

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

Е.Н. Филатова, Н.А. Сахарнов, Н.А. Суслов, М.И. Попкова, О.В. Уткин

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

Резюме. Вирус герпеса человека 6В (ВГЧ6В) — убиквитарно распространенный возбудитель моноклеозоподобного 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 клиничко-лабораторное течение ВГЧ6В-инфекции не изучен. Целью работы стало изучение внутривидового разнообразия ВГЧ6В, циркулирующего среди детей Нижегородского региона, и его влияния на клиничко-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 АЛТ 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 свидетель-

Адрес для переписки:

Филатова Елена Николаевна
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,
ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии
им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (831) 469-79-46.
E-mail: el.filatova83@mail.ru

Contacts:

Elena N. Filatova
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod,
Malaya Yamskaya str., 71, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod
Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (831) 469-79-46.
E-mail: el.filatova83@mail.ru

Для цитирования:

Филатова Е.Н., Сахарнов Н.А., Суслов Н.А., Попкова М.И., Уткин О.В.
Первые данные о молекулярно-генетическом разнообразии
ВГЧ6В и его влиянии на клиничко-лабораторное течение
моноклеозоподобного синдрома у детей // Инфекция и иммунитет.
2025. Т. 15, № 3. С. 476–488. doi: 10.15789/2220-7619-FDO-17827

Citation:

Filatova E.N., Sakharov N.A., Suslov N.A., Popkova M.I., Utkin O.V. First data
on the molecular genetic diversity of HHV6B and its impact on the clinical
and laboratory course of mononucleosis-like syndrome in children // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15,
no. 3, pp. 476–488. doi: 10.15789/2220-7619-FDO-17827

© Филатова Е.Н. и соавт., 2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-FDO-17827>

ствуют 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, моноклеозоподобный синдром, инфекционный моноклеоз, клинические симптомы, лабораторные показатели.

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., Sakharov N.A., Suslov N.A., Popkova M.I., Utkin O.V.

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

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.

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

Введение

Roseolovirus humanbeta6b (бета-герпесвирус человека 6В, вирус герпеса человека 6В, ВГЧ6В) — повсеместно распространенный представитель семейства *Orthoherpesviridae*, ассоциированный с широким спектром заболеваний человека. Первичное инфицирование ВГЧ6В, как правило, происходит в раннем детском возрасте и протекает с развитием внезапной детской экзантемы, лихорадки неясного генеза, моноклеозоподобного синдрома (МПС) или бессимптомно. Вирус сохраняется в организме пожизненно. Осложнения и реактивация ВГЧ6В-инфекции могут быть сопряжены с тяжелыми поражениями органов центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также, возможно, онкологическими заболеваниями [5, 17]. Высокая (более 90%) пораженность населения данным вирусом обуславливает значительный экономический ущерб от ассоциированных с ним заболеваний и обосновывает необ-

ходимость совершенствования методов надзора за ВГЧ6В-инфекцией.

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

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

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

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

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

Материалы и методы

Характеристика групп исследования. Были исследованы образцы лейкоцитов периферической крови и нестимулированной смешанной слюны 118 детей, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница № 8 г. Нижнего Новгорода» и ГБУЗ НО «Инфекционная клиническая больница № 23 г. Нижнего Новгорода» с симптомами МПС, внезапной детской экзантемы, тонзиллита, тонзиллофарингита. Этиологическую расшифровку заболевания проводили на основании результатов исследований методами ИФА и ПЦР. Серологические исследования были выполнены на базе клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций. Выявляли специфические антитела класса IgM и IgG (с определением авидности) к ВГЧ6, цитомегаловирусу (ЦМВ) и капсидному антигену ВЭБ. Использовали ком-

мерческие тест-системы производства «Вектор-Бест» (Россия) и «Диагностические системы» (Россия). Молекулярно-генетические исследования выполняли на базе ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. ПЦР с количественным определением содержания ДНК ВГЧ6, ЦМВ и ВЭБ выполняли с использованием набора «AmpliSense» производства ФБУН ЦНИИЭ (Россия).

В исследовании участвовали дети с лабораторными признаками ВГЧ6В-инфекции. Пациентов с лабораторными признаками ЦМВ-инфекции из исследования исключали. В зависимости от содержания ДНК ВГЧ6В и обнаружения ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови, а также клинических симптомов пациенты были разделены на 5 групп сравнения: 1) ВГЧ6В(вн) ВЭБ(–)МПС — пациенты с симптомами МПС, высокой вирусной нагрузкой ВГЧ6В более или равно 10 копий/10⁵ клеток, не инфицированные ВЭБ (здесь и далее в скобках указано количество детей; процентная доля детей разного пола; медиана, 1-й и 3-й квартили возраста: n = 16; м 87±8%, ж 13±8%; 2 [1; 3] лет); 2) ВГЧ6В(вн) ВЭБ(+)-МПС — пациенты с симптомами МПС, высокой вирусной нагрузкой ВГЧ6В более или равно 10 копий/10⁵ клеток, инфицированные ВЭБ (n = 15; м 60±13%, ж 40±13%; 2 [1; 2] лет); 3) ВГЧ6В(нн)ВЭБ(–)МПС — пациенты с симптомами МПС, низкой вирусной нагрузкой ВГЧ6В менее 10 копий/10⁵ клеток, не инфицированные ВЭБ (n = 24; м 50±10%, ж 50±10%; 5 [3; 9] лет); 4) ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+)-МПС — пациенты с симптомами МПС, низкой вирусной нагрузкой ВГЧ6В менее 10 копий/10⁵ клеток, инфицированные ВЭБ (n = 67; м 59±6%, ж 41±6%; 6 [3; 10] лет); 5) ВГЧ6В(нн)ВЭБ(–)неМПС — пациенты с внезапной экзантемой, тонзиллитом, тонзиллофарингитом, без симптомов МПС, с низкой вирусной нагрузкой ВГЧ6В менее 10 копий/10⁵ клеток, не инфицированные ВЭБ (n = 14; м 36±11%, ж 64±11%; 9 [4; 14] лет). Контрольную группу составили практически здоровые дети без клинических и лабораторных признаков ВГЧ6В- и ВЭБ-инфекции, проходившие диспансеризацию в клиниках «НИКА СПРИНГ НН» и «Тонус Кроха и семейная Стоматология» г. Нижнего Новгорода (n = 71; м 56±6%, ж 44±6%; 6 [4; 8] лет).

Типирование последовательностей ВГЧ6В. Из образцов лейкоцитов крови и слюны выделяли тотальную нуклеиновую кислоту с использованием комплекта реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия). Детекцию ВГЧ6В и наработку фрагмента U90B(part431) осуществляли с использованием разработанного нами лабораторного варианта тест-системы в формате ПЦР (патент РФ № RU2805956C1 от 20.02.2023). Процедуры выполняли соглас-

но оптимизированному ранее протоколу [4, 6]. Полученные ампликоны выделяли из агарозного геля и очищали с использованием набора реагентов «ФбиоГель» (Фрактал Био, Россия), внесение флуоресцентной метки выполняли с применением набора реагентов «Big Dye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit» (Applied Biosystems, США) в соответствии с указаниями производителя. Очистку меченой ДНК выполняли с применением 3М раствора ацетата натрия, очищенную ДНК растворяли в 20 мкл HiDi формамида. Секвенирование по методу Сэнгера выполняли на аппарате «AB-3500 genetic analyzer» (Applied Biosystems, США) с оригинальным программным обеспечением 3500 Data Collection Software Version 1.0.

Выполняли множественное выравнивание расшифрованных последовательностей фрагмента U90B(part431) и референсных последовательностей ВГЧ6В с применением алгоритма ClustalW. Типирование ВГЧ6В выполняли на основании нуклеотидных замен в сигнатурных позициях согласно разработанной нами ранее классификации (табл.).

Анализ взаимосвязи геноварианта ВГЧ6В и клинико-лабораторных характеристик МПС. Анализ проводили среди пациентов с симптомами МПС (группы ВГЧ6В(вн)ВЭБ(–)МПС, ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(–)МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+МПС), инфицированных мажорными геновариантами вируса (ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/Gv2e). Изучали данные медицинских карт стационарного больного, а именно выраженность клинических признаков и результаты общеклинического

и стандартного биохимического анализа крови. Для выполнения множественного факторного анализа клинико-лабораторные признаки объединили в группы.

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

К группам лабораторных признаков отнесли: лейкоцитарные показатели (абсолютное содержание лейкоцитов, относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, ядерно-интоксикационный индекс), гематологические показатели (абсолютное содержание эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ), показатели синдрома цитолиза (содержание АСАТ, АЛАТ, общего, прямого и непрямого билирубина) и биохимические показатели (содержание общего белка и глюкозы) периферической крови. Лабораторные признаки ранжировали относительно половой и возрастной нормы с получением трех возможных значений: –1 — ниже нормы, 0 — соответствует норме, 1 — превышает норму.

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

Table. 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/GV1a HHV6B/GV1a	MF511175.2	Не определен Not defined	C	T	G	A	A
ВГЧ6В/GV2a HHV6B/GV2a	AY245913.1	Азия Asia	G	T	A	A	C
ВГЧ6В/GV2b HHV6B/GV2b	KY274506.2	Западная Европа, Северная Америка West Europe, North America	G	T	A	G	C
ВГЧ6В/GV2e HHV6B/GV2e	PP922035	Нижегородская область, Россия Nizhny Novgorod region, Russia	G	T	A	C	C

Примечание. * — Сведения о распространенности геновариантов ВГЧ6В получены при анализе метаданных последовательностей, размещенных в банке данных NCBI, а также о результатах собственных исследований; ** — координаты указаны относительно последовательности ВГЧ6В (NCBI ID AF157706).

Note. * — 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; ** — coordinates are set according to reference sequence HHV6B (NCBI ID AF157706).

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

Статистический анализ. Нормальность распределения оценивали с применением критерия Шапиро–Уилка. Различия (Δ) значений количественных переменных в группах сравнения анализировали с применением критерия Манна–Уитни. Наличие корреляции между количественными переменными тестировали путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Различия частот распределения качественных переменных в пределах одной группы оценивали с применением критерия хи-квадрат Пирсона. Различия частот качественных переменных в двух группах сравнения анализировали с применением точного критерия Фишера. Расчет отношения шансов (ОШ) выполняли с применением метода оценки максимального правдоподобия Уалда. Доверительный интервал (ДИ) составил 95%.

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

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

Соблюдение этических требований. Информированное согласие родителей или опекунов на проведение исследовательской работы в соответствии с положениями Хельсинкской

декларации (2013) было получено лечащими врачами медицинской организации. Работа получила одобрение на заседании локального этического комитета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (протокол № 3 от 11.11.2021 г.).

Результаты

Молекулярно-генетическое разнообразие ВГЧ6В среди детей Нижегородского региона. Всего было исследовано 205 образцов лейкоцитов периферической крови и 166 образцов слюны. ДНК ВГЧ6 обнаруживалась в 78% (161 из 205 ед.) образцов лейкоцитов и 82% (136 из 166 ед.) образцов слюны. Во всех образцах, содержащих ДНК ВГЧ6, детектировали только ВГЧ6В. Установить геновариант ВГЧ6В удалось в 92% (148 из 161 ед.) и 88% (119 из 136 ед.) образцов лейкоцитов и слюны, содержащих ДНК вируса.

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

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

Среди здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией в Нижегородском регионе выявлена циркуляция четырех геновариантов ВГЧ6В: ВГЧ6В/GV1a, ВГЧ6В/GV2a, ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e (рис. 2). Во всех группах доминирующими геновариантами являлись ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e. Геноварианты ВГЧ6В/GV1a и ВГЧ6В/GV2a встречались реже, а в малочисленных группах сравнения (ВГЧ6В(нн)ВЭБ(–) МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+) МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(–)неМПС) не были выявлены. Среди групп сравнения частота выявления геноварианта

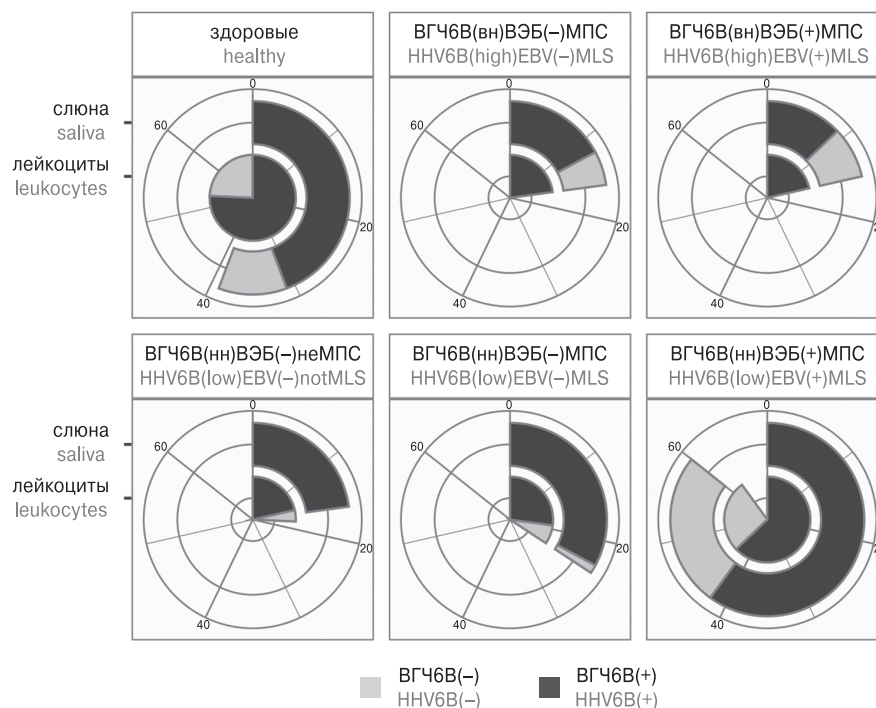


Рисунок 1. Выявляемость ДНК ВГЧ6В в образцах лейкоцитов крови и слюны здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией

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

Примечание. Вн — высокая вирусная нагрузка, нн — низкая вирусная нагрузка, МПС — мононуклеозоподобный синдром.
Note. High — high viral load, low — low viral load, MLS — mononucleosis-like syndrome.

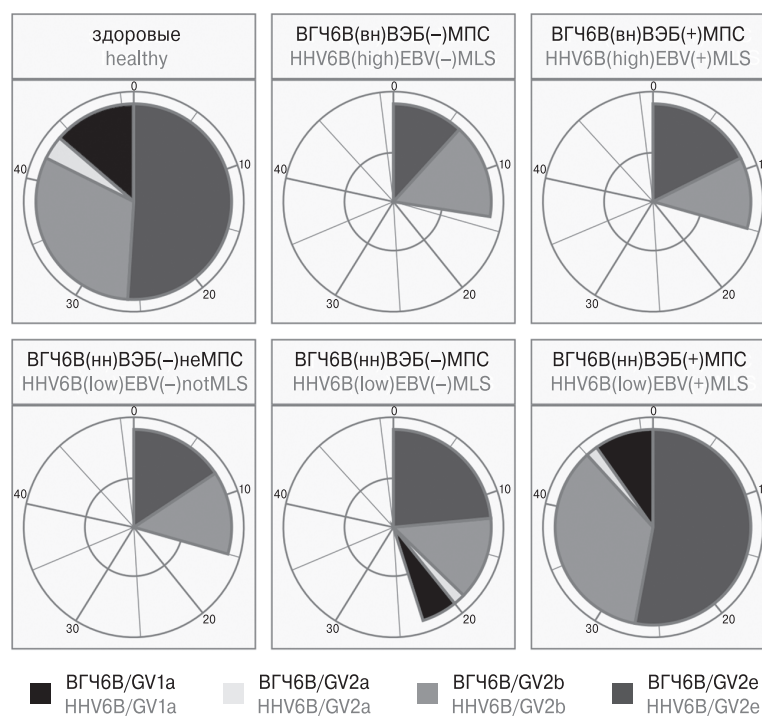


Рисунок 2. Выявляемость геновариантов ВГЧ6В среди здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией

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

Примечание. Вн — высокая вирусная нагрузка, нн — низкая вирусная нагрузка, МПС — мононуклеозоподобный синдром.
Note. High — high viral load, low — low viral load, MLS — mononucleosis-like syndrome.

ВГЧ6В/GV2e варьировала в пределах 43–60%, геноварианта ВГЧ6В/GV2b — 31–57%, частота выявления геноварианта ВГЧ6В/GV1a составила 13–14%, геноварианта ВГЧ6В/GV2a — 2–4%. Различия частот встречаемости доминирующих и минорных геновариантов ВГЧ6В в пределах одной группы были статистически значимыми ($p < 0,05$). Статистически значимых различий частот встречаемости геновариантов ВГЧ6В между группами сравнения найдено не было.

Влияние геноварианта ВГЧ6В на вирусную нагрузку в лейкоцитах крови. У здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией, инфицированных доминирующими геновариантами ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e, исследовали содержание ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах периферической крови. В группах детей с низкой вирусной нагрузкой (ВГЧ6В(нн)ВЭБ(+))МПС, ВГЧ6В(нн)ВЭБ(–)МПС и ВГЧ6В(нн)ВЭБ(–)неМПС содержание ДНК ВГЧ6В было сопоставимо

с показателем у здоровых детей и не зависело от геноварианта вируса (рис. 3). У детей с вирусной нагрузкой выше 10 копий/ 10^5 лимфоцитов, не инфицированных ВЭБ, содержание ДНК ВГЧ6В в зависимости от геноварианта также не изменялось. Различия в содержании ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах крови при инфицировании различными геновариантами вируса выявлены в группе детей с высокой нагрузкой и ВЭБ-коинфекцией. В группе детей с ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+))МПС, инфицированных геновариантом ВГЧ6В/GV2e, вирусная нагрузка в лейкоцитах была в 3,4 раза ниже ($\Delta = 17,5$, ДИ = 16,1–46,2 копий/ 10^5 клеток, $p = 0,036$) чем у детей той же группы, инфицированных геновариантом ВГЧ6В/GV2b.

Особенности клинико-лабораторного течения ВГЧ6В-ассоциированного МПС у детей. Изучены факторы, обуславливающие клинико-лабораторное течение МПС у ВГЧ6В-

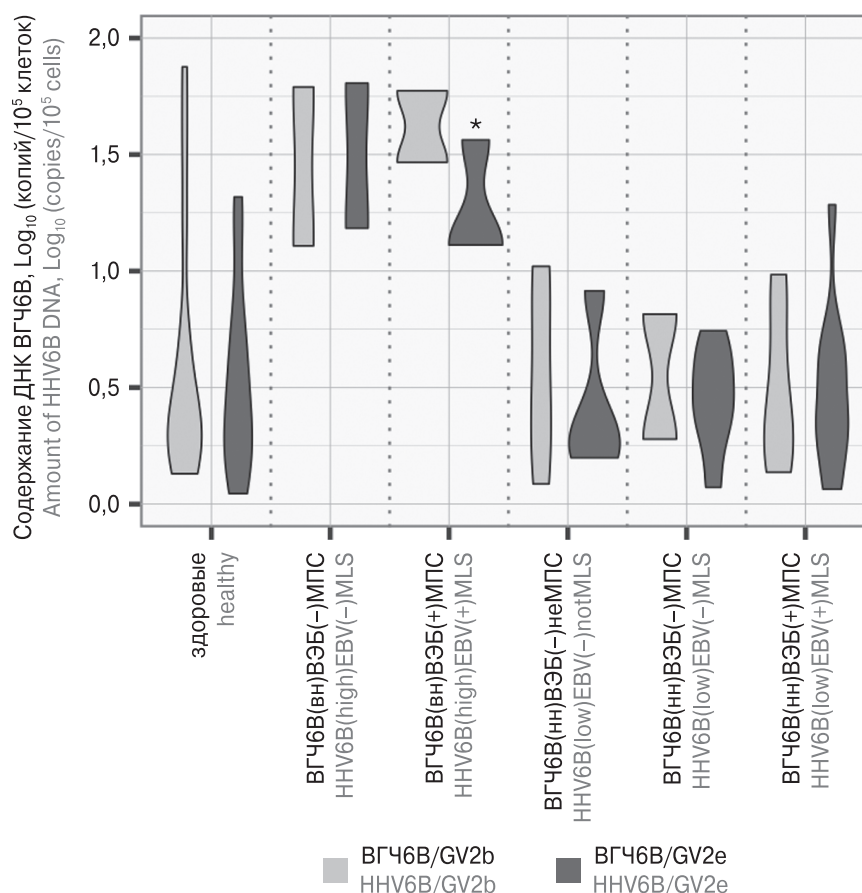


Рисунок 3. Содержание ДНК ВГЧ6В в лейкоцитах периферической крови здоровых детей и детей с ВГЧ6В-инфекцией

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

Примечание. * — 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.

Note. * — 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.

инфицированных детей. С применением множественного факторного анализа произведена оценка вариабельности клинических и лабораторных признаков течения инфекции и определение параметров, ее объясняющих. Анализ проводили в координатах двух первых компонент, суммарно объясняющих 25,4% дисперсии (рис. 4). Геометрические центры групп пациентов были разделены в пространстве в зависимости от отношения к группе сравнения и геноварианта ВГЧ6В. На распределение точек вдоль оси первой компоненты преимущественно оказывал влияние фактор инфицирования ВЭБ, вдоль оси второй компоненты — фактор уровня вирусной нагрузки ВГЧ6В. В зависимости от геноварианта ВГЧ6В разделение точек пациентов в пространстве происходило вдоль обеих осей, но преимущественно вдоль оси второго измерения.

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

Установлено, что высокая вирусная нагрузка ВГЧ6В при МПС у детей ассоциирована с усилением симптомов интоксикации (рис. 5). По сравнению с детьми с низкой вирусной нагрузкой, у пациентов групп ВГЧ6В(вн)ВЭБ(–)МПС и ВГЧ6В(вн)ВЭБ(+)/МПС были более вы-

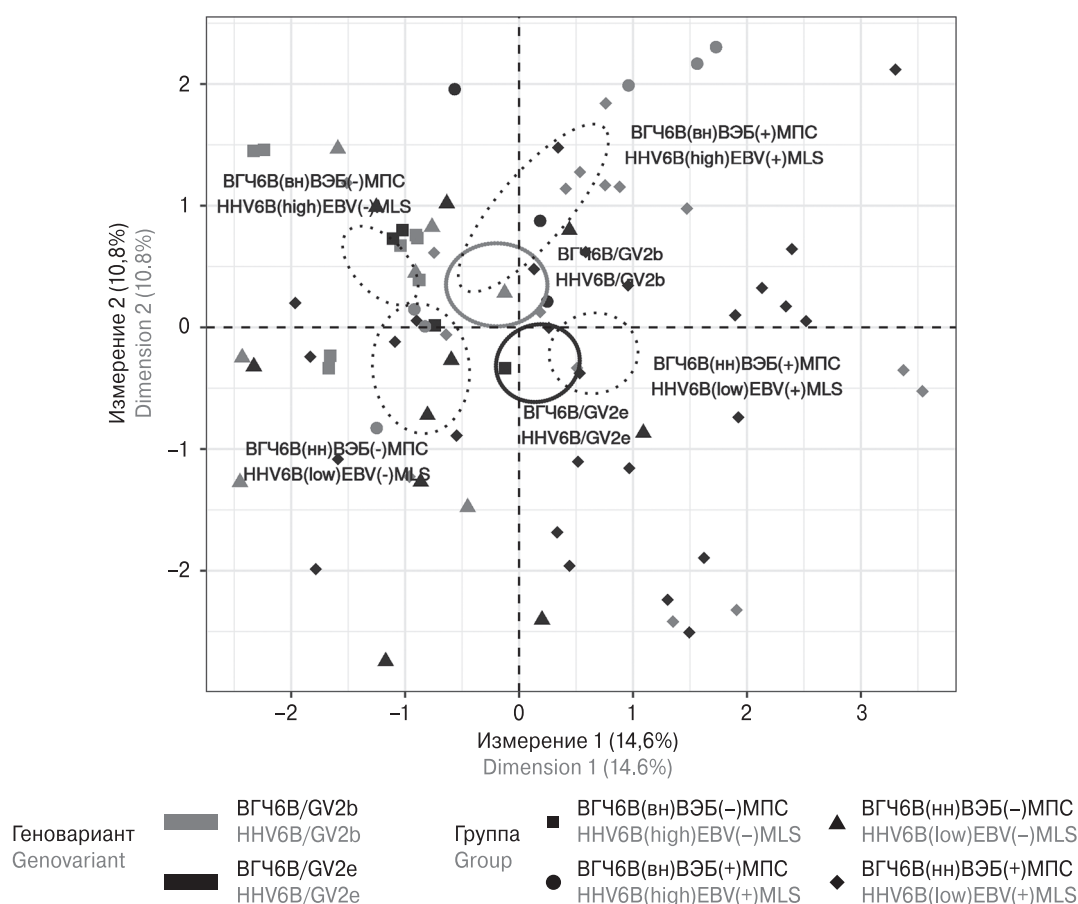


Рисунок 4. Множественный факторный анализ зависимости клиничко-лабораторных характеристик у детей с МПС от геноварианта ВГЧ6В, содержания ДНК ВГЧ6В и коинфицирования ВЭБ

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

Примечание. 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.
Note. 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.

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

При коинфицировании ВЭБ у детей с МПС усиливались симптомы острого тонзиллита, гепатоспленомегалии и лимфаденопатии (рис. 5). По сравнению со случаями ВГЧ6В-

моноинфекции, у ВЭБ-положительных пациентов были более выражены такие симптомы как: налет ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0–0,5 баллов, $p < 0,001$), отек ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,5–0,5 баллов, $p < 0,001$), все симптомы острого тонзиллита в совокупности ($\Delta = 1,0$, ДИ = 1,0–1,5 баллов, $p < 0,001$), увеличение печени ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0–0,5 баллов, $p < 0,001$), все симптомы гепатоспленомегалии в совокупности ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0–0,5 баллов, $p < 0,001$) и увеличение лимфатических узлов ($\Delta = 0,5$, ДИ = 0,0–1,0 баллов, $p < 0,001$). У ВЭБ(+) пациентов выявлена положительная корреляция между содержанием ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови и выраженностью клинических симптомов: увеличением лимфатических узлов ($\rho = 0,36$, ДИ = 0,11–0,57, $p = 0,006$), размера печени ($\rho = 0,37$, ДИ = 0,12–0,58, $p = 0,005$), всех симптомов группы гепатоспленомегалии в совокупности ($\rho = 0,37$, ДИ = 0,11–0,58, $p = 0,006$), а также размеров миндалин ($\rho = 0,29$, ДИ = 0,19–0,62, $p = 0,001$).

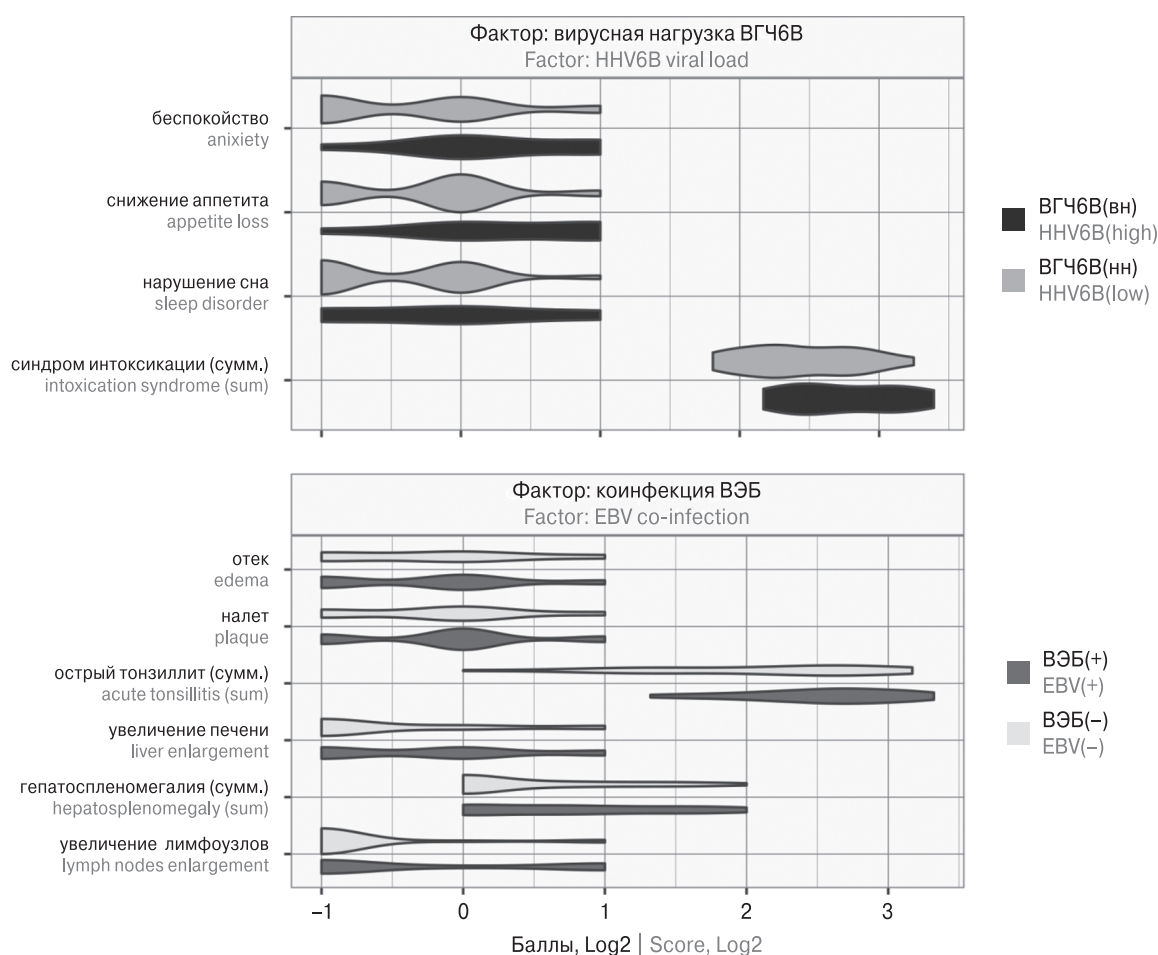


Рисунок 5. Выраженность клинических признаков у детей с МПС в зависимости от вирусной нагрузки ВГЧ6В и коинфицирования ВЭБ

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

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

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

При МПС, ассоциированном с ВЭБ-коинфекцией, наблюдали изменение лабораторных признаков синдрома цитоллиза, а также лейкоцитарных показателей (рис. 6). У ВЭБ(+) пациентов по сравнению с детьми с ВГЧ6В-моноинфекцией в периферической крови чаще наблюдали повышение содержания АЛАТ (ОШ = 1,4, ДИ = 1,2–1,6, $p < 0,001$), снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов (ОШ = 1,2, ДИ = 1,1–1,3, $p < 0,001$) и повышение содержания лимфоцитов (ОШ = 1,1, ДИ = 1,0–1,2, $p = 0,047$). Напротив, у детей с ВГЧ6В-моноинфекцией чаще выявляли повышение содержания зрелых нейтрофилов (ОШ = 2,5, ДИ = 2,0–3,3, $p < 0,001$) и снижение содержания лимфоцитов (ОШ = 2,0, ДИ = 1,4–2,5, $p < 0,001$) в крови.

У пациентов, инфицированных геновариантом ВГЧ6В/GV2e, чаще выявляли лабораторные признаки развития синдрома цитоллиза (рис. 6). По сравнению с детьми, инфицированными геновариантом ВГЧ6В/GV2b, случаи инфицирования геновариантом ВГЧ6В/GV2e чаще характеризовались повышением содержания АСАТ (ОШ = 1,3, ДИ = 1,1–1,5, $p = 0,002$) и АЛАТ (ОШ = 1,2, ДИ = 1,0–1,4, $p = 0,035$). Также в крови у детей с МПС, инфицированных ВГЧ6В/GV2e, чаще наблюдалось повышение содержания лимфоцитов (ОШ = 1,6, ДИ = 1,2–2,1, $p < 0,001$), в то время как при инфицировании ВГЧ6В/GV2b более часто обнаруживали повышение содержания сегментоядерных нейтрофилов (ОШ = 1,4, ДИ = 1,1–1,7, $p = 0,025$).

Обсуждение

Впервые в России на примере Нижегородского региона охарактеризовано молекулярно-генетическое разнообразие ВГЧ6В, циркулирующего среди детей. Обнаружено доминирование геновариантов ВГЧ6В/GV2e и ВГЧ6В/GV2b. Геновариант ВГЧ6В/GV2e на текущий момент обнаружен исключительно в Нижегородской области, в то время как геновариант ВГЧ6В/GV2b, согласно данным банка NCBI Nucleotide, выявляют преимущественно в странах Западной Европы и Северной Америки (Великобритании, Германии, США). Минорные геноварианты ВГЧ6В/GV1a и ВГЧ6В/GV2a, также выявленные в Нижегородском регионе, происходят как из стран Северной Америки и Европы (США и Великобритания), так и из стран Азии (Япония, Китай). Таким образом, ВГЧ6В, циркулирующий среди детей Нижегородского региона, является эндемичным либо проявляет родство с европейскими вариантами, в то время как азиатские варианты вируса менее распространены. Обращает на себя внимание тот факт, что современные данные о филогеографии ВГЧ6В крайне ограничены [15] и дальнейшие исследования на терри-

тории России и других регионов мира могут изменить имеющиеся представления о распространности геновариантов вируса.

Изучение пейзажа циркулирующих геновариантов ВГЧ6В становится особенно актуальным в свете полученных нами свидетельств о влиянии генетического полиморфизма вируса на течение ВГЧ6В-опосредованного МПС. Показано, что, наряду с содержанием ДНК ВГЧ6В и наличием ВЭБ-коинфекции, генова-

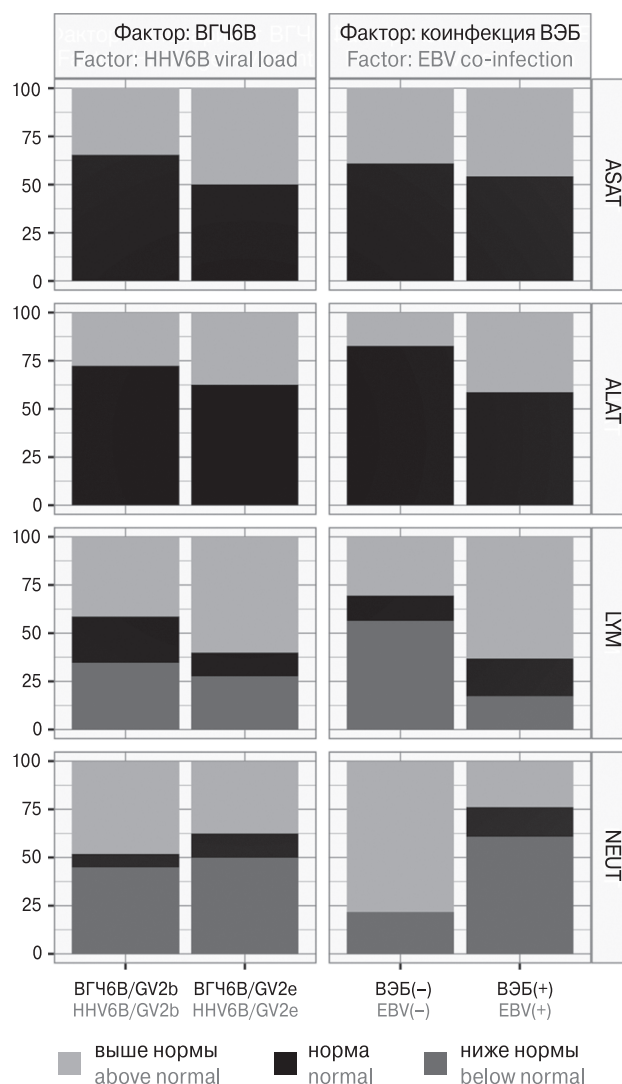


Рисунок 6. Лабораторные показатели периферической крови у детей с МПС в зависимости от геноварианта ВГЧ6В и коинфицирования ВЭБ

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

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

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

риант ВГЧ6В является фактором, определяющим клинические и лабораторные признаки заболевания. Обобщив полученные результаты, можно полагать, что при ВГЧ6-опосредованном МПС выраженность симптомов интоксикации связана с уровнем репликации ВГЧ6В, а симптомов острого тонзиллита, гепатоспленомегалии и лимфаденопатии — с уровнем репликации ВЭБ. Полученные результаты соответствуют изложенным в научной литературе данным о том, что острый тонзиллит, гепатоспленомегалия и лимфаденопатия являются клиническими признаками, характерными для ВЭБ-ИМ [1, 8, 9, 21].

Генетический полиморфизм ВГЧ6В оказывает влияние на изменения лейкоцитарной формулы у детей с МПС. Инфицирование ВГЧ6В/GV2b обуславливает протекание МПС с преимущественным увеличением содержания нейтрофилов, а в случае с ВГЧ6В/GV2е — с преобладающим ростом содержания лимфоцитов. За распознавание клеточных рецепторов отвечает уникальный комплекс гликопротеинов gH/gL/gQ1/gQ2 оболочки ВГЧ6В [23], а гены U39 и U48, кодирующие молекулы гликопротеинов, обладают высоким межвидовым и внутривидовым полиморфизмом [11]. Экспериментально установлено, что клеточный тропизм штамма ВГЧ6В HST (соответствует геноварианту ВГЧ6В/GV2a в нашей классификации) ограничен экспрессирующими рецептор CD134 Т-лимфоцитами [12, 23]. Тропизм других геновариантов ВГЧ6В не изучен, однако возможность взаимодействия с клетками широкого спектра описана у другого генетически близкого розеоловируса — *Roseolovirus humanbeta6a* [12]. Различные геноварианты ВГЧ6В могут обладать разным клеточным тропизмом, в том числе к конкретным популяциям иммунокомпетентных клеток, что будет обуславливать наблюдаемые различия лейкоцитарной формулы у детей с МПС.

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

У детей с установленным геновариантом ВГЧ6В/GV2е, по сравнению с детьми, инфицированными геновариантом ВГЧ6В/GV2b, чаще выявляли увеличение содержания АСАТ

и АЛАТ в периферической крови, что свидетельствует о различном гепатотоксическом потенциале двух геновариантов вируса. Потенциальная способность геноварианта ВГЧ6В/GV2е повреждать клетки печени может лежать в основе развития тяжелых форм гепатитов [19, 24].

Обращает на себя внимание схожесть лабораторных признаков МПС, обусловленных ВГЧ6В/GV2е и ВЭБ. Для обоих вирусов характерны изменения лейкоцитарной формулы в сторону снижения содержания нейтрофилов и увеличения количества лимфоцитов, а также признаки развития синдрома цитолиза, что косвенно свидетельствует о способности двух вирусов поражать схожий спектр клеточных мишеней. Возможная конкуренция ВГЧ6В/GV2е и ВЭБ за клеточные мишени в случае коинфекции может объяснять наблюдаемое снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В в лейкоцитах крови в группе ВГЧ6В(вн) ВЭБ(+)/МПС (рис. 3), а также частоты выявления ДНК ВГЧ6В в слюне детей с ВГЧ6В(нн) ВЭБ(+)/МПС (рис. 1). Известно, что реактивация ВЭБ сопровождается подавлением экспрессии множества генов хозяина [13], включая факторы репликации ВГЧ6В [20]. Показано снижение вирусной нагрузки как ВГЧ6В, так и ВЭБ при смешанной инфекции у детей с ИМ [8, 10]. Очевидно, что существует сложная взаимосвязь между ВГЧ6В и ВЭБ, обусловленная их способностью взаимно регулировать экспрессию генов [18]. Итог взаимной активации двух вирусов зависит от множества факторов, не последнюю роль среди которых играет генетический полиморфизм ВГЧ6В и ВЭБ [7].

Заключение

Впервые в России нами изучено молекулярно-генетическое разнообразие ВГЧ6В, циркулирующего среди детей. На территории Нижегородского региона выявлены четыре геноварианта вируса, два из которых являются доминирующими. Впервые получены свидетельства того, что генетический полиморфизм ВГЧ6В оказывает влияние на течение ВГЧ6В-обусловленного МПС. У пациентов с МПС, инфицированных различными геновариантами ВГЧ6В, выявлены разнонаправленные изменения лейкоцитарной формулы, а также отличия лабораторных показателей развития цитотоксического синдрома. Полученные данные могут объяснить представленные в литературе противоречивые сведения о клинико-лабораторных особенностях течения ИМ и МПС различной этиологии. Кроме того, наши результаты подчеркивают значимость полной этиологической расшифровки случаев МПС в целях правильной интерпретации лабораторных показателей пациентов и назначения адекватной терапии.

Список литературы/References

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. *Infektsionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2020, vol. 18, no. 3, pp. 62–72. (In Russ.)] doi: 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 различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. [Kramary L.V., Karpuhina O.A. Evaluation of general blood test parameters in children with infectious mononucleosis of various etiologies. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2012, no. 6. (In Russ.)] URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=7904>
3. Лысенкова М.Ю., Мелехина Е.В., Каражас Н.В., Свитич О.А., Веселовский П.А., Рыбалкина Т.Н., Бошьян Р.Е., Косенчук В.В., Музыка А.Д., Горелов А.В., Усенко Д.В., Иванова М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А- и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы // Детские инфекции. 2019. Т. 18, № 1. С. 11–16. [Lysenkova M.Yu., Melekhina E.V., Karazhas N.V., Svitich O.A., Veselovsky P.A., Rybalkina T.N., Boshyan R.E., Kosenchuk V.V., Muzyka A.D., Gorelov A.V., Usenko D.V., Ivanova M.Yu. The clinical and epidemiological features of HHV-6A and HHV-6B infections in children of Moscow. *Detskie infektsii = Children Infections*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 11–16. (In Russ.)] doi: 10.22627/2072-8107-2019-18-1-11-16
4. Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А., Сенатская 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. [Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Soboleva E.A., Sakharov N.A., Filatova E.N., Kulova E.A. Methodological approaches to differential detection of EBV1/EBV2 and HHV6A/HHV6B in saliva. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 3, pp. 461–474. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MAT-1807
5. Попкова М.И., Уткин О.В., Брызгалова Д.А. Сравнительная характеристика бета-герпесвирусов человека 6А и 6В. Современный взгляд на проблему // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 3. С. 5–18. [Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A. Comparative characteristics of human betaherpesviruses 6A and 6B. A modern view on the problem. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2021, vol. 13, no. 3, pp. 5–18. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2021-13-3-5-18
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., Sakharov N.A., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O., Kulova E.A. Methodological basics for differential detection of EBV1/EBV2 and HHV6A/HHV6B. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2021, vol. 11, no. 6, pp. 1057–1066. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-MBF-1661
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 госпитализированных детей // Журнал инфектологии. 2023. Т. 15, № 1. С. 36–47. [Popkova M.I., Utkin O.V., Soboleva E.A., Filatova E.N., Bryzgalova D.A., Sakharov N.A. The clinical and laboratory characteristics of infectious mononucleosis caused by the Epstein–Barr virus type 1 in hospitalized children. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*, 2023, vol. 15, no. 1, pp. 36–47. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2023-15-1-36-47
8. Тянь 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., Кусякин 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. *Detskie infektsii = Children Infections*, 2023, vol. 22, no. 4, pp. 34–38. (In Russ.)] doi: 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 mononucleosis of different etiology in children. *Meditinskii novosti Gruzii = Georgian Medical News*, 2019, no. 287, pp. 51–56. (In Russ.)]
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 вирусологии. 2018. Т. 63, № 2. С. 84–90. [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. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2018, vol. 63, no. 2, pp. 84–90. (In Russ.)] doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-2-84-90
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. doi: 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. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004
13. Casco A., Johannsen E. EBV reactivation from latency is a degrading experience for the host. *Viruses*, 2023, vol. 15, no. 3: 726. doi: 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. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 1, pp. 544–556. doi: 10.4049/jimmunol.176.1.544

15. Forni D., Cagliani R., Clerici M., Pozzoli U., Sironi M. Evolutionary analysis of exogenous and integrated HHV-6A/HHV-6B populations. *Virus Evol.*, 2020, vol. 6, no. 1: veaa035. doi: 10.1093/ve/veaa035
16. Jaworska J., Gravel A., Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 18, pp. 8369–8374. doi: 10.1073/pnas.0909951107
17. Kawamura Y., Yoshikawa T. Disease burden of primary HHV-6B infection in immunocompetent children. *Curr. Clin. Micro. Rpt.*, 2024, vol. 11, pp. 12–17. doi: 10.1007/s40588-024-00215-y
18. Miranda J.L. Single-cell transcriptomics of Epstein–Barr virus and Human herpesvirus 6 coinfection. *Microbiol. Resour. Announc.*, 2023, vol. 12, no. 7: e0034223. doi: 10.1128/mra.00342-23
19. Morfopoulou S., Buddle S., Torres Montaguth O.E., Atkinson L., Guerra-Assunção J.A., Moradi Marjaneh M., Zennechini 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 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., 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., Thalassinou, 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. doi: 10.1038/s41586-023-06003-w
20. Murata T., Sugimoto A., Inagaki T., Yanagi Y., Watanabe T., Sato Y., Kimura H. Molecular basis of Epstein–Barr virus latency establishment and lytic reactivation. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 12: 2344. doi: 10.3390/v13122344
21. Naughton P., Healy M., Enright F., Lucey B. Infectious mononucleosis: diagnosis and clinical interpretation. *Br. J. Biomed. Sci.*, 2021, vol. 78, no. 3, pp. 107–116. doi: 10.1080/09674845.2021.1903683
22. Naumenko V., Turk M., Jenne C.N., Kim S.-J. Neutrophils in viral infection. *Cell. Tissue. Res.*, 2018, vol. 371, pp. 505–516. doi: 10.1007/s00441-017-2763-0
23. Nishimura M., Novita B.D., Kato T., Handayani Tjan L., Wang B., Wakata A., Lystia Poetranto A., 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: e1008648. doi: 10.1371/journal.ppat.1008648
24. 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 hepatitis. *Biology (Basel)*, 2021, vol. 10, no. 6: 483. doi: 10.3390/biology10060483

Авторы:

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

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

Суслов Н.А., лаборант лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;

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

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

Authors:

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

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

Suslov N.A., Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

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

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