таргетной NGS панелью зондов, включающих необходимые регионы вируса. Координаты целевых участков генома ЦМВ приведены в табл. 1.

Секвенирование осуществлялось на платформе DNBSeg G50 (MGI Tech, Китай) путем парно-концевых чтений (2x100bp) согласно инструкции

производителя, с последующей биоинформатической обработкой полученных данных секвенирования.

Контроль качества прочтений был выполнен с помощью программы FastQC (v0.11.9). Удаление адаптеров и фильтрация были сделаны с применением программы Trimmomatic (v0.39) с последующим повторным контролем качества. Для сборки генов UL55, UL73 и UL75 авторы картировали риды на эталонный геном ЦМВ, полученный из базы данных NCBI RefSeq (NCBI accession ID: NC_006273.2). Картирование проводилось с помощью программы Bowtie2 (v 1.3.1), а последующая обработка полученных файлов осуществлялась с использованием пакета программ SAMtools (v1.7). Образцы с покрытием в изучаемых генах ниже 20 в последующей работе не использовались. Далее авторы извлекли консенсусные последовательности полученных сборок для каждого из изучаемых образцов. Информацию о последовательностях генов разных генотипов была взята из работ авторов, ранее изучавшие целевые регионы ЦМВ [15,16] (Таблица 2).

Для определения генотипов в изучаемых образцах проводились попарные выравнивания консенсусных последовательностей на эталонные последовательности генотипов с помощью инструмента BLASTN (v2.13.0+) с параметром “-outfmt 6”. Генотип определялся наибольшим совпадением последовательностей.

Неукорененное филогенетическое дерево было построено с помощью программы IQ-TREE v.2.2.0.3. Для визуализации дерева использовали веб-сервис iTOL. Список NCBI ID последовательностей с генами UL55 (gB) и UL73 (gN) представлен в приложении 1.

3 Результаты и обсуждение

В данном исследовании было проведено секвенирование регионов UL55, UL73, UL75 гликопротеинов B, N, H ЦМВ, выделенного у 26 новорожденных детей с симптомами ЦМВИ, диагностированными в первые 3 недели жизни.

При генотипировании ЦМВ, выделенного из 61 образца от 26 новорожденных детей, генотипы вируса удалось идентифицировать в 29 образцах от 16 пациентов (Таблица 3). У 4 новорожденных пациентов было проведено генотипирование нескольких образцов биоматериала (крови, слюны, мочи) в течение периода выделения вируса. Различий в генотипах ЦМВ в разных видах биоматериала и разных временных точках от одних и тех же пациентов выявлено не было.

При сравнении полученных результатов секвенирования выбранных участков генома ЦМВ: UL55 (gB), UL 73 (gN), UL75 (gH) в различном биоматериале было обнаружено, что генотипы всех трех целевых сегментов ДНК в образцах мочи были получены в 4,3 раза чаще по сравнению с кровью (Табл. 4). Данное наблюдение поможет в дальнейшем в расширении выборки и выборе биоматериала с целью получения полных результатов секвенирования.

Результаты исследования Му Н. и соавт. также подтверждает, что исследование образцов мочи более эффективно для определения ДНК ЦМВ, чем проб крови [17]. Вероятно, это связано с тем, что концентрация вируса в крови в период исследования была меньше, чем в образцах слюны и мочи.

При анализе результатов секвенирования региона UL55 в данном исследовании выявлены генотипы gB7, gB4, gB3, gB2 с преобладанием генотипа gB7, который был определен у 50% новорожденных пациентов. Дальнейший анализ секвенирования региона UL73 определил следующие генотипы у новорожденных детей с подтвержденной инфекцией ЦМВ в Санкт-Петербурге: gN4c (37,5%), gN2 и gN3a (по 18,75%), gN3b и gN4b (по 6%). Отличительной особенностью данной работы было определение генотипов UL75, которое в России у новорожденных детей проводилось впервые. По результатам секвенирования участка ЦМВ, кодирующего гликопротеин Н, генотипы gH1 и gH2 распределились одинаково (по 50%).

Выбранные участки генома ЦМВ изучались другими исследователями в группах детей с врожденной и постнатальной ЦМВИ и в группе взрослых реципиентов трансплантатов солидных органов.

Наиболее изученным в мире полиморфным геном ЦМВ был UL55, который кодирует оболочечный гликопротеин В, участвующий в слиянии с клетками хозяина при взаимодействии с их мембранами. В качестве клеточных рецепторов гликопротеина В ЦМВ показано участие рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFR α) и интегринов [18]. При изучении распространенности генотипов ЦМВ в мире (по данным позже 2017 г.) было выявлено, что в Китае, США, Индии, Иране, Финляндии преобладающим генотипом был gB1 [19–27] (Табл. 5). Однако, по другим работам, распределение генотипов ЦМВ в США и Китае сформировалось следующим образом: gB2, gB3, gB4 [20,21,23]. В другом исследовании китайской популяции присутствовали все ожидаемые генотипы, кроме gB2 [22]. Изучение гликопротеина В среди младенцев из Китая демонстрирует отличия в его распределении. Анализ последовательности gB выявил два генетических подтипа: наиболее распространенный gB3 (51,65%), за которым следует gB1 (48,35%) [17]. В Иране распределение генотипов гликопротеина В сходно с распределением генотипов ЦМВ в США и Китае [27]. Среди новорожденных детей в Хельсинки (Финляндия) распределение генотипов ЦМВ отличалось от популяций Востока и было следующим: gB1 (51 %), за ним следовали gB3 (24 %), gB2 (19 %) и gB4 (5%) [25].

В Российской Федерации генотипирование региона UL55 ЦМВ проводилось ранее только в Нижнем Новгороде среди детей с постнатальной ЦМВИ, а также среди пациентов после трансплантации органов (Табл. 6). При генотипировании ДНК вируса, выделенного от реципиентов после трансплантации печени и почек в 2022-2023 годах, генотипы гликопротеина В распределились следующим образом: gB2, gB1, gB3, gB4, при этом

доминировал генотип gB2 (57%) [16,28]. Среди детей Нижнего Новгорода с различными заболеваниями ЦНС, органов дыхания, кроветворения, пищеварения при секвенирования фрагментов гена gB в 2017 году было выявлено только 2 генотипа ЦМВ: gB1 и gB3, тогда как в 2021 году количество генотипов ЦМВ, выявленных у детей, увеличилось до 5: gB1, gB2, gB3, gB4, gB5; преобладали генотипы gB1 (43,7 %) и gB2 (37,5 %) [29,30].

Ранее проведенные отечественные исследования показывают различия в соотношении генотипов ЦМВ между группами пациентов с ЦМВИ: детьми и реципиентами после трансплантации солидных органов. Это указывает на то, что инфицирование различных когорт пациентов возможно ЦМВ различных генотипов.

При анализе наших результатов секвенирования региона UL55 выявлены генотипы gB7, gB4, gB3, gB2. Генотип gB7 определен в 50% случаев. Эти результаты отличаются от ранее опубликованных данных о секвенировании линий ЦМВ, циркулирующих в центральной России (Табл.6).

Кодирующая последовательность гликопротеина N заметно варьирует в разных штаммах ЦМВ и имеет несколько функций в комплексе с гликопротеином gM при инфицировании клеток-мишеней. Во-первых, взаимодействуя с протеогликанами гепарансульфата на поверхности клетки, он опосредует прикрепление вируса к клеткам-хозяевам. Во-вторых, гликопротеин N участвует в репликации вируса внутри клеток [18].

Глобальное распределение генотипов участка UL73 генома ЦМВ в мире сложно оценить из-за недостаточности данных. Тем не менее, в Шанхае при исследовании ЦМВ, выделенного у новорожденных детей, генотип gN1 (42,9%) был наиболее распространенным генотипом, за ним следовали gN3a (21,4%), gN3b (10,7%), gN4a (10,7%), gN4b (7,1%), gN4c (3,6%) и gN2 (3,6%) [26]. Наиболее доминантный генотип в европейском исследовании был идентичен китайскому - gN1 (29 %), однако при дальнейшем распределении

регистрировались следующие генотипы - gN4c (25 %), gN3b (21 %), gN4a (13 %) [25].

В Российской Федерации при секвенировании гена UL73 ЦМВ в группе реципиентов после пересадки солидных органов и группе детей генотипы гликопротеина N отличались. Кроме того, с течением времени регистрировались разные генотипы в группах пациентов, перенесших трансплантацию почек и печени. Так в 2017 году доминирующими генотипами UL73 были gN4a, gN4b и gN3a, в 2022 году — gN4c (38,4%), gN4a (23%) и gN1 (23%), а в 2023 при секвенировании участка было обнаружено уже 5 вариантов: gN4c, gN4a, gN4b, gN1, gN3b [16,28,29] (Таблица 7).

В группе детей из Нижнего Новгорода соотношение генотипов ЦМВ региона UL73 отличается от генотипов ЦМВ в группе реципиентов трансплантатов: gN4a, gN3b, gN1, gN4c с доминированием генотипа gN4a (46,6 %). Дополнительно была выявлена микст- инфекция, с определением двух и трех gN генотипов: gN3b и gN4a; gN1 и gN4a; gN1, gN4a и gN3b [28].

При секвенировании фрагмента региона UL73 у новорожденных детей с подтвержденной врожденной ЦМВИ в Санкт-Петербурге были выявлены следующие генотипы: gN4c (37,5%), gN2 и gN3a (18,75%), отличающиеся от выявленных генотипов в Нижнем Новгороде у детей с приобретенной ЦМВИ.

Гликопротеин N цитомегаловируса кодируется регионом UL75 и входит в комплекс, образуя тример «gH/gL/gO». Доказано, что клеточным рецептором этого комплекса является рецептор тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFR α) [18]. В европейском исследовании при изучении генотипов ЦМВ в группах детей с врожденной и приобретенной ЦМВИ распределение генотипов гликопротеина N было сходным в обеих группах пациентов. У новорожденных детей с ЦМВИ генотип gN1 выявлен в 65,9% случаев, а gN2 — в 56,1%. Среди детей с постнатальной ЦМВИ генотип gN1 выявлен в 55,8%, а генотип gN2 в 65,5% случаев. [31]. При генотипировании гликопротеина N

исследовательской группой Puhakka у детей в 2020 году, генотипы gH1, и gH2 были распределены поровну [25].

В Российской Федерации генотипирование региона UL75 у новорожденных детей с клиническими проявлениями ЦМВИ проводилось впервые. В настоящем исследовании, по результатам секвенирования участка ЦМВ, кодирующего гликопротеина Н, генотипы gH1 и gH2 распределились одинаково – по 50%.

Для выявления внутривидового эволюционного взаимоотношения вируса был проведен филогенетический анализ с последующим построением неукоренённого филогенетического дерева по регионам UL55 и UL73. ЦМВ, выделенный у новорожденных детей Санкт-Петербурга, иллюстрирует генетическую неоднородность вируса (Рис. 1).

4 Заключение

Генотипирование трех участков генома ЦМВ: UL55 (gB), UL73 (gN), UL75 (gH) у новорожденных детей с врожденной ЦМВИ в Санкт-Петербурге проводилось впервые. Авторами отмечены особенности полученных результатов секвенирования ДНК ЦМВ из различных образцов биоматериала. Так, в образцах мочи и слюны генотипы с удовлетворительным покрытием (по данным секвенирования) всех трех исследуемых регионов были получены чаще, по сравнению с периферической кровью. При сравнении распределения генотипов ЦМВ в России (по данным литературы и нашим результатам), выявлены существенные различия. В Нижнем Новгороде преобладающими генотипами гликопротеина В ЦМВ в группе взрослых и детей реципиентов солидных органов были gB2 и gB1. У детей с врожденной инфекцией в Санкт-Петербурге с наибольшей частотой регистрировался генотип gB7. Генотипы гликопротеина N имеют отличия в двух географических территориях – Нижнем Новгороде и Санкт-Петербурге. В Северо-Западном регионе преобладал генотип gN4с, тогда как в Центральной России среди детей чаще определялся генотип gN4а, а в когорте реципиентов, согласно недавним

публикациям, генотип gN4с. При сравнении генотипов гликопротеина Н у новорожденных детей Санкт-Петербурга с результатами генотипирования данного региона ЦМВ в мире, выявлено, что оба генотипа вируса встречаются с одинаковой частотой. Филогенетический анализ ЦМВ позволил проиллюстрировать генетическую неоднородность распределения среди новорожденных детей Санкт-Петербурга.

Полученные результаты могут свидетельствовать о различных генетических детерминантах ЦМВ, которые способствуют поражению различных групп пациентов. Для подтверждения данной гипотезы необходимо расширение выборки детей с врожденной ЦМВИ, а также включение в исследование новых когорт пациентов из других регионов.

Приложение 1. Список NCBI ID последовательностей с генами UL55 (gB) и UL73 (gN).

Supliment 1. NCBI ID sequence of UL55 (gB) and UL73 (gN) genes.

UL55 (gB)	UL73 (gN)
M60929, MK157436, GQ466044, KP260506, MK157870, AY446894, KF021605, M60924, M60926, FJ616285, GQ121041, MK157467, KJ778195, M60931, MK213797, GQ221975, FJ527563, BK000394, X17403, X04606, KP260503, M85228, KP260504, GU365825, KP260505, M60934, M60933, KY490076, JX965942, JX965943, KR992904, KR992914, MK157446, U88697, KR534211, GQ396663, JX512199, KT726944, KY490086, KT726952, MF871618, KY490065, KR534209, KX544831, KY123649, KT726942.	KT987979, GU583631, KY490073, AF390796, AF390799, AF309974, AF309969, GU441773, EU377516, EU686453, GU585459, GU376723, AF224677, AF309995, GU647095, KR992965, MH036940, KR992953, EU686456, EU686440, GU376724, AF310006, AF309994, AF309993, GU376721, KR992982, AF309988, AF390777, KJ361964, AF309987, GU583637, KR992957, AF390785, AF309980, GU376726, AF309985, AF309975, GU376725, AY327013, EU686430, GU376720, AF390802, KX544840.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Координаты участков ЦМВ комплиментарные зондам для обогащения библиотеки

Table 1. Coordinates of CMV regions complementary to probes for library enrichment

Вирус Virus	Штамм Strain	Целевой фрагмент Target gene	GenBank	Начало участка Start	Конец участка End	Длина Length
<i>Cytomegalovirus</i> (DNA)	AD169, Toledo, Towne	UL55 (gB) Nterm	GU937742	84115	84485	370
	AD169, Toledo, Towne	UL55 (gB) CLZ	GU937742	82972	83179	207
	AD169	UL73 (gN)	GU937742	106612	107104	492
	Toledo	UL75 (gH)	AH013698	78334	78628	294

Таблица 2. Генотипы генов UL55, UL73 и UL75 ЦМВ и их эталонные последовательности
Table 2. CMV UL55, UL73 and UL75 gene genotypes and their reference sequences

Ген Gene	Генотип Genotype	NCBI ID
UL55	gB1	FJ616285.1
	gB2	X17403.1
	gB3	M85228.2
	gB4	M60926.2
	gB5	MK157465.1
	gB6	KY490076.1
	gB7	KF021605.1
UL73	gN1	AF309974.1
	gN2	AF309975.1
	gN3a:	AF309980.1
	gN3b:	EU686430.1
	gN4a:	AF309988.1
	gN4b:	AF224677.1
	gN4c:	AF310006.1
UL75	gH1	GU937742.2:108831-111062
	gH2	NC_006273.2:109224-111452

Таблица 3. Количество образцов, в которых были определены генотипы ЦМВ

Table 3. Number of samples in which CMV genotypes were determined

	Количество пациентов Number of patients	Количество образцов Number of samples
Всего включены в исследование Total included in the study	26	61
Получены генотипы Obtained genotypes	16	28
Получены генотипы по всем трем исследуемым регионам Genotypes obtained on three regions studied	12	21

Таблица 4. Сравнение биоматериала от пациентов с удовлетворительным покрытием всех трех исследуемых участков генома ЦМВ

Table 4. Comparison of biomaterial from patients with satisfactory coverage of all three studied regions of the CMV genome

Материал (n кол-во проб) samples	% образцов с удовлетворительным покрытием всех трех исследуемых участков % of samples with satisfactory coverage of all three test areas
Кровь (17) Blood	20%
Слюна (29) Saliva	86,6%
Моча (15) Urine	87%

Таблица 5. Распределение генотипов гликопротеина В ЦМВ в мире
Table 5. Distribution of CMV glycoprotein B genotypes in the world

Страна Country	Год исследования Year of study	Исследуемая группа Study group	Распределение генотипов gB в порядке распространенности Distribution of gB genotypes in order of prevalence	Литература Reference
Китай China	2022, 2020	Младенцы с врожденной ЦМВИ и диагностированной тромбоцитопенией; Женское молоко Infants with congenital CMV infection and thrombocytopenia; Female milk	gB1, gB2, gB3, gB4	[20,23]
Китай, Шанхай China, Shanghai	2020, 2023	Младенцы; Дети с симптомами ЦМВИ Infants; Children with CMV infection symptoms	gB1, gB3, gB4	[22,26]
Китай, Шанхай China, Shanghai	2023	Младенцы Infants	gB3, gB1	[17]
США USA	2019	ЦМВ-серопозитивные дети и подростки CMV-seropositive children and adolescents	gB1, gB2, gB3, gB4	[21]
Иран Iran	2024	Новорожденные Newborns	gB1, gB2, gB3	[27]
Финляндия, Хельсинки Helsinki, Finland	2020	Дети с ЦМВИ Children with CMV infection	gB1, gB3, gB2, gB4	[25]
Индия India	2019	Новорожденные с симптомами врожденной ЦМВ-инфекции Newborns with congenital CMV infection	gB1	[24]

Таблица 6. Распределение генотипов гликопротеина В ЦМВ в России
Table 6. Distribution of CMV glycoprotein B genotypes in Russia

Город City	Год Year	Исследуемая группа Study group	Распределение генотипов gB в порядке распространенности Distribution of gB genotypes in order of prevalence	Литература Reference
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	2022, 2023	Реципиенты после трансплантации печени и почек Recipients after liver and kidney transplantation	gB2, gB1, gB3, gB4	[16,28]
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	2017	Дети Children	gB1, gB3	[29]
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	2021	Дети Children	gB1, gB2 gB3, gB4, gB5	[30]
Санкт- Петербург Saint- Petersburg	2023	Новорожденные с симптомами врожденной ЦМВИ Newborns with symptoms of congenital CMV infection	gB7, gB4, gB3, gB2	Данные авторов Current study

Таблица 7. Распределение генотипов гликопротеина N ЦМВ в России

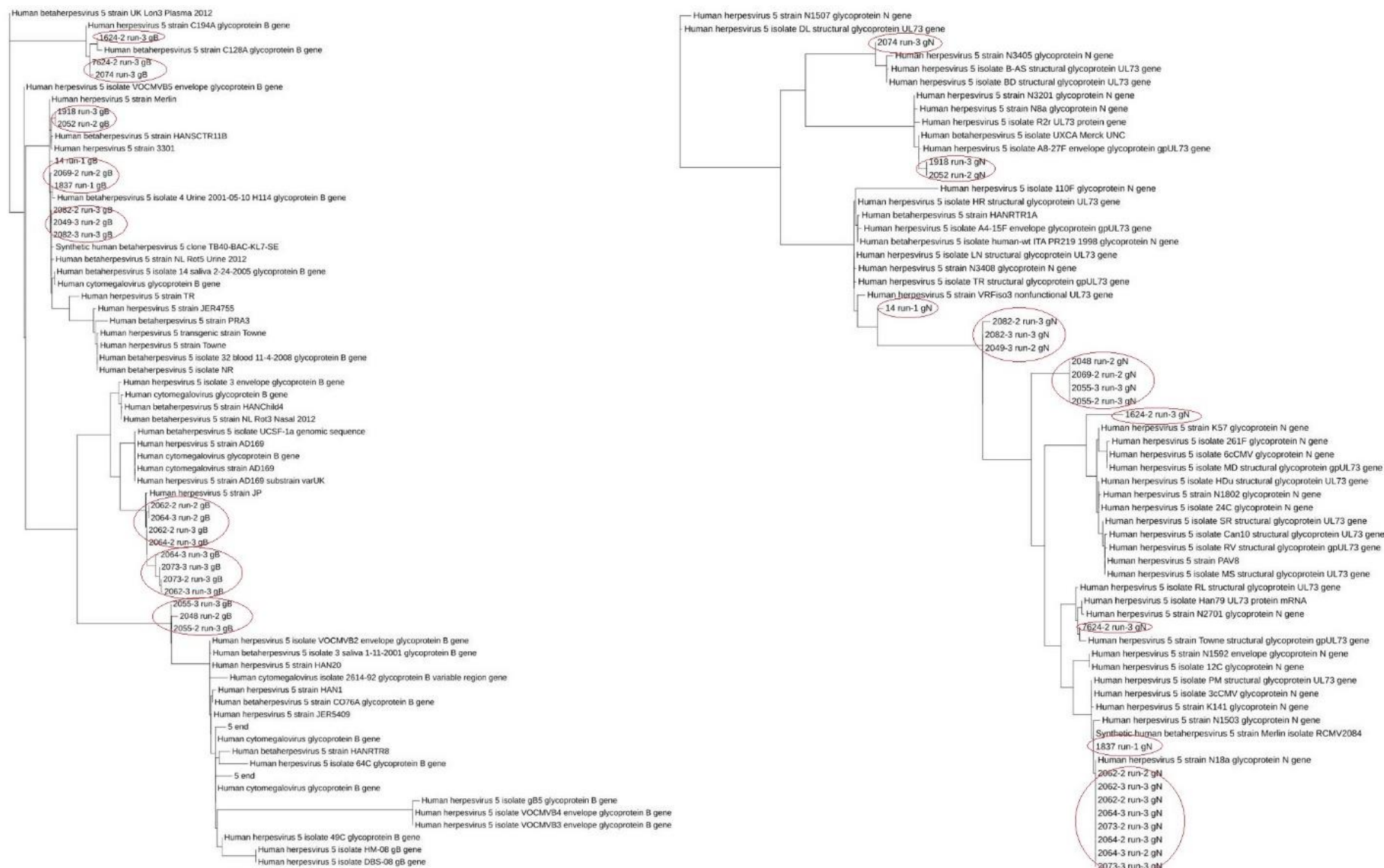
Table 7. Distribution of CMV N glycoprotein genotypes in Russia

Город City	Год Year	Исследуемая группа Study group	Распределение генотипов gN в порядке распространенности Distribution of gN genotypes in order of prevalence	Литература Reference
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	2017	Реципиенты после трансплантации печени и почек Recipients after liver and kidney transplantation	gN4a, gN4b, gN3	[29]
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	2022	Реципиенты после трансплантации печени и почек Recipients after liver and kidney transplantation	gN4c, gN4a, gN1	[16]
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	2023	Реципиенты после трансплантации печени и почек Recipients after liver and kidney transplantation	gN4c, gN4a, gN4b, gN1, gN3b	[28]
Нижний Новгород Nizhny Novgorod	2021	Дети Children	gN4a, gN3b, gN1, gN4c	[30]
Санкт- Петербург Saint- Petersburg	2023	Новорожденные с симптомами врожденной ЦМВИ Newborns with symptoms of congenital CMV infection	gN4c, gN2, gN3a	Данные авторов Current study

РИСУНКИ

Рисунок 1. Филогенетический анализ генов UL55/UL75 ЦМВ.

Figure 1. Phylogenetic analysis of gene CMV UL55/UL75/



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Иголкина Александра Александровна - аспирант НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства"

адрес: 197022, Россия, г. Санкт - Петербург, улица Профессора Попова, дом 9, ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

телефон: 8(981)151-60-10;

ORCID: 0009-0000-4310-9741;

e-mail: gribanovaalal@bk.ru

Igolkina Aleksandra Aleksandrovna - post-graduate student of the department of experimental medical virology, molecular genetics and biobanking of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases;

Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency;

address: 197022, Russia, Saint-Petersburg, st. Professora Popova, 9, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency;

telephone: 8(981)151-60-10;

ORCID: 0009-0000-4310-9741;

e-mail: gribanovaalal@bk.ru

Блок 2. Информация об авторах

Кусакин Алексей Викторович — лаборант-исследователь НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

ORCID: 0000-0001-9546-7831;

e-mail: kusakinax@gmail.com

Aleksey V. Kusakin, research assistant of the department of experimental medical virology, molecular genetics and biobanking of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases;

ORCID: 0000-0001-9546-7831;

e-mail: kusakinax@gmail.com

Маркин Иван Васильевич – аспирант НИО врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

телефон: 8(964)321-41-82;

ORCID: 0000-0001-9922-401X;

e-mail: i.v.markin@mail.ru

Ivan V. Markin, postgraduate student of the department of congenital infectious diseases, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases;

telephone: 8(964)321-41-82;

ORCID: 0000-0001-9922-401X;

e-mail: i.v.markin@mail.ru

Голева Ольга Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

телефон: 8(921)649 05 63;

ORCID: 0000-0003-3285-9699;

e-mail: golev.ao@mail.ru

Olga V. Goleva, PhD Senior Scientist, Department of experimental medical virology, molecular genetics and biobanking of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases;

telephone: 8(921)649 05 63;

ORCID: 0000-0003-3285-9699;

e-mail: golev.ao@mail.ru

Чухловин Алексей Борисович — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией трансплантологии, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России;

телефон: 8(921)325-00-94;

ORCID: 0000-0002-9449-574X;

e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Alexey B. Chukhlov, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Transplantology, R.M.Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, St. Petersburg;

telephone: 8(921)325-00-94;

ORCID: 0000-0002-9449-574X;

e-mail: alexei.chukh@mail.ru

Базиян Елена Владимировна — младший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

ORCID: 0000-0001-7837-3315;

e-mail: waz2107gen@yandex.ru

Elena V. Baziiian, Junior researcher Department for experimental medical virology, molecular genetics and biobanking Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases;

ORCID: 0000-0001-7837-3315;

e-mail: waz2107gen@yandex.ru

Эйсмонт Юрий Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России;

ORCID: 0000-0002-4828-8053;

e-mail: y-eis@inbox.ru

Yurii A. Eismont, PhD Senior Scientist, Department of experimental medical virology, molecular genetics and biobanking of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases;

ORCID: 0000-0002-4828-8053;

e-mail: y-eis@inbox.ru

Рогозина Наталия Васильевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета;

телефон: 8(921)908-43-91;

ORCID: 0000-0003-0968-6291;

e-mail: lelekin96@mail.ru

Natalia V. Rogozina, Rogozina Natalia, candidate of medical sciences, senior researcher of the department of congenital infectious diseases, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases;

telephone: 8(921)908-43-91;

ORCID: 0000-0003-0968-6291;

e-mail: lelekin96@mail.ru

Васильев Валерий Викторович, доктор медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела врожденных инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

телефон: 8(921)940-93-84;

ORCID: 0000-0003-2579-2799;

e-mail: vcubed@ya.ru

Valeriy V. Vasilev^a, doctor of medical medical sciences, the chef of the department of congenital infectious diseases, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; professor of the department of infectious diseases, North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov (191015, Kirochnaya street, 41, Saint-Petersburg, Russia);

telephone: 8(921)940-93-84;

ORCID: 0000-0003-2579-2799;

e-mail: vcubed@ya.ru

Глотов Олег Сергеевич – доктор биологических наук, заведующий НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний человека НИИ АГиР им. Д.О. Отта;

ORCID: 0000-0002-0091-2224;

e-mail: olglotov@mail.ru

Oleg S. Glotov, Doctor of Science in Biology, Head of Department of experimental medical virology, molecular genetics and biobanking of Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; Senior Researcher at the Department of Genomic Medicine, D.O. Ott's Research Institute Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology;

ORCID: 0000-0002-0091-2224;

e-mail: olglotov@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА,
ЦИРКУЛИРУЮЩИХ СРЕДИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ САНКТ-
ПЕТЕРБУРГА

DISTRIBUTION OF CYTOMEGALOVIRUS GENOTYPES CIRCULATING
AMONG NEWBORN CHILDREN SAINT-PETERSBURG

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ ЦМВ
DISTRIBUTION OF CMV GENOTYPES

Ключевые слова: Цитомегаловирус, инфекция, врожденная, секвенирование
ДНК, UL 55, UL73, UL75, распределение генотипов.

Keywords: Cytomegalovirus, infection, congenital, DNA sequencing, UL 55,
UL73, UL75, genotype distribution.

Оригинальная статья

Количество страниц текста – 10,

количество таблиц – 6,

количество рисунков – 1,

количество приложений - 1.

14.11.2024.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки и	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Ванькова О. Е., Алексеева А. Е., Бруснигина Н. Ф. Молекулярное типирование цитомегаловирусов, циркулирующих среди населения Нижнего Новгорода // Молекулярная диагностика 2017 : сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. Vol. 2. P. 310–311.	Vankova O. E., Alekseeva A. E., Brusnigina N. F. Molecular typing of cytomegaloviruses circulating among the population of Nizhny Novgorod // Molecular diagnostics 2017: collection of proceedings of the IX All-Russian scientific and practical conference with RIAC. 2017. Vol. 2. pp. 310–311.	chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://kpfu.ru/staff_files/F1634184337/Tom_2_s_oblozhkoj.pdf

2	Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф. Молекулярная и филогенетическая характеристика изолятов цитомегаловируса, выделенных у детей Нижнего Новгорода. Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2021;(4):25-30. https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-25-30 .	Vankova O.E., Brusnigina N.F. Molecular and Phylogenetic Characteristics of Cytomegaloviruses Isolated from Children in Nizhny Novgorod. Public Health and Life Environment – PH&LE. 2021;(4):25- 30. (In Russ.) https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-25-30	https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-25-30
3	Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф. Генотипирование клинических изолятов цитомегаловируса, выделенных у реципиентов солидных органов // Инфекция и иммунитет. - 2022. - Т. 12. - №1. -	Vankova O.E., Brusnigina N.F. Genotyping clinical cytomegalovirus isolates in solid-organs-transplant recipients // Russian Journal of Infection and Immunity. - 2022. - Vol. 12. - N. 1. - P. 59-68. doi: 10.15789/2220-7619-GCC-1653	doi: 10.15789/2220-7619-GCC-1653

	C. 59-68. doi: 10.15789/2220-7619-GCC-1653.		
4	Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф., Новикова Н.А. NGS-технология в мониторинге генетического разнообразия штаммов цитомегаловируса // Соврем. технол. мед. 2023; 15(2): 41, https://doi.org/10.17691/stm2023.15.2.04	Vankova O.E., Brusnigina N.F., Novikova N.A. NGS technology in monitoring the genetic diversity of cytomegalovirus strains. Sovremennye tehnologii v medicine 2023; 15(2): 41, https://doi.org/10.17691/stm2023.15.2.04	https://doi.org/10.17691/stm2023.15.2.04
5	Васильев В.В., Рогозина Н.В., Маркин И.В. Современные представления о механизмах развития врожденной	Vasil'ev V.V., Rogozina N.V., Markin I.V. Modern concepts of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection	https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46

	цитомегаловирусной инфекции. Журнал инфектологии. 2023;15(2):35-46. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46 .	development. Journal Infectology. 2023;15(2):35-46. (In Russ.) https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46	
6	Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Судариков А.Б. и др. Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопозитических стволовых клеток. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019; 21(4): 352–7.	Demin M.V., Tikhomirov D.S., Biderman B.V., Glinshchikova O.A., Drokov M.Yu., Sudarikov A.B., et al. Mutations in the cytomegalovirus UL97 gene associated with ganciclovir resistance in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2019; 21(4): 352–7. https://doi.org/10.36488/cmac.2019.4.352-357	https://doi.org/10.36488/cmac.2019.4.352-357 .

	https://doi.org/10.36488/cmac.2019.4.352-357 .		
7	Рогозина Н.В., Васильев В.В., Иванова Р.А., Ушакова Г.М., Безверхая Н.С. Поражения органов и систем у детей, родившихся от матерей с острой цитомегаловирусной инфекцией // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 2. С. 57-64. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-57-64 .	Rogozina N.V., Vasil'ev V.V., Ivanova R.A., Ushakova G.M., Bezverkhaya N.S. Lesions of organs and systems in children born from mothers with acute cytomegalovirus infection. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (2): 57–64. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-57-64	https://doi.org/10.33029/2305-3496-2023-12-2-57-64 .

8	Шахгильдян В.И., Александрова Е.П., Козырина Н.В., Шипулина О.Ю., Додонова Э.А., Шахгильдян Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 2. С. 80-94. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12008.	Shakhgildyan V.I., Alexandrova E.P., Kozyrina N.V., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Shakhgildian N.V. Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns: epidemiological analysis, new approaches to diagnosis and treatment. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (2): С. 80–94. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12008	DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12008.
---	--	---	--

9	Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Руководство по инфекционным болезням в 2 кн. Кн.2. 2011. 744 р.	Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V., Guide to infectious diseases in 2 books. Book 2. 2011. 744 p.	
10	Ahmad J, Sayedy N, Sanivarapu R, Akella J, Iqbal J. CMV Pancreatitis in an Immunocompromised Patient. Case Rep Crit Care. 2021 Feb 19; 2021:8811396. doi: 10.1155/2021/8811396.		doi: 10.1155/2021/8811396.
11	Dong N, Cao L, Su L, Lu L, Dong Z, Xu M, Xu J. Human cytomegalovirus envelope glycoprotein B, H, and N polymorphisms among infants of		doi: 10.1002/jmv.26210.

	Shanghai area in China. J Med Virol. 2020 Dec;92(12):3674-3681. doi: 10.1002/jmv.26210.		
12	Dong N, Cao L, Zheng D, Su L, Lu L, Dong Z, Xu M, Xu J. Distribution of CMV envelope glycoprotein B, H and N genotypes in infants with congenital cytomegalovirus symptomatic infection. Front Pediatr. 2023 Mar 15;11:1112645. doi: 10.3389/fped.2023.1112645.		doi: 10.3389/fped.2023.1112645.
13	Fernandez, C., Chasqueira, MJ., Marques, A. et al. Lower prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Portugal: possible impact of COVID-19 lockdown?. Eur J Pediatr 181, 1259–1262		https://doi.org/10.1007/s00431-021-04271-0

	(2022). https://doi.org/10.1007/s00431-021-04271-0		
14	Grgic I, Gorenec L. Human Cytomegalovirus (HCMV) Genetic Diversity, Drug Resistance Testing and Prevalence of the Resistance Mutations: A Literature Review. Trop Med Infect Dis. 2024 Feb 15;9(2):49. doi: 10.3390/tropicalmed9020049.		doi: 10.3390/tropicalmed9020049.
15	Hu H, Cheng Y, Peng Q, Chen K. Clinical Features, Treatment Courses, and Distribution of Cytomegalovirus Genotypes among Thrombocytopenia Patients Aged Younger than 12 Months. Am J		doi: 10.1055/s-0040-1713001.

	Perinatol. 2021 Nov;38(13):1403-1411. doi: 10.1055/s-0040-1713001.		
16	Hu H, Peng W, Peng Q, Cheng Y. Cytomegalovirus Genotype Distribution among Congenital and Perinatal Infected Patients with CMV-Associated Thrombocytopenia. Fetal Pediatr Pathol. 2022 Feb;41(1):77-86. doi: 10.1080/15513815.2020.1765916.		doi: 10.1080/15513815.2020.1765916.
17	Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007 Jul-		doi: 10.1002/rmv.535.

	Aug;17(4):253-76. doi: 10.1002/rmv.535.		
18	Min X, Wang L, Cui A, Zhang C, Wang D, Liu Y, Li Z, Xu W. The nucleic acid positive rate and genotype distribution of human cytomegalovirus in human milk banks in China. Arch Virol. 2020 May;165(5):1099-1107. doi: 10.1007/s00705-020-04573-y.		doi: 10.1007/s00705-020-04573-y.
19	Mirsalehi N, Yavarian J, Ghavami N, Naseri M, Khodakhah F, Shatizadeh Malekshahi S, Zadheidar S, Mokhtari-Azad T, Shafiei-Jandaghi NZ. Congenital cytomegalovirus infection in newborns suspected of congenital		doi: 10.1186/s12887-023-04502-3.

	rubella syndrome in Iran: a cross-sectional study. BMC Pediatr. 2024 Jan 10;24(1):31. doi: 10.1186/s12887-023-04502-3.		
20	Mu H, Qiao W, Zou J, Zhang H. Human cytomegalovirus glycoprotein B genotypic distributions and viral load in symptomatic infants. J Infect Dev Ctries. 2023 Dec 31;17(12):1806-1813. doi: 10.3855/jidc.18291.		doi: 10.3855/jidc.18291.
21	Mujtaba G, Khurshid A, Sharif S, Alam MM, Aamir UB, Shaukat S, Angez M, Rana MS, Umair M, Shah AA, Zaidi SS. Distribution of Cytomegalovirus Genotypes among		doi: 10.1371/journal.pone.0156049.

	Neonates Born to Infected Mothers in Islamabad, Pakistan. PLoS One. 2016 Jul 1;11(7):e0156049. doi: 10.1371/journal.pone.0156049.		
22	Nguyen CC, Kamil JP. Pathogen at the Gates: Human Cytomegalovirus Entry and Cell Tropism. Viruses. 2018 Dec 11;10(12):704. doi: 10.3390/v10120704.		doi: 10.3390/v10120704.
23	Paradowska E, Jabłońska A, Studzińska M, Kasztelewicz B, Wiśniewska-Ligier M, Dzierżanowska-Fangrat K, Woźniakowska-Gęsicka T, Czech-Kowalska J. Distribution of the CMV glycoprotein gH/gL/gO and gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131A		doi: 10.1038/s41598-019-52906-y.

	complex variants and associated clinical manifestations in infants infected congenitally or postnatally. Sci Rep. 2019 Nov 8;9(1):16352. doi: 10.1038/s41598-019-52906-y.		
24	Pignatelli S, Dal Monte P, Rossini G, Landini MP. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains. Rev Med Virol. 2004 Nov-Dec;14(6):383-410. doi: 10.1002/rmv.438.		doi: 10.1002/rmv.438.

25	Puhakka L, Pati S, Lappalainen M, Lönnqvist T, Niemensivu R, Lindahl P, Nieminen T, Seuri R, Nupponen I, Boppana S, Saxen H. Viral shedding, and distribution of cytomegalovirus glycoprotein H (UL75), glycoprotein B (UL55), and glycoprotein N (UL73) genotypes in congenital cytomegalovirus infection. J Clin Virol. 2020 Apr;125:104287. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104287.		doi: 10.1016/j.jcv.2020.104287.
26	Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, Boppana SB. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity.		doi: 10.1016/j.jpeds.2005.09.003.

	J Pediatr. 2006 Mar;148(3):332-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.09.003.		
27	Sapuan S, Theodosiou AA, Strang BL, Heath PT, Jones CE. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women. Rev Med Virol. 2022; 32(6):e2399. https://doi.org/10.1002/rmv.2399 .		https://doi.org/10.1002/rmv.2399 .
28	Sarkar A, Das D, Ansari S, Chatterjee RP, Mishra L, Basu B, Ghosh SK, Bhattacharyay M, Chakraborty N. Genotypes of glycoprotein B gene among the Indian symptomatic neonates with		doi: 10.1186/s12887-019-1666-5.

	congenital CMV infection. BMC Pediatr. 2019 Aug 22;19(1):291. doi: 10.1186/s12887-019-1666-5.		
29	Wang HY, Valencia SM, Pfeifer SP, Jensen JD, Kowalik TF, Permar SR. Common Polymorphisms in the Glycoproteins of Human Cytomegalovirus and Associated Strain-Specific Immunity. Viruses. 2021 Jun 9;13(6):1106. doi: 10.3390/v13061106.		doi: 10.3390/v13061106.
30	White JL, Patel EU, Abraham AG, Grabowski MK, Arav-Boger R, Avery RK, Quinn TC, Tobian AAR. Prevalence, Magnitude, and Genotype Distribution of Urinary		doi: 10.1093/ofid/ofz272.

	Cytomegalovirus (CMV) Shedding Among CMV-Seropositive Children and Adolescents in the United States. Open Forum Infect Dis. 2019 Jun 5;6(7):ofz272. doi: 10.1093/ofid/ofz272.		
31	Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2019; 29:e2034. https://doi.org/10.1002/rmv.2034 .		https://doi.org/10.1002/rmv.2034 .