

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ВГЧ-6-ОПОСРЕДОВАННОГО ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА У ДЕТЕЙ МЕТОДОМ ДИСКРИМИНАНТНОГО АНАЛИЗА

Е.Н. Филатова<sup>1</sup>, Л.А. Солнцев<sup>1</sup>, Н.Б. Преснякова<sup>1</sup>, Е.А. Кулова<sup>2</sup>, О.В. Уткин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский институт МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия

**Резюме.** Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) — лимфотропный вирус, являющийся этиологическим агентом инфекционного мононуклеоза (ИМ) у детей. ВГЧ-6-опосредованный инфекционный мононуклеоз (ВГЧ-6М) не имеет четко выраженных клинических особенностей. Иммунопатогенетические аспекты данного заболевания на сегодняшний день изучены не полностью. Целью настоящей работы явилось изучение особенностей количественного состава популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови детей с ВГЧ-6М. Материалом для исследования послужили образцы периферической крови детей с диагнозом «инфекционный мононуклеоз», а также практически здоровых детей. В зависимости от этиологической причины заболевания дети с ИМ были разделены на три группы: ВГЧ-6М, ИМ иной этиологии и микст-инфекция (сочетание ВГЧ-6 и вируса Эпштейна–Барр и/или цитомегаловируса). Практически здоровые дети сформировали четвертую группу. В образцах крови методом проточной цитофлуориметрии определяли абсолютное содержание следующих популяций иммунокомпетентных клеток: общей популяции Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, дубль-позитивных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), НК-клеток и В-лимфоцитов. На основе полученных данных о популяционном составе клеток крови проводили дискриминантный анализ — строили модель зависимости принадлежности ребенка к одной из четырех групп, анализируемых попарно. Применяли метод машинного обучения — алгоритм градиентного бустинга над решающими деревьями. При этом определяли, возможна ли классификация пациентов на основе изучаемых показателей и какая комбинация показателей является оптимальной для классификации. В результате исследования удалось классифицировать следующие пары групп: здоровые дети — дети с ВГЧ-6М, здоровые дети — дети с ИМ иной этиологии, дети с ВГЧ-6М — дети с ИМ иной этиологии. При решении задачи классификации детей с микст-инфекцией и детей любой другой группы не удалось найти модель удовлетворительного качества. По сравнению с практически здоровыми детьми, дети с ВГЧ-6М отличались повышенным содержанием общего пула Т-лимфоцитов и цитотоксических Т-клеток, а также пониженным содержанием дубль-позитивных Т-лимфоцитов. В отличие от детей с ИМ иной этиологии, дети с ВГЧ-6М характеризова-

**Адрес для переписки:**

Филатова Елена Николаевна  
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,  
ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии  
им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.  
Тел.: 8 (831) 469-79-46 (служебн.).  
Факс: 8 (831) 469-79-20.  
E-mail: filatova@nniiem.ru

**Contacts:**

Elena N. Filatova  
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod,  
Malaya Yamskaya str., 71, Blokhina Research Institute  
of Epidemiology and Microbiology.  
Phone: +7 (831) 469-79-46 (office).  
Fax: +7 (831) 469-79-20.  
E-mail: filatova@nniiem.ru

**Библиографическое описание:**

Филатова Е.Н., Солнцев Л.А., Преснякова Н.Б., Кулова Е.А., Уткин О.В. Определение некоторых иммунологических особенностей ВГЧ-6-опосредованного инфекционного мононуклеоза у детей методом дискриминантного анализа // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2. С. 223–229. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-223-229

**Citation:**

Filatova E.N., Solntsev L.A., Presnyakova N.B., Kulova E.A., Utkin O.V. Determination of some immunological features of HHV-6-mediated infectious mononucleosis in children by the method of discriminatory analysis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 223–229. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-223-229

лись повышенным содержанием цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов и пониженным количеством дубль-позитивных Т-клеток. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что ВГЧ-6-опосредованный инфекционный мононуклеоз вызывает у детей изменения в количественном составе некоторых популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови, отличное от ИМ иной этиологии.

**Ключевые слова:** ВГЧ-6, инфекционный мононуклеоз, популяционный состав клеток крови, иммунитет, проточная цитометрия, градиентный бустинг.

## DETERMINATION OF SOME IMMUNOLOGICAL FEATURES OF HHV-6-MEDIATED INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN BY THE METHOD OF DISCRIMINATORY ANALYSIS

Filatova E.N.<sup>a</sup>, Solntsev L.A.<sup>a</sup>, Presnyakova N.B.<sup>a</sup>, Kulova E.A.<sup>b</sup>, Utkin O.V.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Blokhina Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

<sup>b</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Abstract.** Human herpesvirus type 6 (HHV-6) is a lymphotropic virus that is an etiological agent of infectious mononucleosis (IM) in children. HHV-6-mediated infectious mononucleosis (HHV-6M) does not have clearly defined clinical features. Nowadays immunopathogenetic aspects of this disease have not been fully understood. The purpose of this work was to study the characteristics of the quantitative composition of populations of immunocompetent cells of peripheral blood in children with HHV-6M. The material for the study was samples of peripheral blood from children with “infectious mononucleosis” diagnosis and from virtually healthy children. Depending on the etiologic cause of the disease, children with IM were divided into three groups: HHV-6M, IM of other etiology and mixed infection (combination of HHV-6 and Epstein–Barr virus and/or Cytomegalovirus). Virtually healthy children formed the fourth group. In blood samples, the absolute content of the following populations of immunocompetent cells was determined by the method of flow cytometry: the total population of T-lymphocytes, T-helpers, cytotoxic T-lymphocytes, double positive T-lymphocytes (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), NK cells and B-lymphocytes. Discriminant analysis was carried out: based on the obtained data on the population composition of blood cells we constructed a model of a child’s attribution to one of the four groups analyzed in pairs. We used the method of machine learning — the algorithm of gradient boosting over decision trees. It was determined whether it is possible to classify patients on the basis of the studied indicators and which combination of indicators is optimal for classification. As a result of the study it was possible to classify the following pairs of groups: healthy children — children with HHV-6M, healthy children — children with IM of other etiology, children with HHV-6M — children with IM of other etiology. When solving the problem of classifying children from group with mixed infection and from any other group, it was not possible to find a model of satisfactory quality. In comparison with virtually healthy children, children with HHV-6M were characterized by an increased content of the total population of T-lymphocytes and cytotoxic T-cells, as well as by a reduced content of double-positive T-lymphocytes. Compared with children with IM of other etiology, children with HHV-6M were characterized by an increased content of cytotoxic T-lymphocytes, T-helpers, B-lymphocytes and a reduced number of double-positive T cells. Our results indicate that HHV-6-mediated infectious mononucleosis causes changes in the quantitative composition of certain populations of immunocompetent cells of peripheral blood, different from those of other etiology, in children.

**Key words:** HHV-6, infectious mononucleosis, population composition of blood cells, immunity, flow cytometry, gradient boosting.

## Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) — широко распространенное заболевание, вызываемое вирусами семейства *Herpesviridae*. Латентными носителями вирусов являются 90% городского населения, однако острый инфекционный процесс развивается лишь у 10% инфицированных лиц, чаще всего — у детей и подростков. В настоящее время хорошо изучены особенности течения ИМ, обусловленного вирусом Эпштейна–Барр. При этом в этиологической структуре заболевания ИМ, вызванный вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6М), занимает 20%, а в сочетании с микст-инфекцией — до 40%. Клиническая

картина ВГЧ-6М принципиально не отличается от ВЭБ-опосредованного, что затрудняет его диагностику [1].

Известно, что ВГЧ-6 является лимфотропным вирусом. Он обладает повышенным тропизмом к CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитам и моноцитам, ограниченно реплицируется в CD8<sup>+</sup> Т-клетках, В-лимфоцитах, НК-клетках и макрофагах [2]. Как и при ВЭБ-опосредованном ИМ, иммунный ответ при ВГЧ-6М включает в себя усиление воспалительных реакций, активацию В-клеточного звена иммунного ответа и продукции антител, активацию Т-лимфоцитов и НК-клеток [5]. Отличительные иммунологические особенности течения ВГЧ-6М на сегодняшний день изучены недостаточно.

Анализ взаимосвязи в изменениях иммунного статуса пациента с этиологической картиной заболевания, стадией развития либо характером течения инфекционного процесса — сравнительно трудная задача. Сложность проблемы обусловлена наличием тесной ассоциации и кооперации между компонентами иммунной системы, зависимостью их функций от регуляторных сигналов со стороны нервной и эндокринной систем, а также индивидуальных характеристик организма. Чаще всего не удается выявить единственный патогномический «иммунологический маркер» заболевания и следует рассматривать несколько взаимосвязанных параметров в комплексе. Для решения задач подобного типа целесообразно применять дискриминантный анализ методами машинного обучения (обучения с учителем), позволяющими идентифицировать паттерн факторов, взаимодействие которых приводит к конкретному результату.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей количественного состава популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови детей с ВГЧ-6-опосредованным инфекционным мононуклеозом.

## Материалы и методы

*Получение и подготовка данных.* Материалом для исследования послужили образцы периферической крови детей 7–13 лет с диагнозом «Острый инфекционный мононуклеоз». Забор материала производили после получения информированного согласия родителей или опекунов. С помощью коммерческого набора «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия) в исследуемых образцах крови определяли содержание трех вирусов-возбудителей ИМ: вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и ВГЧ-6. В зависимости от полученных результатов детей с ИМ разделяли на группы: группа 1 — в крови пациентов выявлялась только ДНК ВГЧ-6 (ВГЧ-6М); 2 — в крови пациентов не выявлялась ДНК ВГЧ-6 (ИМ иной этиологии); 3 — в крови пациентов выявлялась ДНК ВГЧ-6 и любого из двух других герпесвирусов (микст-инфекция). В качестве группы сравнения выступили практически здоровые дети сопоставимого пола и возраста, не имевшие на момент исследования клинических и лабораторных признаков ИМ.

Предметом исследования явилось абсолютное содержание популяций лимфоидных клеток периферической крови: общей популяции Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, ТЛ), Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>, Тх), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>, ЦТЛ), дубль-позитивных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, дпТЛ), NK-клеток (CD3<sup>-</sup>

CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>, ВЛ). Популяционный состав клеток крови исследовали методом многоцветной проточной цитофлуориметрии. Использовали 6-цветную панель реагентов «BD Multitest™» с пробирками Trucount («BD Biosciences», США).

На основе проанализированного материала была сформирована матрица, где каждая строка соответствовала пациенту, отнесенному к той или иной группе, а столбцы представляли собой факторы — значения содержания популяций клеток крови. Далее проводился попарный анализ всех исследованных групп детей.

*Бинарная классификация.* Строилась модель зависимости принадлежности пациента к одной из двух групп от значений факторов в различных комбинациях. При этом определяли, возможна ли классификация (разделение на группы) пациентов на основе факторов и какая комбинация факторов наиболее пригодна для классификации. Использовался один из методов машинного обучения — алгоритм градиентного бустинга над решающими деревьями (gradient boosting classifier, GBC). Алгоритм был реализован в пакете «scikit-learn» для языка Python [4].

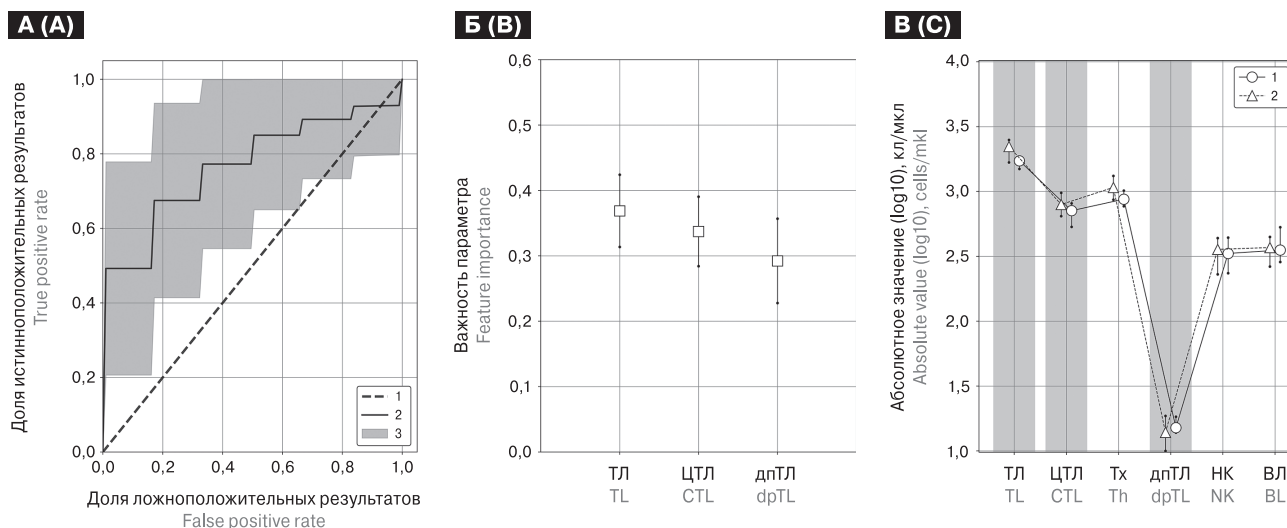
Каждый набор данных разделяли на тренировочную и тестовую выборки в соотношении 0,7:0,3. Обучение классификатора проводили на тренировочной выборке, валидацию работы классификатора — на тестовой выборке. Для получения статистически устойчивых результатов использовали метод кросс-валидации (функция StratifiedShuffleSplit из пакета «scikit-learn»), повторяя процедуру разделения 30 раз.

В качестве метрик эффективности работы классификатора применяли параметры:

- площадь под кривой ошибок (area under receiver operating characteristic curve, area under ROC, AUC) — соотношение доли истинно-положительных результатов и доли ложноположительных результатов (то есть степень отличия классификатора от случайного);
- аккуратность (score) — доля правильно классифицированных образцов тестовой выборки.

Благодаря применению метода кросс-валидации получали множество значений метрик эффективности, для которых рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Качество классификатора считали удовлетворительным при среднем значении  $AUC \geq 0,75$ .

Для каждой пары групп сравнения строилась набор GBC-моделей с учетом всех возможных комбинаций факторов. Определяли набор факторов, дающий классификатор с максимально возможными значениями AUC и score. Для каждого из факторов рассчитывали важность (feature importance) — значимость фактора для процедуры классификации. Сумма важностей всех факторов составляла 1.

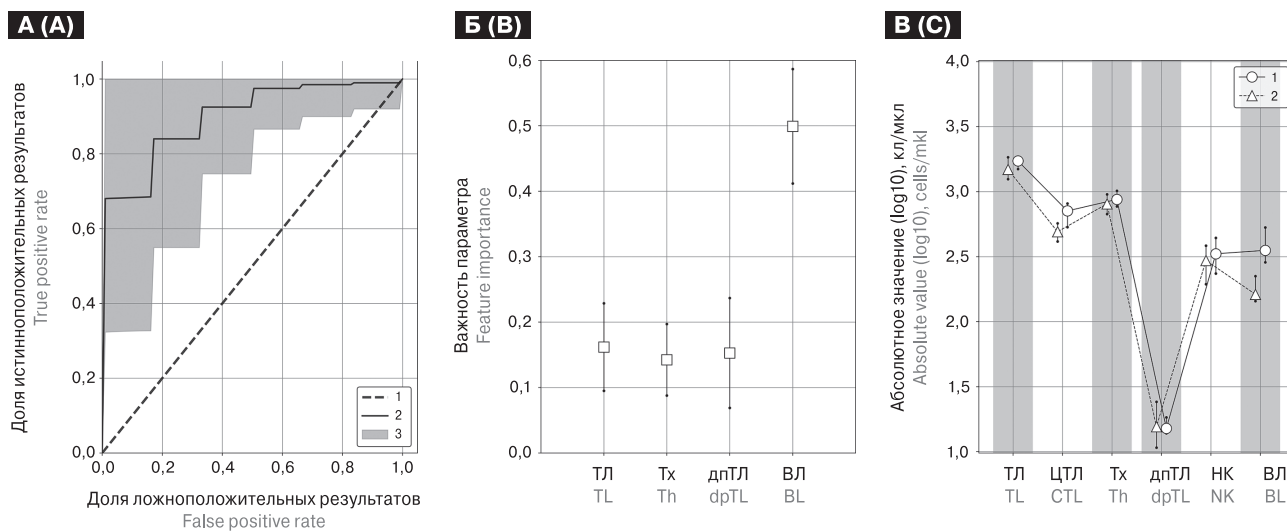


**Рисунок 1. Дискриминантный анализ (с использованием GBC) количественного состава популяций иммунокомпетентных клеток здоровых детей и детей с ВГЧ-6М**

Figure 1. Discriminant analysis (using GBC), applied to quantitative composition of populations of immunocompetent cells in virtually healthy children and children with HHV-6M

А — график кривой ошибок GBC модели: 1 — ROC-кривая случайного классификатора (AUC = 0.5); 2 — усредненная ROC-кривая GBC модели; 3 — стандартное отклонение значений ROC-кривой GBC модели. Б — важность параметров в GBC модели (среднее значение и стандартное отклонение). В — абсолютные значения параметров, использованных в GBC модели (медиана, 25 и 75 квантили): 1 — практически здоровые дети; 2 — дети с ВГЧ-6М.

A — ROC-curve of GBC model: 1 — ROC-curve of random classifier (AUC = 0.5); 2 — mean ROC-curve of GBC model; 3 — GBC model ROC-curve standard deviation. B — feature importance of GBC model (mean and standard deviation). C — absolute values of features, used in GBC model (median, 25 and 75 quantile): 1 — virtually healthy children; 2 — children with HHV-6M.



**Рисунок 2. Дискриминантный анализ (с использованием GBC) количественного состава популяций иммунокомпетентных клеток здоровых детей и детей с ИМ иной этиологии**

Figure 2. Discriminant analysis (using GBC), applied to quantitative composition of populations of immunocompetent cells in virtually healthy children and children with IM of other etiology

А — график кривой ошибок GBC модели: 1 — ROC-кривая случайного классификатора (AUC = 0.5); 2 — усредненная ROC-кривая GBC модели; 3 — стандартное отклонение значений ROC-кривой GBC модели. Б — важность параметров в GBC модели (среднее значение и стандартное отклонение). В — абсолютные значения параметров, использованных в GBC модели (медиана, 25 и 75 квантили): 1 — практически здоровые дети; 2 — дети с ИМ иной этиологии.

A — ROC-curve of GBC model: 1 — ROC-curve of random classifier (AUC = 0.5); 2 — mean ROC-curve of GBC model; 3 — GBC model ROC-curve standard deviation. B — feature importance of GBC model (mean and standard deviation). C — absolute values of features, used in GBC model (median, 25 and 75 quantile): 1 — virtually healthy children; 2 — children with IM of other etiology.

## Результаты

При разделении практически здоровых детей и детей с ВГЧ-6М наилучший результат ( $AUC = 0,77 \pm 0,17$ ,  $score = 0,72 \pm 0,12$ ) был достигнут с использованием факторов содержания ТЛ, ЦТЛ и дпТЛ (рис. 1), из которых ТЛ характеризовался большей важностью. По сравнению с практически здоровыми детьми количество ТЛ в крови детей с ВГЧ-6М было повышено в 1,3 раза, а количество ЦТЛ — в 1,1 раза. Содержание дпТЛ было снижено в 1,1 раза.

При классификации практически здоровых детей и детей с ИМ иной этиологии максимальные метрики эффективности ( $AUC = 0,90 \pm 0,13$ ,  $score = 0,83 \pm 0,11$ ) демонстрировала модель, учитывающая сочетанное содержание ТЛ, Тх, дпТЛ и ВЛ (рис. 2). Наибольшей важностью для классификатора обладал фактор содержания ВЛ, в то время как важность остальных факторов была равноценно низкой. Содержание ТЛ в крови детей с ИМ иной этиологии снижалось в 1,2 раза, содержание Тх — в 1,1 раза, содержание ВЛ — в 2,2 раза. Количество дпТЛ возрастало в 1,1 раза по сравнению с практически здоровыми детьми.

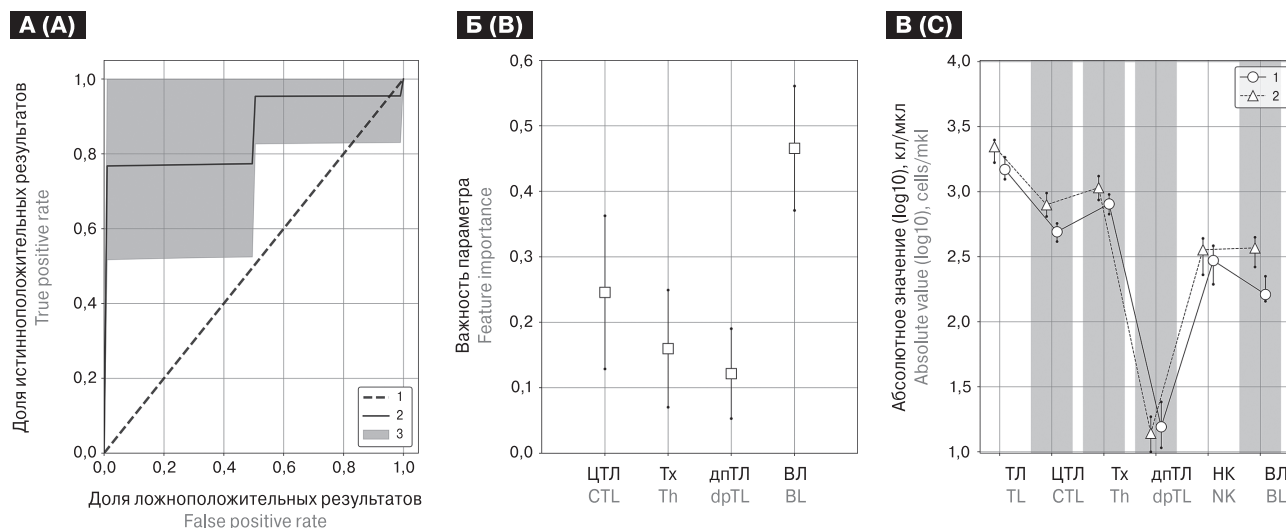
Классификация детей с ВГЧ-6М и ИМ иной этиологии была проведена с максимальной эффективностью ( $AUC = 0,87 \pm 0,13$ ,  $score =$

$0,76 \pm 0,12$ ) при включении в модель факторов содержания Тх, ЦТЛ, дпТЛ и ВЛ (рис. 3). Наибольшую важность для классификатора имел фактор содержания ВЛ. При сравнении детей с ВГЧ-6М и ИМ иной этиологии выявлено, что у детей с ВГЧ-6М содержание Тх в крови было выше в 1,3 раза, содержание ЦТЛ — в 1,6 раза, содержание ВЛ — в 2,3 раза. Количество дпТЛ было ниже в 1,1 раза.

При попытке классифицировать пары сравнения здоровые дети — дети с микст-инфекцией, дети с ВГЧ-6М — дети с микст-инфекцией и дети с ИМ иной этиологии — дети с микст-инфекцией модель с удовлетворительным качеством классификатора построить не удалось.

## Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у детей ВГЧ-6М оказывает влияние на содержание популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови, отличное от ИМ иной этиологии. По сравнению с практически здоровыми детьми, ВГЧ-6М у детей характеризовался повышением содержания ТЛ, ЦТЛ и снижением количества дпТЛ. При сравнении с ИМ иной этиологии, ВГЧ-6М отличался повышенным содержанием ЦТЛ, Тх и ВЛ, а также снижением количества дпТЛ.



**Рисунок 3. Дискриминантный анализ (с использованием GBC) количественного состава популяций иммунокомпетентных клеток детей с ИМ иной этиологии и детей с ВГЧ-6М**

Figure 3. Discriminant analysis (using GBC), applied to quantitative composition of populations of immunocompetent cells in children with IM of other etiology and children with HHV-6M

А — график кривой ошибок GBC модели: 1 — ROC-кривая случайного классификатора ( $AUC = 0,5$ ); 2 — усредненная ROC-кривая GBC модели; 3 — стандартное отклонение значений ROC-кривой GBC модели. Б — важность параметров в GBC модели (среднее значение и стандартное отклонение). В — абсолютные значения параметров, использованных в GBC модели (медиана, 25 и 75 квантили): 1 — дети с ИМ иной этиологии; 2 — дети с ВГЧ-6М.

A — ROC-curve of GBC model: 1 — ROC-curve of random classifier ( $AUC = 0,5$ ); 2 — mean ROC-curve of GBC model; 3 — GBC model ROC-curve standard deviation. B — feature importance of GBC model (mean and standard deviation). C — absolute values of features, used in GBC model (median, 25 and 75 quantile): 1 — children with IM of other etiology; 2 — children with HHV-6M.

Существует два вида ВГЧ-6: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. ВГЧ-6А чаще всего выявляется у ВИЧ-инфицированных лиц [4] и пациентов с нейровоспалительными заболеваниями [12]. ВГЧ-6В более распространен в популяции и в 97% случаях является этиологической причиной ВГЧ-6-ассоциированных заболеваний детей и взрослых [7]. Два вида вируса имеют различную тропность к иммунокомпетентным клеткам. ВГЧ-6А эффективно поражает Тх, ЦТЛ и НК-клетки. ВГЧ-6В обладает тропизмом к Тх и дендритным клеткам, но не способен персистировать в ЦТЛ [2, 6]. Оба вируса способны поражать ВЛ, однако только при условии коинфицирования ВЭБ [3]. При развитии инфекции ВГЧ-6 угнетает противовирусный иммунный ответ за счет подавления пролиферации пораженных клеток и изменения баланса продуцируемых ими цитокинов и хемокинов широкого спектра [6, 8].

дпТЛ периферической крови являются популяцией клеток с недостаточно охарактеризованными функциональными свойствами. Известно, что при вирусных инфекциях дпТЛ способны усиливать миграцию и цитотоксическую функцию ЦТЛ [10]. ВГЧ-6А способен индуцировать экспрессию молекулы CD4 на поверхности пораженных CD8<sup>+</sup> Т-клеток, тем самым вызывая повышение содержания дпТЛ [9]. Данные о взаимодействии ВГЧ-6В с дпТЛ на сегодняшний день отсутствуют.

В нашем исследовании мы не определяли вид ВГЧ-6, являющийся этиологическим агентом ИМ. Однако на основании эпидемиологических данных мы можем предположить, что наиболее вероятно дети с ВГЧ-6М были инфицированы вирусом вида В. Выявленные нами отличительные особенности содержания популяций имму-

нокомпетентных клеток при ВГЧ-6М отражают как биологические свойства вируса, так и работу иммунной системы пациентов. Так, отличительной чертой инфекции явилось повышение содержания ЦТЛ, что может свидетельствовать об усилении цитотоксического звена иммунитета. При этом содержание дпТЛ падало либо вследствие поражения вирусом, либо в результате апоптоза, вызванного гиперактивацией клеток [10]. В отличие от ИМ иной этиологии, при ВГЧ-6М не наблюдали снижения количества ВЛ, очевидно, вследствие неспособности вируса поражать клетки этой популяции.

Следует также отметить, что в случае микстинфекции не удалось выявить отличительных особенностей содержания иммунокомпетентных клеток. Предположительно, полученный результат обусловлен разнонаправленным влиянием нескольких вирусов, персистирующих в одном организме.

## Заключение

Нами был определен комплекс показателей состояния клеточного звена иммунитета, характерный для развития ВГЧ-6М у детей. По сравнению с практически здоровыми детьми, отличительными иммунологическими особенностями течения инфекционного процесса явилось повышение содержания ТЛ и ЦТЛ и снижение количества дпТЛ в периферической крови. В отличие от ИМ иной этиологии, ВГЧ-6М не сопровождался снижением содержания Тх и ВЛ. Полученные результаты отражают особенности иммунопатогенеза ВГЧ-6М и могут использоваться в качестве дополнительного критерия при постановке диагноза ИМ у детей.

## Список литературы/References

1. Новосад Е.В., Шамшева О.В., Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Егорова Н.Ю., Михайловская Г.В., Никитина А.А., Зоненштайн Т.П. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа // Детские инфекции. 2008. Т. 7, № 1. С. 36–38. [Novosad E.V., Shamsheva O.V., Lvov N.D., Melnichenko A.V., Yegorova N.Yu., Mikhaylovskaja G.V., Nikitina A.A., Zonenshayn T.P. Infectious mononucleosis, associated with herpes virus type 6. *Detskie infektsii = Children's Infections*, 2008, vol. 7, no. 1, pp. 36–38. (In Russ.)]
2. Филатова Е.Н., Уткин О.В. Современные подходы к моделированию герпесвирусной инфекции // МедиАль. 2014. № 2 (12). С. 172–197. [Filatova E.N., Utkin O.V. Modern approaches to the modeling of herpesvirus infection. *MediAl' = MediAl*, 2014, no. 2 (12), pp. 172–197. (In Russ.)]
3. Ablashi D.V., Lusso P., Hung C.L., Salahuddin S.Z., Josephs S.F., Llana T., Kramarsky B., Biberfeld P., Markham P.D., Gallo R.C. Utilization of human hematopoietic cell lines for the propagation and characterization of HBLV (human herpesvirus 6). *Int. J. Cancer*, 1989, vol. 42, iss. 5, pp. 787–791. doi: 10.1002/ijc.2910420526
4. Ablashi D.V., Marsh S., Kaplan M., Whitman J.E., Pearson G.R. HHV-6 infection in HIV-infected asymptomatic and AIDS patients. *Intervirology*, 1998, vol. 41, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.1159/000024909
5. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. Human herpesviruses: biology, therapy and immunoprophylaxis. *Cambridge: Cambridge University Press*, 2007, 1408 p.
6. Dagna L., Pritchett J.C., Lusso P. Immunomodulation and immunosuppression by human herpesvirus 6A and 6B. *Future Virol.*, 2013, vol. 8, no. 3, pp. 273–287. doi: 10.2217/fvl.13.7
7. Dewhurst S., McIntyre K., Schnabel K., Hall C.B. Human herpesvirus 6 (HHV-6) variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of U.S. infants. *J. Clin. Microbiol.*, 1993, vol. 31, no. 2, pp. 416–418.
8. Flamand L., Gosselin J., Stefanescu I., Ablashi D., Menezes J. Immunosuppressive effect of human herpesvirus 6 on T-cell functions: suppression of interleukin-2 synthesis and cell proliferation. *Blood*, 1995, vol. 85, iss. 5, pp. 1263–1271.

9. Lusso P., De Maria A., Malnati M., Lori F., DeRocco S.E., Baseler M., Gallo R.C. Induction of CD4 and susceptibility to HIV-1 infection in human CD8<sup>+</sup> T lymphocytes by human herpesvirus 6. *Nature*, 1991, vol. 349, no. 6309, pp. 533–535. doi: 10.1038/349533a0
10. Overgaard N.H., Jung J.-W., Steptoe R.J., Wells J.W. CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> double-positive T cells: more than just a developmental stage? *J. Leukoc. Biol.*, 2015, vol. 97, iss. 1, pp. 31–38. doi: 10.1189/jlb.1RU0814-382
11. Pedregosa F., Varoquaux G., Gramfort A., Michel V., Thirion B., Grisel O., Blondel M., Prettenhofer P., Weiss R., Dubourg V., Vanderplas J., Passos A., Cournapeau D., Brucher M., Perrot M., Duchesnay E. Scikit-learn: machine learning in Python. *J. Mach. Learn. Res.*, 2011, vol. 12, pp. 2825–2830.
12. Soldan S.S., Berti R., Salem N., Secchiero P., Flamand L., Calabresi P.A., Brennan M.B., Maloni H.W., McFarland H.F., Lin H.C., Patnaik M., Jacobson S. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat. Med.*, 1997, vol. 3, no. 12, pp. 1394–1397.

**Авторы:**

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

**Солнцев Л.А.**, к.б.н., зав. лабораторией ГИС-технологий и биоинформатики ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;

**Преснякова Н.Б.**, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;

**Кулова Е.А.**, к.м.н., ассистент кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский институт МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия;

**Уткин О.В.**, к.б.н., зав. лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия; доцент кафедры микробиологии и иммунологии ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский институт МЗ РФ, г. Нижний Новгород, Россия.

**Authors:**

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

**Solntsev L.A.**, PhD (Biology), Head of the Laboratory of GIS-Technology and Bioinformatics, Blokhina Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Presnyakova N.B.**, Researcher, Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Blokhina Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Kulova E.A.**, PhD (Medicine), Assistant of the Department of Children Infections, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

**Utkin O.V.**, PhD (Biology), Head of the Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Blokhina Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation.

Поступила в редакцию 17.01.2018  
Принята к печати 08.02.2018

Received 17.01.2018  
Accepted 08.02.2018