

**ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ
РАЗНООБРАЗИИ ВГЧ6В И ЕГО ВЛИЯНИИ НА КЛИНИКО-
ЛАБОРАТОРНОЕ ТЕЧЕНИЕ МОНОНУКЛЕОЗПОДОБНОГО
СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**

Филатова Е. Н. ¹,

Сахарнов Н. А. ¹,

Суслов Н. А. ¹,

Попкова М. И. ¹,

Уткин О. В. ¹

¹ Лаборатория молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора.

**FIRST DATA ON THE MOLECULAR GENETIC DIVERSITY OF HHV6B
AND ITS IMPACT ON THE CLINICAL AND LABORATORY COURSE OF
MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME IN CHILDREN**

Filatova E. N. ^a,

Sakharnov N. A. ^a,

Suslov N. A. ^a,

Popkova M. I. ^a,

Utkin O. V. ^a

^a Laboratory of molecular biology and biotechnology of Blokhina Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Nizhny Novgorod.

Резюме

Вирус герпеса человека 6В (ВГЧ6В) — убиквитарно распространенный возбудитель мононуклеозоподобного синдрома (МПС), а также других заболеваний различной тяжести. Разнообразие форм ВГЧ6В-инфекции может быть обусловлено генетическим полиморфизмом вируса. Вопрос молекулярно-генетического разнообразия циркулирующих вариантов ВГЧ6В, а также его влияния на клинико-лабораторное течение ВГЧ6В-инфекции не изучен. Целью работы стало изучение внутривидового разнообразия ВГЧ6В, циркулирующего среди детей Нижегородского региона, и его влияния на клинико-лабораторное течение МПС. Материалы и методы. Образцы ДНК лейкоцитов крови и слюны здоровых детей, а также детей с ВГЧ6В-инфекцией исследовали на наличие ДНК ВГЧ6В. Типирование вируса осуществляли с использованием авторской внутривидовой классификации ВГЧ6В на основании наличия сигнатурных нуклеотидных замен в последовательности фрагмента гена *U90*. Связь геноварианта ВГЧ6В с клиническими и лабораторными характеристиками МПС оценивали с использованием многомерных и одномерных методов статистики. Результаты. На территории Нижегородского региона среди детей показана циркуляция четырех геновариантов ВГЧ6В: ВГЧ6В/GV2e, ВГЧ6В/GV2b (доминирующие геноварианты), ВГЧ6В/GV1a и ВГЧ6В/GV2a (минорные геноварианты). У детей с МПС, инфицированных геновариантом ВГЧ6В/GV2e, чаще наблюдали лабораторные признаки цитолиза, а также повышение содержания лимфоцитов в крови. У детей с МПС, инфицированных геновариантом ВГЧ6В/GV2b, чаще фиксировали увеличение содержания зрелых нейтрофилов. Повышение содержания ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах крови сопровождалось усилением симптомов интоксикации. Коинфицирование вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) приводило к усилению симптомов острого тонзиллита, гепатоспленомегалии и лимфаденопатии. У пациентов с ВЭБ-коинфекцией с большей частотой наблюдалось повышение содержания АЛАТ

и лимфоцитов крови на фоне снижения содержания зрелых нейтрофилов. У детей с МПС ВЭБ-коинфекция обуславливала снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В в лейкоцитах крови (при содержании ДНК ВГЧ6В 10 и более копий/ 10^5 клеток) и снижение частоты выявления ДНК ВГЧ6В в слюне (при содержании ДНК ВГЧ6В менее 10 копий/ 10^5 лейкоцитов). Полученные результаты свидетельствуют о влиянии генетического полиморфизма ВГЧ6В на клинико-лабораторные характеристики МПС, а также демонстрируют схожий характер симптомов заболевания, обусловленных как геновариантом ВГЧ6В/GV2e, так и ВЭБ.

Ключевые слова: ВГЧ6В, молекулярно-генетическое разнообразие, геновариант, моноклеозподобный синдром, инфекционный моноклеоз, клинические симптомы, лабораторные показатели.

Abstract

Human herpes virus 6B (HHV6B) is a ubiquitous causative agent of mononucleosis-like syndrome (MLS) and other diseases. The diversity of HHV6B infection may be due to virus genetic polymorphism. Molecular genetic diversity of circulating HHV6B, as well as its impact on the clinical and laboratory features of HHV6B infection have not been studied. The aim of the work was to study the intraspecific diversity of HHV6B circulating among children in Nizhny Novgorod (Russia) region, and to investigate its effect on MLS clinical and laboratory features. Blood leukocytes and saliva DNA samples from healthy children and children with HHV6B infection were analyzed for HHV6B DNA detection. Original intraspecific HHV6B classification based on detecting signature nucleotide substitutions in the sequence of the *U90* gene fragment, was used for virus typing. A relationship between HHV6B genovariant and clinical/laboratory MLS characteristics was studied using multivariate statistical methods. Circulation of four HHV6B genovariants was shown among children in Nizhny Novgorod region: HHV6B/GV2e, HHV6B/GV2b (dominant genovariants), HHV6B/GV1a and HHV6B/GV2a (minor genovariants). Children with MLS infected with HHV6B/GV2e genovariant were more likely to have laboratory signs of cytolysis and increased peripheral blood lymphocyte count. Children with MLS infected with the HHV6B/GV2b genovariant were more likely to have higher mature neutrophil level. An increase of HHV6B viral load in leukocytes was accompanied by aggravated intoxication symptoms. Co-infection with the Epstein-Barr virus (EBV) led to more severe symptoms of acute tonsillitis, hepatosplenomegaly, and lymphadenopathy. Patients with EBV were more likely to have higher ALAT and lymphocyte level along with decreased mature neutrophil count. In children with MLS, EBV coinfection caused smaller HHV6B viral load in blood leukocytes (in children with HHV6B DNA 10 or more copies/10⁵ cells) and lower HHV6B DNA detection frequency in saliva (in children with HHV6B DNA less than 10 copies/10⁵ leukocytes). The results show the influence of genetic HHV6B polymorphism upon

the clinical and laboratory features of MLS in children, and also demonstrate that HHV6B/GV2e and EBV cause similar disease symptoms.

Keywords: HHV6B, molecular genetic diversity, genovariant, mononucleosis-like syndrome, infectious mononucleosis, clinical symptoms, laboratory parameters.

1 **1 Введение**

2 *Roseolovirus humanbeta6b* (бета-герпесвирус человека 6В, вирус герпеса
3 человека 6В, ВГЧ6В) – повсеместно распространенный представитель
4 семейства *Orthoherpesviridae*, ассоциированный с широким спектром
5 заболеваний человека. Первичное инфицирование ВГЧ6В, как правило,
6 происходит в раннем детском возрасте и протекает с развитием внезапной
7 детской экзантемы, лихорадки неясного генеза, мононуклеозоподобного
8 синдрома (МПС) или бессимптомно. Вирус сохраняется в организме
9 пожизненно. Осложнения и реактивация ВГЧ6В-инфекции могут быть
10 сопряжены с тяжелыми поражениями органов центральной нервной и
11 сердечно-сосудистой систем, а также, возможно, онкологическими
12 заболеваниями [5, 17]. Высокая (более 90%) пораженность населения данным
13 вирусом обуславливает значительный экономический ущерб от
14 ассоциированных с ним заболеваний и обосновывает необходимость
15 совершенствования методов надзора за ВГЧ6В-инфекцией.

16 В геноме ВГЧ6В выявлены высоко дивергентные области, включающие гены
17 *U90* (немедленно ранний ген, регулирующий экспрессию интерферон-
18 стимулированных генов [16]), гены гликопротеинов *U39* и *U48*
19 (обуславливают клеточный тропизм вируса [11, 23]), ген *U83* (кодирует лиганд
20 рецепторов бета-хемокинов иммунокомпетентных клеток [14]) и другие.
21 Полиморфизм генетических вариантов ВГЧ6В может обуславливать
22 разнообразие форм проявления ВГЧ6В-инфекции. Однако пейзаж вариантов
23 ВГЧ6В, циркулирующих в России и других регионах мира, не
24 охарактеризован, а их влияние на клинико-лабораторное течение ВГЧ6В-
25 инфекции не изучено.

26 Анализ клинического течения ВГЧ6В-инфекции затруднен вследствие
27 полиэтиологичной природы ассоциированных с ней заболеваний. МПС —
28 распространенная форма ВГЧ6В-инфекции. Клинические проявления МПС

29 включают лихорадку, интоксикацию, острый тонзиллит, лимфаденопатию,
30 гепатоспленомегалию, синдром цитолиза, синдром экзантемы, а также
31 изменения лейкоцитарной формулы. Клиническая картина МПС схожа с
32 симптомами инфекционного мононуклеоза (ИМ) — заболевания,
33 вызываемого вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). В России смешанная
34 ВГЧ6(+)/ВЭБ(+)-инфекция составляет от 39% до 48% случаев ИМ [1, 8].
35 Дифференцировать симптомы, обусловленные двумя вирусами,
36 представляется возможным не всегда.

37 Сведения о клинико-лабораторном течение ИМ разной этиологии,
38 представленные в литературе, противоречивы. Многие исследователи
39 указывают на то, что лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, симптомы
40 острого тонзиллита и синдром цитолиза характерны для ВЭБ-
41 опосредованного ИМ [1, 8]. Другие отмечают, что лимфопролиферативный
42 синдром в виде увеличения небных миндалин и периферических лимфоузлов
43 также встречается при ВГЧ6-инфекции [3]. Отмечают характерные различия
44 изменений лейкоцитарной формулы: лимфоцитоз при ВЭБ-ИМ и
45 нейтрофилию при ВГЧ6-опосредованном МПС [1, 2, 8]. Таким образом,
46 клинические и лабораторные проявления ВГЧ6В-инфекции представляют
47 собой результат кумулятивного действия многих факторов, исследование
48 которых в перспективе позволит повысить достоверность диагностики и
49 улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с ВГЧ6В-
50 опосредованными заболеваниями.

51 **Целью** данной работы стало изучение молекулярно-генетического
52 разнообразия ВГЧ6В и его взаимосвязи с клинико-лабораторным течением
53 МПС у детей Нижегородского региона.

54 2 Материалы и методы

55 *Характеристика групп исследования.* Были исследованы образцы лейкоцитов
56 периферической крови и нестимулированной смешанной слюны 118 детей,

57 находившихся на лечении в ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница №8 г.
58 Нижнего Новгорода» и ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница №23
59 г. Нижнего Новгорода» с симптомами МПС, внезапной детской экзантемы,
60 тонзиллита, тонзиллофарингита. Этиологическую расшифровку заболевания
61 проводили на основании результатов исследований методами ИФА и ПЦР.
62 Серологические исследования были выполнены на базе клиническо-
63 диагностических лабораторий медицинских организаций. Выявляли
64 специфические антитела класса IgM и IgG (с определением авидности) к
65 ВГЧ6, цитомегаловирусу (ЦМВ) и капсидному антигену ВЭБ. Использовали
66 коммерческие тест-системы производства «Вектор - Бест» (Россия) и
67 «Диагностические системы» (Россия). Молекулярно-генетические
68 исследования выполняли на базе ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.
69 Блохиной Роспотребнадзора. ПЦР с количественным определением
70 содержания ДНК ВГЧ6, ЦМВ и ВЭБ выполняли с использованием набора
71 «AmpliSense» производства ФБУН ЦНИИЭ (Россия).

72 В исследовании участвовали дети с лабораторными признаками ВГЧ6В-
73 инфекции. Пациентов с лабораторными признаками ЦМВ-инфекции из
74 исследования исключали. В зависимости от содержания ДНК ВГЧ6В и
75 обнаружения ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови, а также клинических симптомов
76 пациенты были разделены на 5 групп сравнения: (1) ВГЧ6В(вн)ВЭБ(-)МПС —
77 пациенты с симптомами МПС, высокой вирусной нагрузкой ВГЧ6В более или
78 равно 10^5 копий / 10^5 клеток, не инфицированные ВЭБ (здесь и далее в скобках
79 указано количество детей; процентная доля детей разного пола; медиана, 1ый
80 и 3ий квартили возраста: $n=16$; м $87\pm 8\%$, ж $13\pm 8\%$; 2 [1; 3] лет); (2)
81 ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+)МПС — пациенты с симптомами МПС, высокой вирусной
82 нагрузкой ВГЧ6В более или равно 10^5 копий / 10^5 клеток, инфицированные
83 ВЭБ ($n = 15$; м $60\pm 13\%$, ж $40\pm 13\%$; 2 [1; 2] лет); (3) ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-)МПС —
84 пациенты с симптомами МПС, низкой вирусной нагрузкой ВГЧ6В менее 10
85 копий / 10^5 клеток, не инфицированные ВЭБ ($n=24$; м $50\pm 10\%$, ж $50\pm 10\%$; 5 [3;

86 9] лет); (4) ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+МПС — пациенты с симптомами МПС, низкой
87 вирусной нагрузкой ВГЧ6В менее 10 копий / 10^5 клеток, инфицированные
88 ВЭБ (n=67; м $59\pm 6\%$, ж $41\pm 6\%$; 6 [3; 10] лет); (5) ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-)неМПС —
89 пациенты с внезапной экзантемой, тонзиллитом, тонзиллофарингитом, без
90 симптомов МПС, с низкой вирусной нагрузкой ВГЧ6В менее 10 копий / 10^5
91 клеток, не инфицированные ВЭБ (n=14; м $36\pm 11\%$, ж $64\pm 11\%$; 9 [4; 14] лет).
92 Контрольную группу составили практически здоровые дети без клинических
93 и лабораторных признаков ВГЧ6В- и ВЭБ-инфекции, проходившие
94 диспансеризацию в клиниках «НИКА СПРИНГ НН» и «Тонус Кроха и
95 семейная Стоматология» города Нижнего Новгорода (n=71; м $56\pm 6\%$, ж
96 $44\pm 6\%$; 6 [4; 8] лет).

97 *Типирование последовательностей ВГЧ6В.* Из образцов лейкоцитов крови и
98 слюны выделяли тотальную нуклеиновую кислоту с использованием
99 комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Детекцию
100 ВГЧ6В и наработку фрагмента *U90B(part431)* осуществляли с использованием
101 разработанного нами лабораторного варианта тест-системы в формате ПЦР
102 (патент РФ № RU2805956C1 от 20.02.2023). Процедуры выполняли согласно
103 оптимизированному ранее протоколу [4, 6]. Полученные ампликоны выделяли
104 из агарозного геля и очищали с использованием набора реагентов «ФбиоГель»
105 («Фрактал Био», Россия), внесение флуоресцентной метки выполняли с
106 применением набора реагентов «Big Dye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing
107 Kit» («Applied Biosystems», США) в соответствии с указаниями
108 производителя. Очистку меченой ДНК выполняли с применением 3М
109 раствора ацетата натрия, очищенную ДНК растворяли в 20 мкл HiDi
110 формамида. Секвенирование по методу Сэнгера выполняли на аппарате «АВ-
111 3500 genetic analyzer» («Applied Biosystems», США) с оригинальным
112 программным обеспечением 3500 Data Collection Software Version 1.0.

113 Выполняли множественное выравнивание расшифрованных
114 последовательностей фрагмента *U90B(part431)* и референсных
115 последовательностей ВГЧ6В с применением алгоритма ClustalW.
116 Типирование ВГЧ6В выполняли на основании нуклеотидных замен в
117 сигнатурных позициях согласно разработанной нами ранее классификации
118 (таблица 1).

119 *Анализ взаимосвязи геноварианта ВГЧ6В и клинико-лабораторных*
120 *характеристик МПС.* Анализ проводили среди пациентов с симптомами МПС
121 (группы ВГЧ6В(вн)ВЭБ(-)МПС, ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-
122)МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+МПС), инфицированных мажорными
123 геновариантами вируса (ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/Gv2e). Изучали данные
124 медицинских карт стационарного больного, а именно выраженность
125 клинических признаков и результаты общеклинического и стандартного
126 биохимического анализа крови. Для выполнения множественного факторного
127 анализа клинико-лабораторные признаки объединили в группы.

128 Группы клинических симптомов составили: синдром интоксикации (вялость,
129 беспокойство, снижение аппетита, нарушение сна, приглушенные тоны
130 сердца, тахикардия и рвота), лимфаденопатия (увеличение лимфатических
131 узлов), гепатоспленомегалия (увеличение печени, увеличение селезенки),
132 острый тонзиллит (увеличение миндалин, гиперемия, налет, отек,
133 заложенность носа, храп) и появление сыпи, не связанной с приемом
134 антибиотиков. Проявления клинических симптомов выражали в баллах от 0
135 до 2, где 0 — признак не выражен, 1 — признак выражен, 2 — признак сильно
136 выражен.

137 К группам лабораторных признаков отнесли: лейкоцитарные показатели
138 (абсолютное содержание лейкоцитов, относительное содержание
139 палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов,
140 моноцитов, лимфоцитов, ядерно-интоксикационный индекс),

141 гематологические показатели (абсолютное содержание эритроцитов,
142 тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ), показатели синдрома цитолиза (содержание
143 АСАТ, АЛАТ, общего, прямого и непрямого билирубина) и биохимические
144 показатели (содержание общего белка и глюкозы) периферической крови.
145 Лабораторные признаки ранжировали относительно половой и возрастной
146 нормы с получением трех возможных значений: -1 — ниже нормы, 0 —
147 соответствует норме, 1 — превышает норму.

148 С применением метода множественного факторного анализа редуцировали
149 совокупность клинико-лабораторных признаков пациентов до точек в
150 двухмерном пространстве первых главных компонент. Определяли факторы,
151 способствующие разделению точек в пространстве и группы симптомов,
152 вносящие значительный вклад в это разделение. Под значительным
153 подразумевали вклад, превышающий предполагаемое усредненное значение
154 вклада каждой из 9 групп симптомов (11,1%). Отличия в значениях симптомов
155 и признаков выделенных групп далее тестировали с применением
156 статистических методов.

157 *Статистический анализ.* Нормальность распределения оценивали с
158 применением критерия Шапиро-Уилка. Различия (Δ) значений
159 количественных переменных в группах сравнения анализировали с
160 применением критерия Манна-Уитни. Наличие корреляции между
161 количественными переменными тестировали путем расчета коэффициента
162 корреляции Спирмена. Различия частот распределения качественных
163 переменных в пределах одной группы оценивали с применением критерия хи-
164 квадрат Пирсона. Различия частот качественных переменных в двух группах
165 сравнения анализировали с применением точного критерия Фишера. Расчет
166 отношения рисков (ОР) выполняли с применением метода оценки
167 максимального правдоподобия Уалда. Доверительный интервал (ДИ)
168 составил 95%.

169 Полученные в сериях расчетов уровни статистической значимости «р»
170 корректировали с применением поправки Бенджамини-Хохберга.
171 Выявленные различия считали статистически значимыми при значениях
172 скорректированного $p < 0,05$ и значениях доверительного интервала,
173 соответствующих величинам биологически значимых различий. Для
174 показателя вирусной нагрузки ВГЧ6 в лейкоцитах крови различия считали
175 статистически значимыми при разнице более 1 копии / 10^5 клеток, в слюне —
176 более 1000 копий / мл.

177 *Использованное программное обеспечение.* Для визуализации нуклеотидных
178 последовательностей использовали утилиту Unipro UGENE 49.1. Алгоритм
179 анализа последовательностей, а также математического анализа был написан
180 на языке R 4.0.3 с использованием пакетов: ape 5.7-1, Biostrings 3.1, DescTools
181 0.99.54, epitools 0.5-10.1, FactoMineR 2.11, msa 1.32.0, seqinr 4.2-36, stats 4.3.1.
182 Иллюстрации выполнены с применением пакетов factoextra 1.0.7, ggplot2 3.5.1
183 и ggpubr 0.6.0.

184 *Соблюдение этических требований.* Информированное согласие родителей
185 или опекунов на проведение исследовательской работы в соответствии с
186 положениями Хельсинкской декларации (2013) было получено лечащими
187 врачами медицинской организации. Работа получила одобрение на заседании
188 локального этического комитета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.
189 Блохиной (протокол № 3 от 11.11.2021 г.).

190 **3 Результаты**

191 *Молекулярно-генетическое разнообразие ВГЧ6В среди детей*
192 *Нижегородского региона.* Всего было исследовано 205 образцов лейкоцитов
193 периферической крови и 166 образцов слюны. ДНК ВГЧ6 обнаруживалась в
194 78% (161 из 205 ед.) образцов лейкоцитов и 82% (136 из 166 ед.) образцов
195 слюны. Во всех образцах, содержащих ДНК ВГЧ6, детектировали только

196 ВГЧ6В. Установить геновариант ВГЧ6В удалось в 92% (148 из 161 ед.) и 88%
197 (119 из 136 ед.) образцов лейкоцитов и слюны, содержащих ДНК вируса.

198 Частота выявления ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах крови в группах сравнения
199 варьировала от 70% до 100%, статистически значимых различий показателя
200 установлено не было (рисунок 1). В образцах слюны частота выявления ДНК
201 вируса составила от 60% до 100%. Показано снижение частоты обнаружения
202 ДНК ВГЧ6В в слюне у детей с низкой вирусной нагрузкой при
203 коинфицировании ВЭБ. В группе ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+)МПС риск выявления
204 ДНК ВГЧ6В в слюне был ниже в 1,5 раза (ДИ = 1,2 — 1,8, $p = 0,010$) по
205 сравнению с детьми из группы ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-)МПС и ниже в 5,2 раза (ДИ
206 не рассчитан, $p = 0,009$) — по сравнению с детьми из группы ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-
207)неМПС (ВГЧ6В выявлен во всех образцах слюны). В других группах
208 сравнения различий частот обнаружения ДНК ВГЧ6В в слюне выявлено не
209 было.

210 Во всех случаях образцы ДНК ВГЧ6В, выделенные из лейкоцитов крови и
211 слюны, были идентичны. Исключение составил здоровый мальчик 7 лет, в
212 крови которого был определен геновариант ВГЧ6В/GV2a, а в слюне —
213 ВГЧ6В/GV2b. В дальнейшем этот ребенок был исключен из анализа. Далее
214 под геновариантом ВГЧ6В подразумевали тот, который был установлен в
215 образцах лейкоцитов крови и/или слюны.

216 Среди здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией в Нижегородском регионе
217 выявлена циркуляция четырех геновариантов ВГЧ6В: ВГЧ6В/GV1a,
218 ВГЧ6В/GV2a, ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e (рисунок 2). Во всех группах
219 доминирующими геновариантами являлись ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e.
220 Геноварианты ВГЧ6В/GV1a и ВГЧ6В/GV2a встречались реже, а в
221 малочисленных группах сравнения (ВГЧ6В(вн)ВЭБ(-)МПС,
222 ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+)МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-)неМПС) не были выявлены. Среди
223 групп сравнения частота выявления геноварианта ВГЧ6В/GV2e варьировала в

224 пределах 43%-60%, геноварианта ВГЧ6В/GV2b — 31%-57%, частота
225 выявления геноварианта ВГЧ6В/GV1a составила 13%-14%, геноварианта
226 ВГЧ6В/GV2a — 2-4%. Различия частот встречаемости доминирующих и
227 минорных геновариантов ВГЧ6В в пределах одной группы были
228 статистически значимыми ($p < 0,05$). Статистически значимых различий
229 частот встречаемости геновариантов ВГЧ6В между группами сравнения
230 найдено не было.

231 *Влияние геноварианта ВГЧ6В на вирусную нагрузку в лейкоцитах крови. У*
232 *здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией, инфицированных*
233 *доминирующими геновариантами ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e, исследовали*
234 *содержание ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах периферической крови. В группах*
235 *детей с низкой вирусной нагрузкой (ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+))МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-)*
236 *)МПС и ВГЧ6В(нн)ВЭБ(-)неМПС) содержание ДНК ВГЧ6В было*
237 *сопоставимо с показателем у здоровых детей и не зависело от геноварианта*
238 *вируса (рисунок 3). У детей с вирусной нагрузкой выше 10^5*
239 *лимфоцитов, не инфицированных ВЭБ, содержание ДНК ВГЧ6В в*
240 *зависимости от геноварианта также не изменялось. Различия в содержании*
241 *ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах крови при инфицировании различными*
242 *геновариантами вируса выявлены в группе детей с высокой нагрузкой и ВЭБ-*
243 *коинфекцией. В группе детей с ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+))МПС, инфицированных*
244 *геновариантом ВГЧ6В/GV2e, вирусная нагрузка в лейкоцитах была в 3,4 раза*
245 *ниже ($\Delta = 17,5$, ДИ = 16,1 — 46,2 копий/ 10^5 клеток, $p = 0,036$) чем у детей той*
246 *же группы, инфицированных геновариантом ВГЧ6В/GV2b.*

247 Рисунок 3. Содержание ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах периферической крови
248 здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией.

249 *Особенности клинико-лабораторного течения ВГЧ6В-ассоциированного*
250 *МПС у детей. Изучены факторы, обуславливающие клинико-лабораторное*
251 *течение МПС у ВГЧ6В-инфицированных детей. С применением*
252 *множественного факторного анализа произведена оценка вариабельности*

253 клинических и лабораторных признаков течения инфекции и определение
254 параметров, ее объясняющих. Анализ проводили в координатах двух первых
255 компонент, суммарно объясняющих 25,4% дисперсии (рисунок 4).
256 Геометрические центры групп пациентов были разделены в пространстве в
257 зависимости от отношения к группе сравнения и геноварианта ВГЧ6В. На
258 распределение точек вдоль оси первой компоненты преимущественно
259 оказывал влияние фактор инфицирования ВЭБ, вдоль оси второй компоненты
260 — фактор уровня вирусной нагрузки ВГЧ6В. В зависимости от геноварианта
261 ВГЧ6В разделение точек пациентов в пространстве происходило вдоль обеих
262 осей, но преимущественно вдоль оси второго измерения.

263 Рисунок 4. Множественный факторный анализ зависимости клинико-
264 лабораторных характеристик у детей с МПС от геноварианта ВГЧ6В,
265 содержания ДНК ВГЧ6В и коинфицирования ВЭБ.

266 Значительный вклад в состав первой компоненты вносили группы симптомов
267 лимфаденопатии (18,4%), гепатоспленомегалии (18,4%) и острого тонзиллита
268 (15,7%); в состав второй компоненты — группы симптомов синдрома
269 интоксикации (38,1%), синдрома цитолиза (13,5%) и изменения
270 гематологических показателей (17,0%). Группа симптомов изменения
271 лейкоцитарных показателей вносила значительный вклад в состав обоих
272 измерений (21,4% и 17,5%, соответственно). Далее было изучено влияние
273 выявленных параметров на признаки указанных групп симптомов.

274 Установлено, что высокая вирусная нагрузка ВГЧ6В при МПС у детей
275 ассоциирована с усилением симптомов интоксикации (рисунок 5). По
276 сравнению с детьми с низкой вирусной нагрузкой, у пациентов групп
277 ВГЧ6В(вн)ВЭБ(-)МПС и ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+)-МПС были более выражены
278 следующие симптомы: беспокойство ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0 — 0,5 баллов, $p <$
279 $0,001$), снижение аппетита ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0 — 0,5 баллов, $p <$
280 $0,001$), нарушения сна ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0 — 0,5 баллов, $p = 0,001$) и все симптомы

281 синдрома интоксикации в совокупности ($\Delta = 1,0$, ДИ = 1,0 — 1,5 баллов, $p <$
282 0,001). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой
283 взаимосвязи между содержанием ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах крови и
284 выраженностью симптомов интоксикации: вялость ($\rho=0,39$, ДИ = 0,16 —
285 0,57, $p = 0,001$), беспокойство ($\rho=0,55$, ДИ = 0,36 — 0,70, $p < 0,001$), потеря
286 аппетита ($\rho=0,51$, ДИ = 0,31 — 0,67, $p < 0,001$), нарушения сна ($\rho=0,32$, ДИ
287 = 0,09 — 0,51, $p = 0,008$), а также всех симптомов синдрома интоксикации в
288 совокупности ($\rho=0,44$, 0,23 — 0,62, $p < 0,001$).

289 При коинфицировании ВЭБ у детей с МПС усиливались симптомы острого
290 тонзиллита, гепатоспленомегалии и лимфаденопатии (рисунок 5). По
291 сравнению со случаями ВГЧ6В-моноинфекции, у ВЭБ-положительных
292 пациентов были более выражены такие симптомы как: налет ($\Delta = 0,5$, ДИ =
293 0,0 — 0,5 баллов, $p < 0,001$), отек ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,5 — 0,5 баллов, $p < 0,001$),
294 все симптомы острого тонзиллита в совокупности ($\Delta = 1,0$, ДИ = 1,0 — 1,5
295 баллов, $p < 0,001$), увеличение печени ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0 — 0,5 баллов, $p <$
296 0,001), все симптомы гепатоспленомегалии в совокупности ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0
297 — 0,5 баллов, $p < 0,001$) и увеличение лимфатических узлов ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0
298 — 1,0 баллов, $p < 0,001$). У ВЭБ(+) пациентов выявлена положительная
299 корреляция между содержанием ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови и
300 выраженностью клинических симптомов: увеличением лимфатических узлов
301 ($\rho=0,36$, ДИ = 0,11 — 0,57, $p = 0,006$), размера печени ($\rho=0,37$, ДИ = 0,12
302 — 0,58, $p = 0,005$), всех симптомов группы гепатоспленомегалия в
303 совокупности ($\rho=0,37$, ДИ = 0,11 — 0,58, $p = 0,006$), а также размеров
304 миндалин ($\rho=0,29$, ДИ = 0,19 — 0,62, $p = 0,001$).

305 При МПС, ассоциированном с ВЭБ-коинфекцией, наблюдали изменение
306 лабораторных признаков синдрома цитолиза, а также лейкоцитарных
307 показателей (рисунок 6). У ВЭБ(+) пациентов по сравнению с детьми с ВГЧ6В-
308 моноинфекцией в периферической крови чаще наблюдали повышение

309 содержания АЛАТ (ОР = 1,4, ДИ = 1,2 — 1,6, $p < 0,001$), снижение содержания
310 сегментоядерных нейтрофилов (ОР = 1,2, ДИ = 1,1 — 1,3 $p < 0,001$) и
311 повышение содержания лимфоцитов (ОР = 1,1, ДИ = 1,0 — 1,2, $p = 0,047$).
312 Напротив, у детей с ВГЧ6-моноинфекцией чаще выявляли повышение
313 содержания зрелых нейтрофилов (ОР = 2,5, ДИ = 2,0 — 3,3, $p < 0,001$) и
314 снижение содержания лимфоцитов (ОР = 2,0, ДИ = 1,4 — 2,5, $p < 0,001$) в
315 крови.

316 У пациентов, инфицированных геновариантом ВГЧ6В/GV2e, чаще выявляли
317 лабораторные признаки развития синдрома цитолиза (рисунок 6). По
318 сравнению с детьми, инфицированными геновариантом ВГЧ6В/GV2b, случаи
319 инфицирования геновариантом ВГЧ6В/GV2e чаще характеризовались
320 повышением содержания АСАТ (ОР = 1,3, ДИ = 1,1 — 1,5, $p = 0,002$) и АЛАТ
321 (ОР = 1,2, ДИ = 1,0 — 1,4, $p = 0,035$). Также в крови у детей с МПС,
322 инфицированных ВГЧ6В/GV2e, чаще наблюдалось повышение содержания
323 лимфоцитов (ОР = 1,6, ДИ = 1,2 — 2,1, $p = < 0,001$), в то время как при
324 инфицировании ВГЧ6В/GV2b более часто обнаруживали повышение
325 содержания сегментоядерных нейтрофилов (ОР = 1,4, ДИ = 1,1 — 1,7, $p =$
326 0,025).

327 4 Обсуждение

328 Впервые в России на примере Нижегородского региона охарактеризовано
329 молекулярно-генетическое разнообразие ВГЧ6В, циркулирующего среди
330 детей. Обнаружено доминирование геновариантов ВГЧ6В/Gv2e и
331 ВГЧ6В/GV2b. Геновариант ВГЧ6В/GV2e на текущий момент обнаружен
332 исключительно в Нижегородской области, в то время как геновариант
333 ВГЧ6В/GV2b, согласно данным банка NCBI Nucleotide, выявляют
334 преимущественно в странах Западной Европы и Северной Америки
335 (Великобритании, Германии, США). Минорные геноварианты ВГЧ6В/GV1a и
336 ВГЧ6В/GV2a, также выявленные в Нижегородском регионе, происходят как

337 из стран Северной Америки и Европы (США и Великобритания), так и из
338 стран Азии (Япония, Китай). Таким образом, ВГЧ6В, циркулирующий среди
339 детей Нижегородского региона, является эндемичным либо проявляет родство
340 с европейскими вариантами, в то время как азиатские варианты вируса менее
341 распространены. Обращает на себя внимание тот факт, что современные
342 данные о филогеографии ВГЧ6В крайне ограничены [15] и дальнейшие
343 исследования на территории России и других регионов мира могут изменить
344 имеющиеся представления о распространенности геновариантов вируса.

345 Изучение пейзажа циркулирующих геновариантов ВГЧ6В становится
346 особенно актуальным в свете полученных нами свидетельств о влиянии
347 генетического полиморфизма вируса на течение ВГЧ6В-опосредованного
348 МПС. Показано, что, наряду с содержанием ДНК ВГЧ6В и наличием ВЭБ-
349 коинфекции, геновариант ВГЧ6В является фактором, определяющим
350 клинические и лабораторные признаки заболевания. Обобщив полученные
351 результаты, можно полагать, что при ВГЧ6-опосредованном МПС
352 выраженность симптомов интоксикации связана с уровнем репликации
353 ВГЧ6В, а симптомов острого тонзиллита, гепатоспленомегалии и
354 лимфаденопатии — с уровнем репликации ВЭБ. Полученные результаты
355 соответствуют изложенным в научной литературе данным о том, что острый
356 тонзиллит, гепатоспленомегалия и лимфаденопатия являются клиническими
357 признаками, характерными для ВЭБ-ИМ [1, 8, 9, 21].

358 Генетический полиморфизм ВГЧ6В оказывает влияние на изменения
359 лейкоцитарной формулы у детей с МПС. Инфицирование ВГЧ6В/GV2b
360 обуславливает протекание МПС с преимущественным увеличением
361 содержания нейтрофилов, а в случае с ВГЧ6В/GV2e — с преобладающим
362 ростом содержания лимфоцитов. За распознавание клеточных рецепторов
363 отвечает уникальный комплекс гликопротеинов gH/gL/gQ1/gQ2 оболочки
364 ВГЧ6В [23], а гены *U39* и *U48*, кодирующие молекулы гликопротеинов,

365 обладают высоким межвидовым и внутривидовым полиморфизмом [11].
366 Экспериментально установлено, что клеточный тропизм штамма ВГЧ6В HST
367 (соответствует геноварианту ВГЧ6В/GV2a в нашей классификации)
368 ограничен экспрессирующими рецептор CD134 Т-лимфоцитами [12, 23].
369 Тропизм других геновариантов ВГЧ6В не изучен, однако возможность
370 взаимодействия с клетками широкого спектра описана у другого генетически
371 близкого розеоловируса — *Roseolovirus humanbeta6a* [12]. Различные
372 геноварианты ВГЧ6В могут обладать разным клеточным тропизмом, в том
373 числе к конкретным популяциям иммунокомпетентных клеток, что будет
374 обуславливать наблюдаемые различия лейкоцитарной формулы у детей с
375 МПС.

376 Нейтрофилы участвуют в реакциях как врожденного (фагоцитоз вирусных
377 частиц, секреция цитокинов), так и приобретенного (миграция в лимфоузлы и
378 усиление специфического Т-клеточного ответа) противовирусного иммунитета,
379 в то время как лимфоцитам отводится ключевая роль в реализации
380 специфического звена иммунной защиты. Пораженные вирусом клетки, как
381 правило, погибают путем апоптоза, однако инфицированные нейтрофилы
382 также могут распространять патоген, перенося его в лимфатические узлы [22].
383 Таким образом, геноварианты ВГЧ6В могут различным образом участвовать
384 в регуляции иммунного ответа на патоген.

385 У детей с установленным геновариантом ВГЧ6В/GV2e, по сравнению с
386 детьми, инфицированными геновариантом ВГЧ6В/GV2b, чаще выявляли
387 увеличение содержания АСАТ и АЛАТ в периферической крови, что
388 свидетельствует о различном гепатотоксическом потенциале двух
389 геновариантов вируса. Потенциальная способность геноварианта
390 ВГЧ6В/GV2e повреждать клетки печени может лежать в основе развития
391 тяжелых форм гепатитов [19, 24].

392 Обращает на себя внимание схожесть лабораторных признаков МПС,
393 обусловленных ВГЧ6В/GV2e и ВЭБ. Для обоих вирусов характерны
394 изменения лейкоцитарной формулы в сторону снижения содержания
395 нейтрофилов и увеличения количества лимфоцитов, а также признаки
396 развития синдрома цитолиза, что косвенно свидетельствует о способности
397 двух вирусов поражать схожий спектр клеточных мишеней. Возможная
398 конкуренция ВГЧ6В/GV2e и ВЭБ за клеточные мишени в случае коинфекции
399 может объяснять наблюдаемое снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В в
400 лейкоцитах крови в группе ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+)МПС (рисунок 3), а также
401 частоты выявления ДНК ВГЧ6В в слюне детей с ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+)МПС
402 (рисунок 1). Известно, что реактивация ВЭБ сопровождается подавлением
403 экспрессии множества генов хозяина [13], включая факторы репликации
404 ВГЧ6В [20]. Показано снижение вирусной нагрузки как ВГЧ6В, так и ВЭБ при
405 смешанной инфекции у детей с ИМ [8, 10]. Очевидно, что существует сложная
406 взаимосвязь между ВГЧ6В и ВЭБ, обусловленная их способностью взаимно
407 регулировать экспрессию генов [18]. Итог взаимной активации двух вирусов
408 зависит от множества факторов, не последнюю роль среди которых играет
409 генетический полиморфизм ВГЧ6В и ВЭБ [7].

410 5 Заключение

411 Впервые в России нами изучено молекулярно-генетическое разнообразие
412 ВГЧ6В, циркулирующего среди детей. На территории Нижегородского
413 региона выявлены четыре геноварианта вируса, два из которых являются
414 доминирующими. Впервые получены свидетельства того, что генетический
415 полиморфизм ВГЧ6В оказывает влияние на течение ВГЧ6В-обусловленного
416 МПС. У пациентов с МПС, инфицированных различными геновариантами
417 ВГЧ6В, выявлены разнонаправленные изменения лейкоцитарной формулы, а
418 также отличия лабораторных показателей развития цитотоксического
419 синдрома. Полученные данные могут объяснить представленные в литературе

420 противоречивые сведения о клинико-лабораторных особенностях течения ИМ
421 и МПС различной этиологии. Кроме того, наши результаты подчеркивают
422 значимость полной этиологической расшифровки случаев МПС в целях
423 правильной интерпретации лабораторных показателей пациентов и
424 назначения адекватной терапии.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Перечень сигнатурных нуклеотидных замен, использованных для типирования нижегородских изолятов ВГЧ6В.

Table 1. List of signature nucleotide substitutions used for typing of Nizhny Novgorod isolates of HHV6B.

Геновариант Genovariant	Референсная последовательность (NCBI ID) Reference sequence (NCBI ID)	Регион преимущественного распространения* Region of predominant distribution*	Сигнатурные нуклеотидные замены в позиции**, н.о. Signature nucleotide patterns in positions**, n.b.				
			136505	136507	136522	136524	136568
ВГЧ6В/GV0 HHV6B/GV0	AF557706.1	Африка Africa	G	C	A	A	A
ВГЧ6В/GV1 a HHV6B/GV1 a	MF511175.2	Не определен Not defined	C	T	G	A	A
ВГЧ6В/GV2 a HHV6B/GV2 a	AY245913.1	Азия Asia	G	T	A	A	C
ВГЧ6В/GV2 b HHV6B/GV2 b	KY274506.2	Западная Европа, Северная Америка West Europe, North America	G	T	A	G	C

ВГЧ6В/GV2 е	PP922035	Нижегородская область, Россия	G	T	A	C	C
HHV6B/GV2 е		Nizhny Novgorod region, Russia					

* - Сведения о распространенности геновариантов ВГЧ6В получены при анализе метаданных последовательностей, размещенных в банке данных NCBI, а также о результатах собственных исследований.

* - Information on the prevalence of HHV6B genovariants was obtained by analyzing the metadata of sequences posted in the NCBI data bank, as well as from the results of our own research.

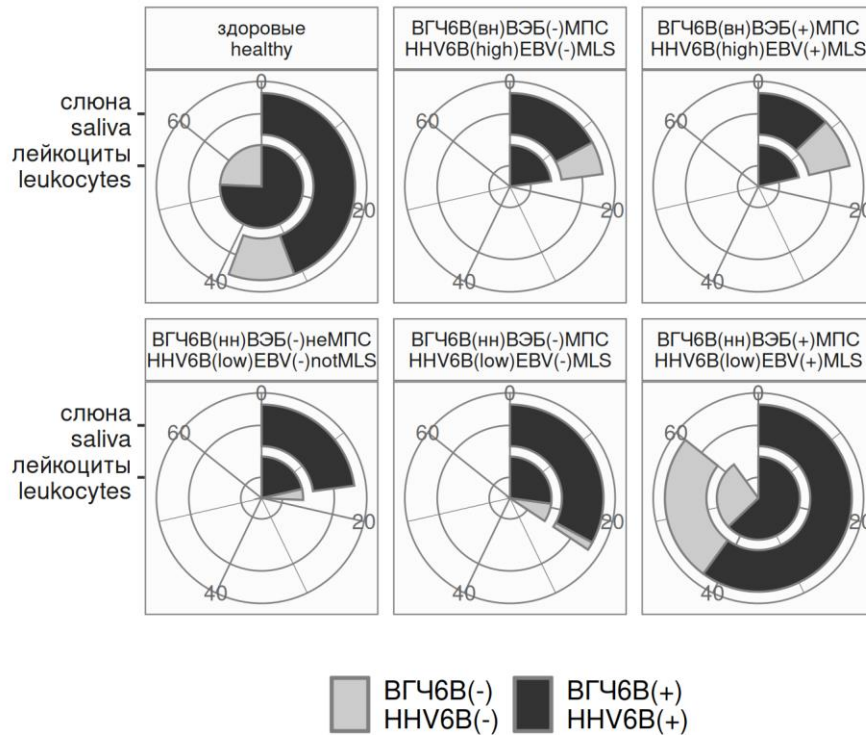
** - Координаты указаны относительно последовательности ВГЧ6В (NCBI ID AF157706).

** - Coordinates are set according to reference sequence HHV6B (NCBI ID AF157706).

РИСУНКИ

Рисунок 1. Выявляемость ДНК ВГЧ6В в образцах лейкоцитов крови и слюны здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией.

Figure 1. Detectability of HHV6B DNA in blood leukocyte and saliva samples from healthy children and children with HHV6B infection.

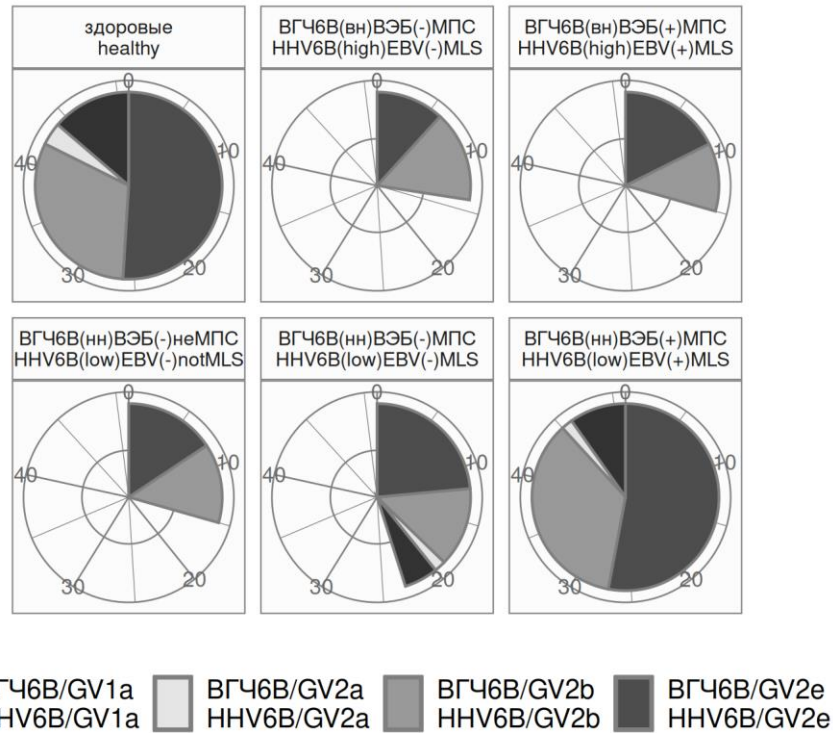


Вн — высокая вирусная нагрузка, нн — низкая вирусная нагрузка, МПС — мононуклеозоподобный синдром.

High — high viral load, low — low viral load, MLS — mononucleosis-like syndrome.

Рисунок 2. Выявляемость геновариантов ВГЧ6В среди здоровых детей и детей с ВГЧ6-инфекцией.

Figure 2. Detectability of HHV6B genovariants among healthy children and children with HHV6B infection.

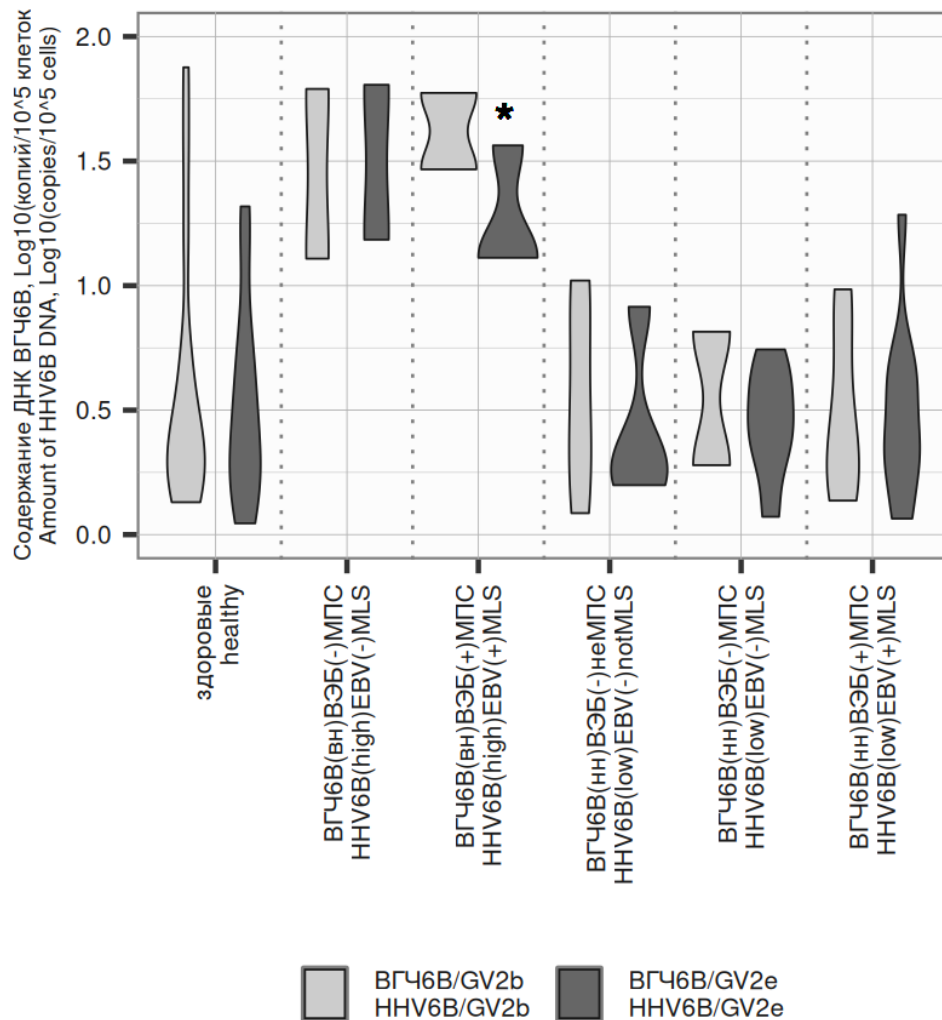


Вн — высокая вирусная нагрузка, нн — низкая вирусная нагрузка, МПС — мононуклеозоподобный синдром.

High — high viral load, low — low viral load, MLS — mononucleosis-like syndrome.

Рисунок 3. Содержание ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах периферической крови здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией.

Figure 3. HHV6 DNA content in peripheral blood leukocytes of healthy children and children with HHV6B infection.

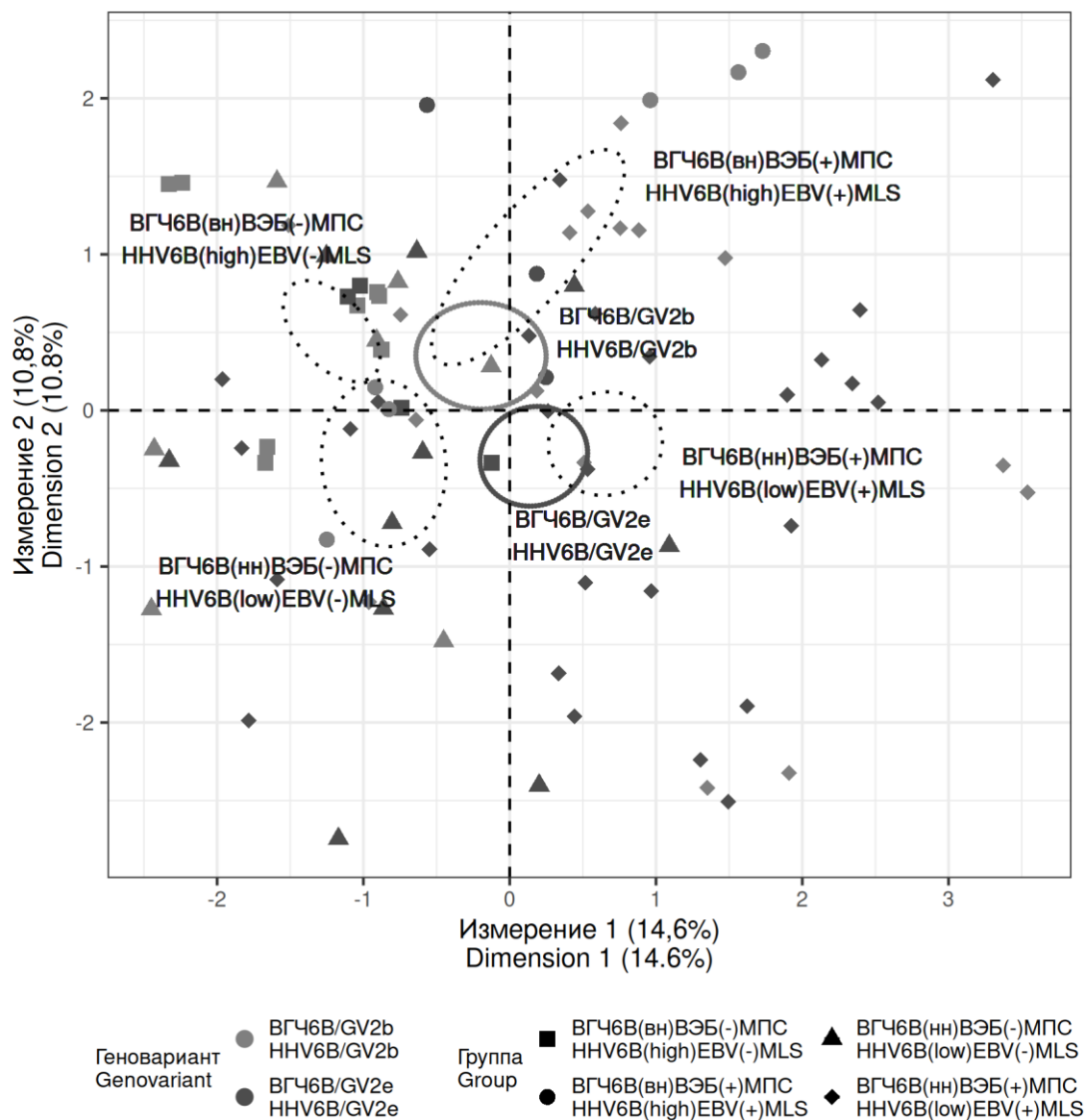


* - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по сравнению с детьми, инфицированными геновариантом ВГЧ6В/GV2b. Вн — высокая вирусная нагрузка, нн — низкая вирусная нагрузка, МПС — мононуклеозоподобный синдром.

* - statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to children infected with the HHV6B/GV2b genovariant. High — high viral load, low — low viral load, MLS — mononucleosis-like syndrome.

Рисунок 4. Множественный факторный анализ зависимости клинико-лабораторных характеристик у детей с МПС от геноварианта ВГЧ6В, содержания ДНК ВГЧ6В и коинфицирования ВЭБ.

Figure 4. Multiple factor analysis of the dependence of clinical and laboratory characteristics in children with MLS on the HHV6B genovariant, HHV6B DNA amount and EBV co-infection.

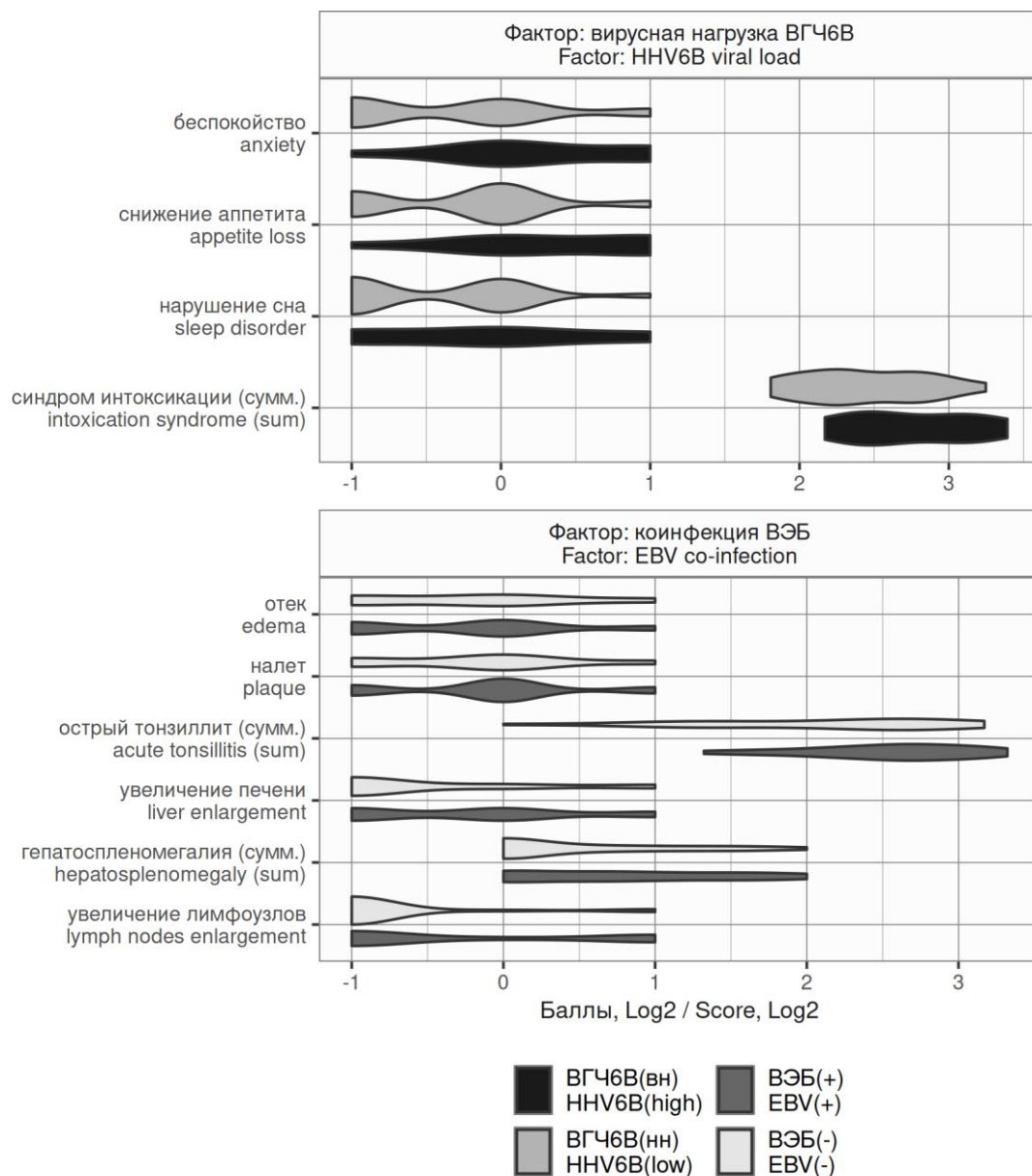


Точками обозначены пациенты, положение точек рассчитано путем редукции значений 35 клинических и лабораторных признаков. Эллипс обозначает 95%-ный доверительный интервал расположения барицентра группы пациентов. Вн — высокая вирусная нагрузка, нн — низкая вирусная нагрузка, МПС — мононуклеозоподобный синдром.

The points indicate patients, the position of the points was calculated by reducing the values of 35 clinical and laboratory characteristics. Ellipses represent the 95% confidence interval of the location of the barycenter of the patients' group. High — high viral load, low — low viral load, MLS — mononucleosis-like syndrome.

Рисунок 5. Выраженность клинических признаков у детей с МПС в зависимости от вирусной нагрузки ВГЧ6В и коинфицирования ВЭБ.

Figure 5. Severity of clinical signs in children with MLS depending on the viral load of HHV6B and EBV co-infection.

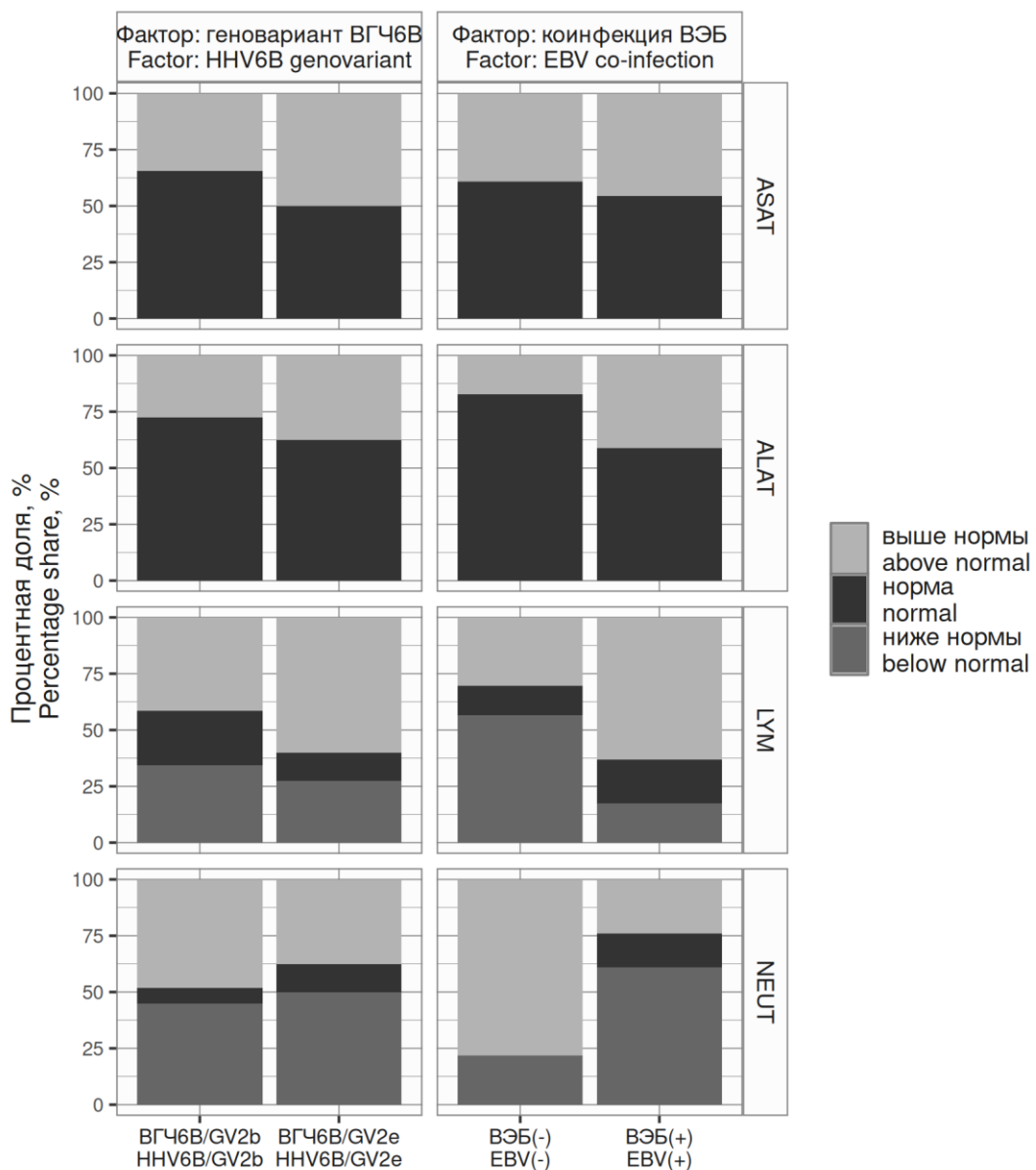


Сумм. - сумма баллов группы симптомов, вн — высокая вирусная нагрузка, нн — низкая вирусная нагрузка.

Sum — sum of scores of symptom group, high — high viral load, low — low viral load.

Рисунок 6. Лабораторные показатели периферической крови у детей с МПС в зависимости от геноварианта ВГЧ6В и коинфицирования ВЭБ.

Figure 6. Laboratory parameters of peripheral blood in children with MLS depending on the HHV6B genovariant and EBV co-infection.



ASAT — содержание АСАТ, Ед/л, ALAT - содержание АЛАТ, Ед/л, LYM — относительное содержание лимфоцитов, %, NEUT — относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов. %.

ASAT — ASAT content, U/L, ALAT — ALAT content, U/L, LYM — relative lymphocyte content, %, NEUT — relative segmented neutrophil content.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Филатова Е.Н., кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник;

адрес: 603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71, ФБУН
ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

телефон: 8(831)469-79-46

e-mail: el.filatova83@mail.ru

Filatova E.N., Candidate of Sciences in Biology, leading researcher;

address: 603950, Russia, Nizhny Novgorod, Malaya Yamskaya st., 71, Blokhina
Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Nizhny
Novgorod;

telephone: 8(831)469-79-46

e-mail: el.filatova83@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Сахарнов Н.А., кандидат биологических наук, старший научный сотрудник;

Sakharnov N.A., Candidate of Sciences in Biology, senior researcher;

Суслов Н.А., лаборант;

Suslov N.A., laboratory assistant;

Попкова М.И., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник;

Popkova M.I., Candidate of Sciences in Medicine, leading researcher;

Уткин О.В., кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией;

Utkin O.V., Candidate of Sciences in Biology, leading researcher — head of laboratory.

Блок 3. Метаданные статьи

ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ О МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ РАЗНООБРАЗИИ ВГЧ6В И ЕГО ВЛИЯНИИ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ТЕЧЕНИЕ МОНОНУКЛЕОЗПОДОБНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

FIRST DATA ON THE MOLECULAR GENETIC DIVERSITY OF HHV6B AND ITS IMPACT ON THE CLINICAL AND LABORATORY COURSE OF MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME IN CHILDREN

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ГЕНОВАРИАНТЫ ВГЧ6В И ИХ ВКЛАД В МПС

RUNNING TITLE: HHV6B GENOVARIANTS' IMPACT ON MLS

Ключевые слова: ВГЧ6В, молекулярно-генетическое разнообразие, геновариант, мононуклеозоподобный синдром, инфекционный мононуклеоз, клинические симптомы, лабораторные показатели.

Keywords: HHV6B, molecular genetic diversity, genovariant, mononucleosis-like syndrome, infectious mononucleosis, clinical symptoms, laboratory parameters.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 16,

количество таблиц – 1,

количество рисунков – 6.

02.12.2014

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	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	Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса. Инфекционные болезни. 2020. Т. 18, № 3. С. 62–72.	Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B., Uchaeva O.N. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection. <i>Infekts. bolezni (Infectious diseases)</i> , 2020, vol. 18, no. 3, pp. 62-72.	https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/infectious-diseases/2020/volume-18-issue-3/39446 [https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-62-72]
2	Крамарь Л.В., Карпухина О.А. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе	Kramary L.V., Karpuhina O.A. Evaluation of general blood test parameters in children with infectious mononucleosis of various etiologies. <i>Modern problems of science and</i>	https://science-education.ru/ru/article/view?id=7904

	различной этиологии. Современная наука и образование. 2012. № 6.	education, 2012, No. 6.	
3	Лысенкова М.Ю., Мелехина Е.В., Каражас Н.В., Свитич О.А., Веселовский П.А., Рыбалкина Т.Н., Бошняк 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. Children Infections, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 11-16.	https://detinf.elpub.ru/jour/article/view/401 [https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-11-16]
4	Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А., Сенатская	Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Soboleva E.A.,	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1807

	<p>А.О., Соболева Е.А., Сахарнов Н.А., Филатова Е.Н., Кулова Е.А. Методические подходы к дифференциальной детекции ВЭБ-1/ВЭБ-2 и ВГЧ-6А/ВГЧ-6В в слюне. Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 3. С. 461–474.</p>	<p>Sakharnov N.A., Filatova E.N., Kulova E.A. Methodological approaches to differential detection of EBV1/EBV2 and HHV6A/HHV6B in saliva. Russian Journal of Infection and Immunity, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 461-474.</p>	<p>[https://doi.org/10.15789/2220-7619-MAT-1807]</p>
5	<p>Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А. Сравнительная характеристика бета-герпес-вирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему. Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 3. С. 5–18.</p>	<p>M.I. Popkova, O.V. Utkin, D.A. Bryzgalova. Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem. Journal Infectology, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 5-18.</p>	<p>https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1235 [https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-3-5-18]</p>

6	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. Russian Journal of Infection and Immunity, 2021, vol. 11, no. 6, pp. 1057-1066.	https://iimmun.ru/iimm/article/view/1661 [https://doi.org/10.15789/2220-7619-MBF-1661]
7	Попкова М.И., Уткин О.В., Соболева Е.А., Филатова Е.Н., Брызгалова Д.А., Сахарнов Н.А. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр 1-го типа, у	Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A., Filatova E.N., Bryzgalova D.A., Sakharnov N.A. The clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus type 1 in hospitalized children. Journal Infectology, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 36-47.	https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1467 [https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-36-47]

	госпитализированных детей. Журнал инфектологии. 2023. Т. 15, № 1. С. 36–47.		
8	Тян Н.С., Бабаченко И.В., Голева О.В., Орлова Е.Д., Безверхая Н.С., Калинин Р.С., Цай В.В., Пинковская Е.В., Крылов А.В., Кусакин А.В., Эйсмонт Ю.А., Мукомолова А.Л., Базиян Е.В. Клинико- лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ- и ВГЧ-6- этиологии у детей. Детские инфекции. 2023. Т. 22, № 4. С. 34–38.	Tian N.S., Babachenko I.V., Goleva O.V., Orlova E.D., Bezverkhaya N.S., Kalinin R.S., Tsay V.V., Pinkovskaya E.V., Krylov A.V., Kusakin A.V., Eismont Y.A., Mukomolova A.L., Baziiian E.V. Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children. Children infections, 2023, vol. 22, no. 4, pp. 34-38.	https://detinf.elpub.ru/jour/arti cle/view/885 [https://doi.org/10.22627/2072- 8107-2023-22-4-34-38]

9	Харченко Ю.П., Зарецкая А.В., Брошков, М.М. Особенности течения инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей. Медицинские новости Грузии. 2019. № 287. С. 51-56.	Kharchenko Yu., Zaretska A., Broshkov M. The features of the course of infectious mononukleosis of different etiology in children. Georgian Med. News, 2019, no. 287, pp. 51-56.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30958288/
10	Ярославцева Н.Г., Тихомиров Д.С., Романова Т.Ю., Игнатова Е.Н., Туполева Т.А., Филатов Ф.П., Гапонова Г.В. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови. Вопросы	Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S., Romanova T.Y., Ignatova E.N., Tupoleva T.A., Filatov F.P., Gaponova T.V. Laboratory diagnostics of active and latent HHV 6-infection in patients with hematological malignancies. problems of Virology, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 84-90.	https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/190 [https://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-84-90]

	вирусологии. 2018. Т. 63, № 2. С. 84–90.		
11	Achour A., Malet I., Le Gal F., Dehee 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.	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.21205 [https://doi.org/10.1002/jmv.21205]
12	Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A.. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. Med. Mal. Infect., 2017, vol. 47, no. 2, pp. 83–91.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X16307405?via%3Dihub [https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.004]
13	Casco A., Johannsen E. EBV Reactivation from Latency Is a	-	https://www.mdpi.com/1999-4915/15/3/726

	Degrading Experience for the Host. <i>Viruses</i> , 2023, vol. 15, no. 3, pp. 726.		[https://doi.org/10.3390/v15030726]
14	Dewin D.R., Catusse J., Gompels U.A. Identification and characterization of U83A viral chemokine, a broad and potent beta-chemokine agonist for human CCRs with unique selectivity and inhibition by spliced isoform. <i>J. Immunol.</i> , 2006, vol. 176, no. 1, pp. 544–556.	-	https://journals.aai.org/jimmunol/article/176/1/544/75227/Identification-and-Characterization-of-U83A-Viral [https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.1.544]
15	Forni D., Cagliani R., Clerici M., Pozzoli U., Sironi M. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-	-	https://academic.oup.com/ve/article/6/1/veaa035/5827471?login=false [https://doi.org/10.1093/ve/vea

	6A/HHV-6B populations. <i>Virus Evol.</i> , 2020, vol. 6, no. 1, pp. veaa035.		a035]
16	Jaworska J., Gravel A., Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons. <i>Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 2010, vol. 107, no. 18, pp. 8369–8374.	-	https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0909951107 [https://doi.org/10.1073/pnas.0909951107]
17	Kawamura Y., Yoshikawa T. Disease Burden of Primary HHV-6B Infection in Immunocompetent Children. <i>Curr. Clin. Micro. Rpt.</i> , 2024, vol. 11, pp. 12–17.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s40588-024-00215-y [https://doi.org/10.1007/s40588-024-00215-y]
18	Miranda J.L. Single-Cell Transcriptomics of Epstein-Barr	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/mra.00342-23

	Virus and Human Herpesvirus 6 Coinfection. Microbiol. Resour. Announc., 2023, vol. 12, no. 7, pp. e0034223.	[https://doi.org/10.1128/mra.00342-23]
19	Morfopoulou S., Buddle S., Torres Montaguth O.E., Atkinson L., Guerra-Assunção J.A., Moradi Marjaneh M., Zennezini Chiozzi R., Storey N., Campos L., Hutchinson J.C., Counsell J.R., Pollara G., Roy S., Venturini C., Antinao Diaz J.F., Siam A., Tappouni L.J., Asgarian Z., Ng J., Hanlon K.S., Lennon A., McArdle A., Czap A., Rosenheim J., Andrade C., Anderson G., Lee J.C.D., Williams R., Williams	https://www.nature.com/articles/s41586-023-06003-w [https://doi.org/10.1038/s41586-023-06003-w]

C.A., Tutill H., Bayzid N., Martin Bernal L.M., Macpherson H., Montgomery K.-A., Moore C., Templeton K., Neill C., Holden M., Gunson R., Shepherd S.J., Shah P., Cooray S., Voice M., Steele M., Fink C., Whittaker T.E., Santilli G., Gissen P., Kaufer B.B., Reich J., Andreani J., Simmonds P., Alrabiah D.K., Castellano S., Chikowore P., Odam M., Rampling T., Houlihan C., Hoschler K., Talts T., Celma C., Gonzalez S., Gallagher E., Simmons R., Watson C., Mandal S., Zambon M., Chand M., Hatcher J., De S., Baillie K.,

	<p>Semple M.G., DIAMONDS Consortium, PERFORM Consortium, ISARIC 4C Investigators, Martin J., Ushiro-Lumb I., Noursadeghi M., Deheragoda M., Hadzic N., Grammatikopoulos T., Brown, R., Kelgeri, C., Thalassinos, K., Waddington, S.N., Jacques, T.S., Thomson, E., Levin, M., Brown J.R., Breuer J. Genomic investigations of unexplained acute hepatitis in children. Nature, 2023, vol. 617, pp. 564–573.</p>	
20	<p>Murata T., Sugimoto A., Inagaki T., Yanagi Y., Watanabe T., Sato Y., Kimura H. Molecular Basis of</p>	<p>https://www.mdpi.com/1999-4915/13/12/2344 [https://doi.org/10.3390/v1312]</p>

	Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation. <i>Viruses</i> , 2021, vol. 13, no. 12, pp. 2344.		2344
21	Naughton P., Healy M., Enright F., Lucey B. Infectious Mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. <i>Br. J. Biomed. Sci</i> , 2021, vol. 78, no. 3, pp. 107–116.	-	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09674845.2021.1903683 [https://doi.org/10.1080/09674845.2021.1903683]
22	Naumenko V., Turk M., Jenne C.N., Kim S.-J. Neutrophils in viral infection. <i>Cell Tissue Res.</i> , 2018, vol. 371, pp. 505–516.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00441-017-2763-0 [https://doi.org/10.1007/s00441-017-2763-0]
23	Nishimura M., Novita B.D., Kato T., Handayani Tjan L., Wang B., Wakata A., Lystia Poetranto A.,	-	https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008648

	<p>Kawabata A., Tang H., Aoshi T., Mori Y. Structural basis for the interaction of human herpesvirus 6B tetrameric glycoprotein complex with the cellular receptor, human CD134. PLoS Pathog., 2020, vol. 16, no. 7, pp. e1008648.</p>		<p>[https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008648]</p>
24	<p>Yurlov K.I., Masalova O.V., Kisteneva L.B., Khlopova I.N., Samokhvalov E.I., Malinovskaya V.V., Parfyonov V.V., Shuvalov A.N., Kushch A.A. Human Herpesviruses Increase the Severity of</p>	-	<p>https://www.mdpi.com/2079-7737/10/6/483 [https://doi.org/10.3390/biology10060483]</p>

	Hepatitis. Biology (Basel.), 2021, vol. 10, no. 6, pp. 483.	
--	--	--