



МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВЭБ И ВГЧ6В: ВЛИЯНИЕ НА ВИРУСНУЮ НАГРУЗКУ ПРИ КО-ИНФЕКЦИИ

Е.Н. Филатова, Н.А. Сахарнов, Н.А. Суслов, М.И. Попкова, Н.Н. Зайцева, О.В. Уткин
Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

Molecular genetic diversity of EBV and HHV6V: impact on viral load in coinfection

E.N. Filatova, N.A. Sakharov, N.A. Suslov, M.I. Popkova, N.N. Zaitseva, O.V. Utkin
Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician
I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель: исследовать молекулярно-генетическое разнообразие вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В в аспекте его влияния на содержание ДНК возбудителей у детей при ко-инфицировании.

Материалы и методы: обследованы 246 детей с симптомами мононуклеозоподобного синдрома и 118 детей-вирусоносителей без клинических признаков заболевания. С помощью иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции и полимеразной цепной реакции в реальном времени установлен этиологический агент заболевания у детей с мононуклеозоподобным синдромом, носительство вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В у здоровых детей, определено содержание ДНК вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В в лейкоцитах периферической крови. Вирус Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В осуществляли на основании аминокислотной последовательности фрагмента белка LMP-1 вируса Эпштейна — Барр и нуклеотидной последовательности фрагмента гена U90 вируса герпеса человека 6В.

Результаты: вирус Эпштейна — Барр и вирус герпеса человека 6В (манифестная ко-инфекция или здоровое вирусоносительство) обнаружены у 31 % детей с мононуклеозоподобным синдромом и 34 % здоровых детей соответственно. Выявлена циркуляция 4 геновариантов вируса Эпштейна — Барр (B95-8, NC, China-1 и MEDneg) и 4 геновариантов вируса герпеса человека 6В (GV1a, GV2a, GV2b и GV2e) у детей с моноинфекцией, 11 сочетаний геновариантов вирусов при ко-инфицировании. Среди геновариантов вируса Эпштейна — Барр доминировали B95-8 и NC, среди вируса герпеса человека 6В — GV2b и GV2e. У детей с мононуклеозоподобным синдромом установлено снижение содержания ДНК вируса Эпштейна — Барр в лейкоцитах крови на 230–276 копий/10⁵ клеток при ко-инфицировании геновариантом ВЭБ/B95-8 и любым из установленных геновариантов ВГЧ6В по сравнению с моноинфекцией. При ко-инфицировании геновариантом ВЭБ/B95-8 и геновариантами ВГЧ6В/GV2b или ВГЧ6В/GV2e также наблюдали снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В на 1,3 копий/10⁵ клеток. В случаях ВЭБ/B95-8 + ВГЧ6В/GV1a и ВЭБ/B95-8 + ВГЧ6В/GV2e ко-инфекции у детей с мононуклеозоподобным синдромом установлена линейно-логарифмическая

Abstract

Aim. The aim of the study was to investigate molecular genetic diversity of Epstein-Barr virus (EBV) and human herpes virus 6B (HHV6B) and its influence on viral load in children of Nizhny Novgorod region during co-infection.

Materials and methods. 246 children with mononucleosis-like syndrome (MLS) and 118 healthy virus-carriers were examined. Based on serological and PCR studies, etiological agent in children with MLS and EBV and/or HHV6B carriage in healthy children were established, EBV and/or HHV6V DNA content in blood leukocytes was determined. EBV and HHV6B genotyping was performed based upon amino acid sequence of EBV LMP-1 protein fragment and nucleotide sequence of HHV6B U90 gene fragment.

Results. EBV + HHV6B manifest coinfection or healthy carriage was detected in 31 % of children with MLS and 34 % of healthy children, respectively. Circulation of 4 EBV genovariants (B95-8, NC, China-1, and MEDneg) and 4 HHV6B genovariants (GV1a, GV2a, GV2b, and GV2e) was detected under mono-infection, 11 combinations of virus genovariants — under coinfection. Under mono-infection and coinfection, EBV/B95-8, EBV/NC, HHV6B/GV2b and HHV6B/GV2e genovariants dominated. In children with MLS, EBV DNA content decreased by 230-276 copies/10⁵ cells under EBV/B95-8 coinfection compared to mono-infection regardless of HHV6B genovariants. Under EBV/B95-8 + HHV6B/GV2b or EBV/B95-8 + HHV6B/GV2e coinfection HHV6B viral load decreased by 1.3 copies/10⁵ cells. Under EBV/B95-8 + HHV6B/GV1a and EBV/B95-8 + HHV6B/GV2e coinfection HHV6B and EBV DNA content interconnected in linear-logarithmic manner.

Conclusion. Molecular genetic polymorphism of EBV and HHV6B influenced on viral DNA content in blood leukocytes of children with MLS during coinfection.

зависимость между содержанием ДНК вируса герпеса человека 6В и вируса Эпштейна — Барр.

Заключение: установлено влияние молекулярно-генетического полиморфизма вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6В на содержание ДНК вирусов в лейкоцитах крови детей с мононуклеозоподобным синдромом при ко-инфекции.

Ключевые слова: вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека 6В, ко-инфекция, молекулярно-генетический полиморфизм, геновариант, вирусная нагрузка.

Введение

Вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ, *Lymphocryptovirus humangamma4*) и вирус герпеса человека 6В (ВГЧ6В, *Roseolovirus humanbeta6b*) — одни из наиболее распространенных представителей семейства *Orthoherpesviridae*, поражающих человека. Оба вируса персистируют в лимфоцитах, клетках эпителия носоглотки и слюнных желез [1, 2]. Оба вируса способны внедряться в геном пораженных клеток в виде эписомы (ВЭБ) или путем интеграции в область теломер хромосом (ВГЧ6В), формируя пожизненную инфекцию, которая большую часть времени протекает в латентной форме [1, 3–5].

Распространенность ВЭБ и ВГЧ6В среди населения крайне высока. Первичное инфицирование, как правило, происходит в раннем детском возрасте, различные клинические проявления инфекции наблюдаются преимущественно у детей. По данным отечественных исследователей, среди взрослых здоровых лиц антитела к ВЭБ обнаруживают у 85–100% обследованных [6], антитела к ВГЧ6В — у 78–93% индивидов [7]. У детей с мононуклеозоподобным синдромом (МПС) или ОРВИ в качестве этиологического агента заболевания определяют ВЭБ в 23–53% случаев, ВГЧ6В — в 23–92% случаев [8–12]. Высока частота встречаемости микст-инфекций, наиболее распространенной (5–45%) из которых является ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекция [7, 8, 11–13]. Результаты зарубежных исследований согласуются с выводами отечественных авторов [14, 15].

Первичное инфицирование в детском возрасте и/или последующая реактивация ВЭБ- и ВГЧ6В-инфекции чаще всего проявляются в виде МПС, ОРВИ, лихорадки неясного генеза или протекают бессимптомно [1, 7]. Регистрируемые клинические проявления ВЭБ- и ВГЧ6В-инфекции во многом схожи и включают в себя острый тонзиллит, гепатоспленомегалию, лимфаденопатию, синдром интоксикации, синдром цитолиза и изменения лейкоцитарной формулы. Данные научной литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о том, что проявления лимфаденопатии, гепатоспленомегалии и тонзиллита в большей степени ассоциированы с ВЭБ-

Key words: Epstein-Barr virus, EBV, human herpes virus 6B, HHV6B, coinfection, molecular genetic polymorphism, genovariant, viral load.

инфекцией [8, 12, 16], однако характерные клинические признаки наблюдают при инфицировании обоими вирусами, а различия по большей части заключаются в степени их выраженности и частоте встречаемости [8–10, 13].

Сведения о взаимном влиянии ВЭБ и ВГЧ6В на активность друг друга, а также клиническое течение заболеваний при ко-инфекции противоречивы и отрывочны. На моделях клеточных культур продемонстрировано, что продукты некоторых генов ВГЧ6В, таких как *U90*, могут являться ко-факторами реактивации латентной ВЭБ-инфекции [17]. Установлено кратное возрастание уровня экспрессии генов ВЭБ на фоне относительно стабильной картины низкой экспрессии генов ВГЧ6В при экспериментальном ко-инфицировании клеток [18]. Белки ВЭБ, в свою очередь, способны реактивировать интегрированные в геном человека бета-герпес-вирусы [19]. Вместе с тем, у пациентов с МПС и ОРВИ концентрация ВЭБ и ВГЧ6В в крови и плазме крови в случае ко-инфекции была ниже, чем у пациентов с моноинфекцией [12, 20].

Разнообразие наблюдаемых эффектов взаимодействия 2 вирусов может быть обусловлено их молекулярно-генетической неоднородностью. Известно, что полиморфизм гена *LMP-1* ВЭБ и его белкового продукта, лежащий в основе одной из наиболее распространенных внутривидовых классификаций вируса [21], обуславливает отличия трансформирующего потенциала вариантов ВЭБ и их способность регулировать процессы пролиферации и апоптоза клеток [22–24]. Ген *U90* ВГЧ6В блокирует активатор транскрипции STAT2, что лежит в основе невосприимчивости ВГЧ6В-инфицированных клеток к действию интерферона I типа [25]. Результаты наших исследований демонстрируют, что молекулярно-генетический полиморфизм гена *U90* ассоциирован с различиями в клинико-лабораторном течении МПС, а также вирусной нагрузке ВГЧ6В в лейкоцитах крови пациентов (полученные ранее данные направлены в печать). Изучение особенностей течения ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекции с учетом молекулярно-генетического разнообразия 2 вирусов является актуальной задачей современной медико-биологической науки.

Цель исследования — изучение влияния гено-вариантов ВЭБ и ВГЧ6В на показатели вирусной нагрузки при ко-инфекции у детей с МПС.

Материалы и методы исследования

Характеристика групп исследования

Обследованы 246 детей 1 — 17 лет с клиническими и лабораторными признаками инфекционного мононуклеоза и МПС, находившихся на лечении в Детской инфекционной больнице № 8 г. Нижнего Новгорода и Инфекционной клинической больнице № 23 г. Нижнего Новгорода. Во всех случаях была установлена среднетяжелая форма течения заболевания. Этиологическую расшифровку проводили с использованием методов ИФА, ПЦР и ПЦР-РВ. Серологические исследования выполнялись на базе клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций г. Нижнего Новгорода. ПЦР-исследования для детекции уровня ДНК ВЭБ и ВГЧ6В и последующее генотипирование образцов проводились в лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (ННИИЭМ) им. академика И.Н. Блохиной.

На основании содержания ДНК ВЭБ и/или ВГЧ6В в исследованных образцах обследованные дети с МПС были разделены на 3 группы сравнения (табл. 1): ВЭБ, ВГЧ6В и ВЭБ + ВГЧ6В. Пациенты, в лейкоцитах крови которых не было выявлено ДНК ВЭБ и/или ВГЧ6В, в дальнейшем были исключены из исследования. В качестве групп сравнения использовали 118 практически здоровых детей-вирусоносителей 2 — 16 лет без клинических и лабораторных признаков МПС, проходивших диспан-

серизацию в ООО «НИКА СПРИНГ НН» (г. Нижний Новгород) и ООО «Тонус Кроха и семейная Стоматология» (г. Нижний Новгород). Разделение здоровых детей на 3 группы сравнения выполняли аналогично разделению детей с МПС.

Соблюдение этических требований

В соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) родителями или опекунами детей, принявших участие в исследовании, было дано информированное согласие. Согласие было получено лечащими врачами медицинских организаций. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной (протокол №3 от 11.11.2021).

Выделение тотальной ДНК

Материалом для исследования явились остаточные образцы цельной периферической крови, полученные в медицинских учреждениях в первые 3 дня госпитализации или в рамках диспансеризации детей, с целью выполнения стандартных диагностических процедур. Из образцов крови с применением реагента «Гемолитик» (ЦНИИЭ, Россия) выделяли фракцию лейкоцитов. Далее с применением набора реагентов «РИБО-преп» (ЦНИИЭ, Россия) проводили экстракцию тотальной ДНК.

Дифференциальная детекция ДНК ВЭБ и ВГЧ6В

Выявление ДНК ВЭБ и ВГЧ6В, а также определение их содержания в лейкоцитах периферической крови проводили с использованием набора «Амплисенс EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (ЦНИИЭ, Россия). Для дифференциальной детекции

Таблица 1

Половозрастная характеристика групп исследования

Группа сравнения	Дети с МПС	Здоровые дети-вирусоносители
ВЭБ	N = 42 (17 ± 2%) чел. М 20 чел., Ж 22 чел. 10,0 [5,0, 15,0] лет	N = 8 (7 ± 2%) чел. М 4 чел., Ж 4 чел. 6,5 [5,3, 7,0] лет
ВГЧ6В	N = 84 (34 ± 3%) чел. М 44 чел., Ж 40 чел. 4,0 [3,0, 10,0] лет	N = 48 (41 ± 5%) чел. М 30 чел., Ж 18 чел. 6,0 [4,0, 7,3] лет
ВЭБ-ВГЧ6В	N = 76 (31 ± 3%) чел. М 46 чел., Ж 30 чел. 4,0 [2,0, 7,0] лет	N = 40 (34 ± 4%) чел. М 18 чел., Ж 22 чел. 5,0 [3,8, 6,3] лет
Другое (далее исключены из исследования)	N = 44 (18 ± 2%) чел. М 26 чел., Ж 18 чел. 8,0 [3,0, 12,0] лет	N = 22 (18 ± 4%) чел. М 14 чел., Ж 8 чел. 7,0 [6,0, 9,8] лет
Всего	N = 246 (100%) чел.	N = 118 (100%) чел.

Количество человек в группах исследования выражено в процентных долях, возраст указан в виде медианы, первого и третьего квартилей.

ВГЧ6А и ВГЧ6В проводили ПЦР-анализ (патент РФ № RU2805956С1), определяя фрагменты гена *U90* длиной 206 (ВГЧ6А) или 431 (ВГЧ6В) н.о. [26].

Типирование ВЭБ и ВГЧ6В

В целях установления геновариантов ВЭБ (типирование) методом ПЦР проводили амплификацию С-концевого фрагмента гена *LMP-1* размером 602 н.о. (координаты фрагмента 167704-168305 н.о. в последовательности NCBI NC_007605.1) с применением оптимизированного ранее протокола исследования [27]. Для типирования ВГЧ6В использовали фрагмент гена *U90* длиной 431 н.о. (координаты фрагмента 136206–136636 н.о. в последовательности NCBI AF157706.1), наработанный на предыдущем этапе.

Экстракцию амплифицированных фрагментов из геля и их очистку проводили с использованием комплекта реагентов «ФБиоГель» (Фрактал Био, Россия). Терминирующую реакцию выполняли с применением набора реагентов «Big Dye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit» (Applied Biosystems, США). Расшифровку нуклеотидных последовательностей фрагментов осуществляли методом секвенирования по Сэнгеру на аппарате AB-3500 genetic analyzer с использованием оригинального программного обеспечения «3500 Data Collection Software Version 1.0» (Applied Biosystems, США).

Дальнейший анализ расшифрованных последовательностей выполняли с использованием свободно распространяемого программного обеспечения «Unipro UGENE v 49.1» (Unipro, Россия, лицензия GNU GPL v2) и скриптового языка R v 4.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Австрия, лицензия GNU GPL v2) с использованием пакетов *ape* 5.7-1, *Biostrings* 3.1, *msa* 4.2-36. Типирование ВЭБ осуществляли на основании наличия замен в аминокислотной последовательности С-концевого фрагмента белка *LMP-1* в позициях 229, 306, 312, 322, 334, 338, 344 а.к. и наличия САО-делеции в позиции 345-354 а.к. [21]. Для получения аминокислотной последовательности выполняли трансляцию нуклеотидной последовательности согласно стандартному коду. Типирование ВГЧ6В осуществляли согласно разработанной ранее авторской классификации на основании наличия сигнатурных замен в нуклеотидной последовательности фрагмента гена *U90* в позициях 136505, 136507, 136522, 136524, 136568. В случае коинфекции геноварианты вирусов указывали как «геновариант ВЭБ + геновариант ВГЧ6В».

Статистический анализ и моделирование

Статистический анализ выполняли в программной среде R с использованием пакетов *epitools* 0.5–10.1 и *stats* 4.3.1. Иллюстрации вы-

полнены с применением пакета *ggplot2* 3.5.1. Количественные величины описывали с указанием медианы, первого и третьего квартилей, качественные — с указанием процентной доли и стандартного отклонения процентной доли. Различия значений количественных переменных в группах сравнения оценивали с применением критерия Манна — Уитни, различия частот качественных переменных — точного критерия Фишера. При расчете уровня статистической значимости применяли поправку Бенджамини — Хохберга. Различия приводили с указанием разницы положения распределения (Δ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Взаимосвязь между значениями содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6В оценивали путем построения линейно-логарифмической модели. Значимость коэффициентов модели оценивали с использованием t-критерия, значимость модели — путем оценки степени падения дисперсии зависимой переменной.

Результаты исследования

Молекулярно-генетическое разнообразие ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС

Исследована встречаемость ВЭБ, ВГЧ6В и их геновариантов у детей с МПС и вирусоносителей (см. табл. 1). Среди пациентов с манифестным МПС ВГЧ6В был обнаружен у 65% детей, ВЭБ — у 48%. У 31% детей, госпитализированных с симптомами МПС, была выявлена ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекция. В 18% случаев при МПС ДНК ВЭБ и ВГЧ6В не детектировалась. Среди клинически здоровых детей носительство ВГЧ6В было выявлено у 75% обследованных, носительство ВЭБ — у 41% обследованных. Здоровое носительство 2 вирусов одновременно наблюдали у 34% обследованных. У 18% здоровых детей носительство ВЭБ и/или ВГЧ6В установлено не было. Статистически значимых различий частоты обнаружения ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и здоровых детей-вирусоносителей выявлено не было.

Среди детей с МПС, обусловленным ВЭБ-инфекцией, выявлено 4 геноварианта вируса: B95-8, China-1, NC и MEDneg (табл. 2). Доминирующим являлся геновариант B95-8, вторым наиболее распространенным геновариантом был NC. Среди здоровых носителей ВЭБ с равной частотой выявлялись только 2 геноварианта: B95-8 и NC. При ВГЧ6В-моноинфекции у детей с МПС обнаружена циркуляция 4 геновариантов ВГЧ6В: GV1a, GV2a, GV2b и GV2e. Геноварианты GV2b и GV2e являлись доминирующими. Среди здоровых носителей ВГЧ6В пейзаж геновариантов вируса был схожий, но не было выявлено случаев носительства геноварианта GV2a.

Таблица 2

Частота обнаружения геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и детей-вирусоносителей

Геновариант	Количество человек	
	дети с МПС	дети-вирусоносители
<i>ВЭБ инфекция/клинически здоровое носительство</i>		
B95-8	28 (66,7 ± 7,3%)	4 (50,0 ± 17,7%)
China-1	4 (9,5 ± 4,5%)	Не обнаружено
NC	8 (19,0 ± 6,1%)	4 (50,0 ± 17,7%)
MEDneg	2 (4,8 ± 3,3%)	Не обнаружено
<i>ВГЧ6В инфекция/клинически здоровое носительство</i>		
GV1a	6 (7,2 ± 2,8%)	4 (8,3 ± 4,0%)
GV2a	2 (2,4 ± 1,7%)	Не обнаружено
GV2b	38 (45,2 ± 5,4%)	20 (41,7 ± 7,1%)
GV2e	38 (45,2 ± 5,4%)	24 (50,0 ± 7,2%)
<i>ВЭБ+ВГЧ6В ко-инфекция/клинически здоровое носительство</i>		
B95-8 + GV1a	10 (13,2 ± 3,9%)	2 (5,0 ± 3,5%)
B95-8 + GV2a	Не обнаружено	2 (5,0 ± 3,5%)
B95-8 + GV2b	16 (21,0 ± 4,7%)	6 (15,0 ± 5,7%)
B95-8 + GV2e	18 (23,7 ± 4,9%)	6 (15,0 ± 5,7%)
China-1 + GV2b	10 (13,2 ± 3,9%)	Не обнаружено
China-1 + GV2e	6 (7,9 ± 3,1%)	4 (10,0 ± 4,7%)
NC + GV2a	2 (2,6 ± 1,9%)	Не обнаружено
NC + GV2e	10 (13,2 ± 3,9%)	12 (30,0 ± 7,3%)
MEDneg + GV1a	Не обнаружено	2 (5,0 ± 3,5%)
MEDneg + GV2b	2 (2,6 ± 1,9%)	2 (5,0 ± 3,5%)
MEDneg + GV2e	2 (2,6 ± 1,9%)	4 (10,0 ± 4,7%)

Среди пациентов с МПС и клинически здоровых вирусоносителей, ко-инфицированных ВЭБ и ВГЧ6В, выявлено 11 комбинаций геновариантов 2 вирусов (см. табл. 2). В обеих группах сравнения наиболее часто выявляли комбинации доминирующих геновариантов вирусов: ВЭБ/В95-8, ВЭБ/NC, ВГЧ6В/GV2b и ВГЧ6В/GV2e.

Статистически значимых различий частоты обнаружения геновариантов вирусов и их комбинаций, представленных у детей с МПС и клинически здоровых детей-вирусоносителей, не выявлено.

Влияние молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ и ВГЧ6В на содержание ДНК вирусов в лейкоцитах крови

Для изучения влияния генетического полиморфизма ВЭБ и ВГЧ6В на вирусную нагрузку сравнивали содержание ДНК ВЭБ и ВГЧ6В у пациентов с микст-инфекцией и пациентов с моноинфекцией, инфицированных теми же геновариантами (рис. 1). В сравнительный анализ не вошли малочисленные группы пациентов ($n < 6$).

При МПС, обусловленном геновариантом ВЭБ В95-8, ко-инфицирование ВГЧ6В сопровождалось снижением содержания ДНК ВЭБ в лейкоцитах

крови. У пациентов с ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV1a ко-инфекцией вирусная нагрузка ВЭБ была снижена в 2,2 раза ($\Delta = 271$, ДИ = 48 – 932 копий/ 10^5 клеток, $p = 0,023$), у пациентов с ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2b – в 3,3 раза ($\Delta = 230$, ДИ = 42 – 828 копий/ 10^5 клеток, $p = 0,016$), у пациентов с ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e – в 3,0 раза ($\Delta = 276$, ДИ = 38 – 859 копий/ 10^5 клеток, $p = 0,016$) по сравнению с пациентами, инфицированными только геновариантом ВЭБ/В95-8 (моноинфекция).

У пациентов с ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2b и пациентов с ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e также выявлено снижение содержания ДНК ВГЧ6В по сравнению с детьми с МПС, вызванным ВГЧ6В GV2b и GV2e соответственно. У детей с ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2b ко-инфекцией вирусная нагрузка ВГЧ6В была снижена в 3,3 раза ($\Delta = 1,3$, ДИ = 0,3 – 3,0 копий/ 10^5 клеток, $p = 0,016$), у пациентов с ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекцией – в 4,1 раза ($\Delta = 1,3$, ДИ = 0,3 – 2,3 копий/ 10^5 клеток, $p = 0,016$).

У пациентов с МПС, вызванным ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекцией, включающей другие сочетания геновариантов вирусов, различий в содержании ДНК ВЭБ и/или ВГЧ6В по сравнению с детьми с моноинфекцией выявлено не было. Кроме того, не

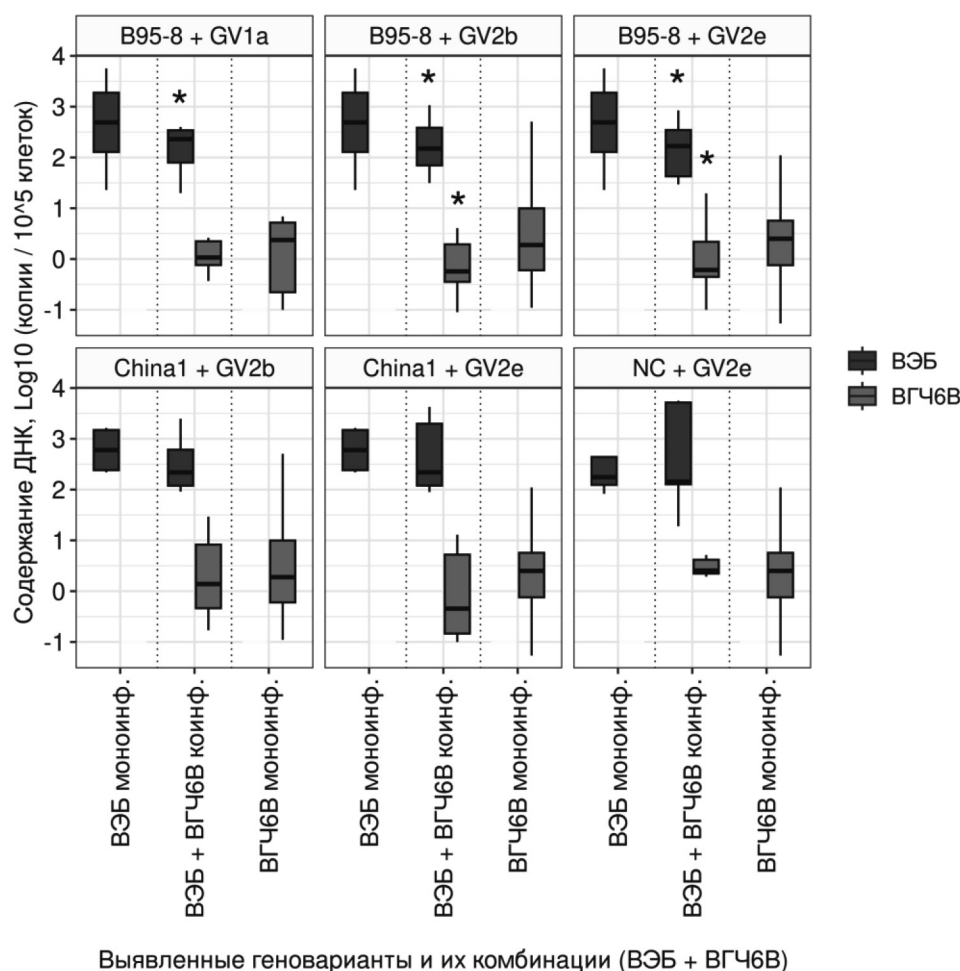


Рис. 1. Содержание ДНК ВЭБ и ВГЧ6В у пациентов с моноинфекцией и микст-инфекцией в зависимости от геноварианта вирусов: * — статистически значимые различия по сравнению с ВЭБ- или ВГЧ6В-моноинфекцией, $p < 0,05$

выявлено статистически значимых различий в содержании ДНК ВЭБ и ВГЧ6В между пациентами с ко-инфекцией, обусловленной разными геновариантами 2 вирусов.

У клинически здоровых носителей ВЭБ и ВГЧ6В содержание ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови составило 3,6 [0,7, 7,5] копий/ 10^5 клеток, содержание ДНК ВГЧ6В — 1,9 [1,2, 4,5] копий/ 10^5 клеток. Отличий вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В у клинически здоровых носителей, инфицированных разными геновариантами вирусов, не было выявлено как при моно-, так и при смешанном носительстве.

Взаимосвязь между содержанием ДНК ВЭБ и ВГЧ6В

У детей с МПС, обусловленным ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекцией, инфицированных геновариантом ВЭБ B95-8, установлена линейно-логарифмическая зависимость содержания ДНК 2 вирусов в лейкоцитах крови. При этом степень выраженности взаимозависимости была обусловлена ко-инфицирующим геновариантом ВГЧ6В (табл. 3, рис. 2).

У детей с МПС, обусловленным ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV1a или ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекцией, установлено снижение содержания ДНК ВГЧ6В с замедляющейся скоростью при возрастании содержания ДНК ВЭБ в лейкоцитах крови (и наоборот). При этом у пациентов, ко-инфицированных геновариантом ВГЧ6В GV2e, снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В было более выражено. Согласно представленным моделям, при ко-инфицировании ВГЧ6В GV2e повышение вирусной нагрузки ВЭБ на 1% сопровождалось снижением содержания ДНК ВГЧ6В на 3,1 копий/ 10^5 клеток, в то время как при ко-инфицировании ВГЧ6В GV1a — на 0,7 копий/ 10^5 клеток (см. табл. 3). При этом степень падения дисперсии в модели взаимосвязи вирусных нагрузок при ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекции была почти в 2 раза ниже, чем в модели при ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV1a ко-инфекции, что свидетельствует о наличии неучтенных в модели факторов, влияющих на переменные.

Для детей с МПС, обусловленным ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2b ко-инфекцией, взаимозависимость

Таблица 3

Моделирование взаимосвязи вирусной нагрузки ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС, обусловленным ВЭБ+ВГЧ6В ко-инфекцией

Геноварианты ВЭБ + ВГЧ6В	Формула модели	Уровень значимости коэффициентов*	Оценка степени падения дисперсии
B95-8 + GV1a	$[ВГЧ6В]** = 4,7 - 0,7 \times \ln([ВЭБ])$	$p_0 < 0,001$ $p_1 = 0,001$	$F = 24,5; R^2 = 0,75;$ $p = 0,001$
B95-8 + GV2b	$[ВГЧ6В] = 1,5 - 0,0 \times \ln([ВЭБ])$	$p_0 = 0,005$ $p_1 = 0,444$	$F = 0,62; R^2 = 0,04;$ $p = 0,444$
B95-8 + GV2e	$[ВГЧ6В] = 18,7 - 3,1 \times \ln([ВЭБ])$	$p_0 = 0,003$ $p_1 = 0,008$	$F = 9,02; R^2 = 0,36;$ $p = 0,008$

* p_0 – уровень статистической значимости константы 0, p_1 – уровень статистической значимости коэффициента независимой переменной 1;

** [ВГЧ6В], [ВЭБ] – содержание ДНК ВГЧ6В, ВЭБ в лейкоцитах периферической крови (копий / 10^5 клеток).

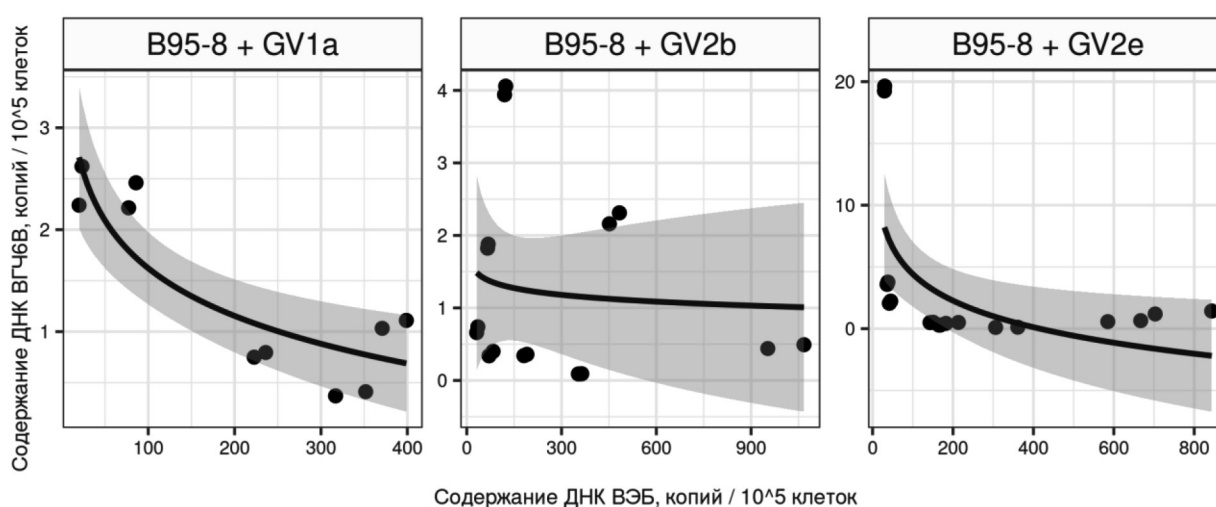


Рис. 2. Линейно-логарифмическая взаимозависимость содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и ВЭБ+ВГЧ6В ко-инфекцией. Сплошной линией обозначена линия аппроксимации модели, серой областью отображен 95 доверительный интервал ее расположения

содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6В в лейкоцитах крови установлена не была (см. табл. 3, рис. 1).

Обсуждение

Нами продемонстрирована высокая частота одновременного выявления ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС и клинически здоровых детей-вирусоносителей в Нижегородской области. Ко-инфицирование или здоровое носительство 2 вирусов было обнаружено более чем у трети обследованных детей, что свидетельствует о необходимости детального изучения особенностей взаимодействия 2 вирусов в инфицированном организме и их влияния на течение заболевания.

Следует отметить неравнозначность вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В у детей с МПС как при ко-инфицировании, так и в случаях моноинфекции, в то время как содержание ДНК ВЭБ составляло сотни и тысячи копий, содержание ДНК ВГЧ6В колебалось в пределах 10, в редких случаях достигая

100 копий/ 10^5 клеток. Количественное определение содержания ДНК 2 вирусов имеет диагностическое значение, поскольку позволяет различать латентную и манифестную формы герпес-вирусной инфекции, однако пограничное значение вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В еще не установлено и может варьировать в зависимости от анализируемого биоматериала и используемых тест-систем [7, 28, 29]. При исследовании лейкоцитов периферической крови пациентов с ВЭБ-инфекционным мононуклеозом для дифференциации латентной и манифестной форм инфекции нами предложено пороговое значение содержания ДНК ВЭБ 41 копия/ 10^5 клеток ($1,60 \lg$ копий/ 10^5 клеток) [29]. В отношении ВГЧ6В пороговые значения не определены, но установлено, что у детей с инфекционной патологией содержание ДНК ВГЧ6В (видовая дифференциация вируса не проводилась) более $1,86 \lg$ копий/ 10^5 клеток встречается достоверно чаще [30]. Полученные нами данные свидетель-

ствуют о том, что сравнительно небольшие ($1 - 2$ копии/ 10^5 клеток) изменения содержания ДНК ВГЧ6В в крови могут иметь клиническое значение, что расширяет возможности интерпретации результатов лабораторного тестирования пациентов с МПС на наличие ДНК ВГЧ6В.

Исследование молекулярно-генетического разнообразия ВЭБ и ВГЧ6В показало, что среди детей Нижегородского региона пейзаж геновариантов обоих вирусов при ко-инфицировании соответствовал таковому при моноинфекции. Частота комбинаций геновариантов 2 вирусов при ко-инфицировании была обусловлена распространенностью этих геновариантов в популяции. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют значимые свидетельства предрасположенности определенных геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В к формированию микст-инфекций. Однако клинические проявления микст-инфекции зависят от молекулярно-генетического профиля ВЭБ и ВГЧ6В.

Снижение вирусной нагрузки ВЭБ при ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекции выявлено только у детей, инфицированных геновариантом ВЭБ В95 8, при этом снижение содержания ДНК ВЭБ не зависело от геноварианта ВГЧ6В. В среднем наблюдаемое снижение вирусной нагрузки ВЭБ составило 259 копий/ 10^5 клеток ($2,41 \lg$ копий/ 10^5 клеток) — 52% от содержания ДНК ВЭБ при моноинфекции. Дополнительно выявленное снижение содержания ДНК ВЭБ превышает установленный порог дифференциации латентной и манифестной ВЭБ-инфекции $1,60 \lg$ копий/ 10^5 клеток. Таким образом, различие манифестной и латентной ВЭБ-инфекции в присутствии ВГЧ6В на основании показателей вирусной нагрузки может быть затруднено. Снижение вирусной нагрузки ВГЧ6В при ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекции было выявлено у детей, инфицированных ВЭБ/В95-8 и одним из доминирующих геновариантов ВГЧ6В: GV2b или GV2e. Снижение количества ДНК составило $1,3 \lg$ копий/ 10^5 клеток (в среднем от 50 до 70% содержания ДНК ВГЧ6В при моноинфекции).

Таким образом, в зависимости от молекулярно-генетического полиморфизма ВЭБ и ВГЧ6В, ко-инфицирование двумя вирусами может сопровождаться выраженным (более 50%) снижением содержания их ДНК в лейкоцитах периферической крови, что может влиять на клиническую картину заболевания. Кроме того, полученные результаты подчеркивают необходимость использования количественных тест-систем с высокой разрешающей способностью для оценки динамики вирусной нагрузки ВГЧ6В в клинической и лабораторной практике. Недостаточная чувствительность тест-систем может приводить к недооценке количества случаев ВГЧ6В ко-инфицирования в присутствии ВЭБ.

Моделирование взаимосвязи вирусных нагрузок ВЭБ и ВГЧ6В продемонстрировало, что способность 2 вирусов воздействовать на уровень репликации друг друга также зависит от их молекулярно-генетических характеристик. Согласно построенным моделям, в случае ко-инфицирования геновариантами ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV1a и ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV1b существует обратная зависимость между показателями содержания ДНК 2 вирусов: увеличение вирусной нагрузки одного вируса сопровождается снижением вирусной нагрузки второго вируса. При этом самое распространенное среди детей Нижегородской области сочетание ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e было ассоциировано с наиболее выраженным снижением вирусной нагрузки ВГЧ6В при ко-инфекции с ВЭБ. Следует отметить, что зависимость между содержанием ДНК ВЭБ и ВГЧ6В не обнаружена в случае сочетания ВЭБ/В95-8 и другого доминирующего геноварианта ВГЧ6В — GV2b. Наблюдаемые различия взаимного влияния геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В, наряду с характеристиками построенных моделей, свидетельствуют о сложном характере взаимодействия 2 вирусов, результат которого зависит не только от их молекулярно-генетического разнообразия, но и других факторов, не учтенных в текущем исследовании. Полученные данные о влиянии геновариантов ВЭБ и ВГЧ6В на концентрацию 2 вирусов в лейкоцитах крови при ко-инфекции объясняют различия результатов экспериментальных и клинических исследований, описанных в научной литературе.

Заключение

Изучено молекулярно-генетическое разнообразие ВЭБ и ВГЧ6В при ко-инфекции у детей с МПС в Нижегородской области. Показано, что при ВЭБ + ВГЧ6В ко-инфекции вирусы могут оказывать влияние на содержание ДНК друг друга. Характер влияния и степень его выраженности зависят от молекулярно-генетических свойств вирусов. Установлено, что ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV1a ко-инфекция сопровождается снижением содержания ДНК ВЭБ, а ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2b и ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекция — снижением содержания ДНК ВЭБ и ВГЧ6В. Для случаев ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV1a и ВЭБ/В95-8-ВГЧ6В/GV2e ко-инфекции установлено наличие линейно-логарифмической зависимости содержания ДНК ВГЧ6В от содержания ДНК ВЭБ. Полученные результаты подчеркивают значимость исследования молекулярно-генетического полиморфизма вирусов для правильной интерпретации результатов лабораторных исследований у пациентов с МПС.

Литература

1. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease // Cell. 2022; 185(20): 3652 — 3670.

2. Leung A.K.-C., Lam J.M.-C., Barankin B et al. Roseola Infantum: An Updated Review // *Curr Pediatr Rev.* 2024; 20(2): 119–128.
3. Aimola G., beythien G., Aswad A, Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration // *Antiviral Res.* 2020; 176: 104720.
4. Collin V., Flamand L. The importance of telomeres in human herpesvirus-6A/B infections // *Med Sci (Paris).* 2022; 38(2): 168–176.
5. La Frazia S., pauciullo S., Zulian V., Garbuglia A.R. Viral Oncogenesis: Synergistic Role of Genome Integration and Persistence // *Viruses.* 2024; 16(12): 1965.
6. Гончарова (Новикова), Е.В. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц / Е.В. Гончарова (Новикова), Н.Б. Сеньюта, К.В. Смирнова, Л.Н. Щербак и др. // *Вопросы Вирусологии.* — 2015. — Т. 60, № 2. — С. 11–17.
7. Мишакина, Н.О. Многоликий и коварный вирус герпеса человека 6А/В: как найти и обезвредить? / Н.О. Мишакина, О.А. Рычкова, Л.В. Ханипова, Д.В. Усенко // *Инфекционные болезни.* — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 190–196.
8. Демина, О.И. Инфекционный мононуклеоз у детей: клинико-лабораторная характеристика в зависимости от этиологии и фазы инфекционного процесса / О.И. Демина, Т.А. Чеботарева, Л.Н. Мазанкова, В.Б. тетова и др. // *Инфекционные болезни.* — 2020. — Т. 18, № 3. — С. 62–72.
9. Лысенкова, М.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности ВГЧ-6А- и ВГЧ-6В-инфекции у детей г. Москвы / М.Ю. Лысенкова, Е.В. Мелехина, Н.В. Каражач, О.А. Свистич и др. // *Детские инфекции.* — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 11–16.
10. Мелехина, Е.В. Особенности течения инфекции ВГЧ-6А и ВГЧ-6В у детей, проживающих в московском регионе / Е.В. Мелехина, М.Ю. Лысенкова, О.А. Свистич, А.Д. Музыка и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* — 2018. — № 2. — С. 42–49.
11. Мелехина, Е.В. Течение инфекции, обусловленной вирусом герпеса человека 6-го типа, у детей с острыми респираторными заболеваниями / Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, М.Ю. Калугина, О.Л. Чугунова и др. // *Педиатрия. Журнал Им. Г.н. Сперанского.* — 2016. — Т. 95, № 2. — С. 30–37.
12. Тянь, Н.С. Клинико-лабораторные и вирусологические особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБи ВГЧ-6-этиологии у детей / Н.С. Тянь, И.В. Бабаченко, О.В. Голева, Е.Д. Орлова и др. // *Детские инфекции.* — 2023. — Т. 22, № 4(85). — С. 34–38.
13. Дутлова, Д.В. Клинико-лабораторные особенности инфекционного мононуклеоза у детей в зависимости от этиологии заболевания / Д.В. Дутлова, О.И. Уразова, А.П. Помогаева // *Детские инфекции.* — 2016. — Т. 15, № 1. — С. 30–34.
14. Hoover K., Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
15. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. — Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
16. Крамарь, Л.В. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии / Л.В. Крамарь, О.А. Кармухина // *Современные проблемы науки и образования.* — 2012. — № 6.
17. Peddu V., Dubuc I., Gravel A. et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response // *J Virol.* 2019; 94(1): e01418-19.
18. Miranda J.L. Single-Cell Transcriptomics of Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus 6 Coinfection // *Microbiol Resour Announc.* 2023; 12(7): e0034223.
19. Meier U.-C., Cipian R.C., Karimi A. et al. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis // *Front Immunol.* 2021; 12: 757302.
20. Ярославцева, Н.Г. Лабораторная диагностика активной и латентной инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа, у пациентов с заболеваниями системы крови / Н.Г. Ярославцева, Д.С. Тихомиров, Т.Ю. Романова, Е.Н. Игнатова и др. // *Вопросы вирусологии.* — 2018. — Т. 63, № 2. — С. 84–90.
21. Edwards R.H., Seillier-Moisewitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein-Barr virus strains // *Virology.* 1999; 261(1): 79–95.
22. Alanazi A.E., Alhumaidy A.A., Almutairi H. et al. Evolutionary analysis of LMP-1 genetic diversity in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: Bioinformatic insights into oncogenic potential // *Infect Genet Evol.* 2024; 120: 105586.
23. Alves P., Rohan P., Hassan R., Abdelhay E. Spatial Dispersal of Epstein-Barr Virus in South America Reveals an African American Variant in Brazilian Lymphomas // *Viruses.* 2022; 14(8): 1762.
24. Mitra B., Beri N.R., Guo R. et al. Characterization of target gene regulation by the two Epstein-Barr virus oncogene LMP1 domains essential for B-cell transformation // *MBio.* 2023; 14(6): e0233823.
25. Jaworska J., Gravel A., Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2010; 107(18): 8369–8374.
26. Попкова, М.И. Методические подходы к дифференциальной детекции ВЭБ-1/ВЭБ-2 и ВГЧ-6А/ВГЧ-6В в слюне / М.И. Попкова, О.В. Уткин, Д.А. Брызгалова, А.О. Сенатская и др. // *Инфекция и иммунитет.* — 2022. — Т. 12, № 3. — С. 461–474.
27. Попкова, М.И. Молекулярно-генетическая характеристика вируса Эпштейна-Барр: взаимосвязь с клиническими особенностями инфекционного мононуклеоза у детей / М.И. Попкова, О.В. Уткин, Е.Н. Филатова, Д.А. Брызгалова и др. // *Инфекция и иммунитет.* — 2023. — Т. 13, № 3. — С. 481–496.
28. Yu S., Yang Q., Wu J. et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study // *J Infect.* 2021; 82(1): 105–111.
29. Попкова, М.И. Диагностическое значение количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр в лейкоцитах крови у детей при инфекционном мононуклеозе / М.И. Попова, Е.Н. Филатова, Е.А. Соболева, Д.А. Брызгалова и др. // *Журнал инфектологии.* — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 128–137.
30. Мелехина, Е.В. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, в детской популяции / Е.В. Мелехина, С.В. Николаева, Е.Ю. Солдатов, А.Д. Музыка и др. // *Русский медицинский журнал.* — 2019. — Т. 10. — С. 17-21.

References

1. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease // *Cell.* 2022; 185(20): 3652–3670.
2. Leung A.K.-C., Lam J.M.-C., Barankin B et al. Roseola Infantum: An Updated Review // *Curr Pediatr Rev.* 2024; 20(2): 119–128.
3. Aimola G., beythien G., Aswad A, Kaufer B.B. Current understanding of human herpesvirus 6 (HHV-6) chromosomal integration // *Antiviral Res.* 2020; 176: 104720.

4. Collin V., Flamand L. The importance of telomeres in human herpesvirus-6A/B infections // *Med Sci (Paris)*. 2022; 38(2): 168 – 176.
5. La Frazia S., pauciullo S., Zulian V., Garbuglia A.R. Viral Oncogenesis: Synergistic Role of Genome Integration and Persistence // *Viruses*. 2024; 16(12): 1965.
6. Goncharova E.V., Senyuta N.B., Smirnova K.V., Shcherbak L.N. et al. Epstein-Barr virus (eBV) in Russia: infection of the population and analysis of the LMP1 gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals // *Voprosy virusologii*. 2015; 60 (2): 11 – 17. (In Russian)
7. Mishankina O.N., Rychkova O.A., Khanipova L.V., Usenko D.V. Diverse and insidious human herpesvirus 6A/B: how to find and neutralize it? // *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(3): 190 – 196. (In Russian).
8. Demina O.I., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tetova V.B. et al. Infectious mononucleosis in children: clinical and laboratory characteristics depending on the disease etiology and phase of infection // *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(3): 62 – 72. (In Russian).
9. Lysenkova M. Yu., Melekhina E.V., Karazhas N.V., Svitich O.A. et al. The clinical and epidemiological features of HHV-6A and HHV-6B infections in children of Moscow // *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2019; 18(1):11-16. (In Russian).
10. Melekhina E.V., Lysenkova M.Yu., Svitich O.A., Muzyka A.D. et al. Features of HHV- 6A and HHV-6B infections in children living in the Moscow Region // *Epidemiologi i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2018; (2): 42 – 49. (In Russian).
11. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Y., Chugunova O.L. et al. Course of infection caused by Herpes virus type 6 in children with acute respiratory diseases // *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016; 95(2): 30 – 37. (In Russian).
12. Tian N.S., Babachenko I.V., Goleva O.V., Orlova E.D. et al. Clinical, laboratory and virological aspects in infectious mononucleosis of EBV- and HHV-6 etiology in children // *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2023; 22(4):34-38. (In Russian).
13. Dutlova D.V., Urazova O.I., Pomogaeva A.P. Clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in children depending on the etiology of the disease // *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2016; 15(1): 30 – 34. (In Russian).
14. Hoover K., Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
15. King O., Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
16. Kramar', L.V. Ocenka pokazatelej obshchego analiza krovi u detej pri infektsionnom mononukleoze razlichnoj etiologii / L.V. Kramar', O.A. Karmuhina // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (6). (In Russian).
17. Peddu V., Dubuc I., Gravel A. et al. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6 Demonstrates Tissue-Specific RNA Expression In Vivo That Correlates with an Increased Antibody Immune Response // *J Virol*. 2019; 94(1): e01418-19.
18. Miranda J.L. Single-Cell Transcriptomics of Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus 6 Coinfection // *Microbiol Resour Anounc*. 2023; 12(7): e0034223.
19. Meier U.-C., Ciprian R.C., Karimi A. et al. Cumulative Roles for Epstein-Barr Virus, Human Endogenous Retroviruses, and Human Herpes Virus-6 in Driving an Inflammatory Cascade Underlying MS Pathogenesis // *Front Immunol*. 2021; 12: 757302.
20. Yaroslavtseva N.G., Tikhomirov D.S., Romanova T.Yu., Ignatova E.N. et al. Laboratory diagnostics of active and latent HHV 6-infection in patients with hematological malignancies. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(2): 84-90. (In Russian).
21. Edwards R.H., Seillier-Moiseiwitsch F., Raab-Traub N. Signature amino acid changes in latent membrane protein 1 distinguish Epstein-Barr virus strains // *Virology*. 1999; 261(1): 79 – 95.
22. Alanazi A.E., Alhumaidy A.A., Almutairi H. et al. Evolutionary analysis of LMP-1 genetic diversity in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma: Bioinformatic insights into oncogenic potential // *Infect Genet Evol*. 2024; 120: 105586.
23. Alves P., Rohan P., Hassan R., Abdelhay E. Spatial Dispersal of Epstein-Barr Virus in South America Reveals an African American Variant in Brazilian Lymphomas // *Viruses*. 2022; 14(8): 1762.
24. Mitra B., Beri N.R., Guo R. et al. Characterization of target gene regulation by the two Epstein-Barr virus oncogene LMP1 domains essential for B-cell transformation // *MBio*. 2023; 14(6): e0233823.
25. Jaworska J., Gravel A., Flamand L. Divergent susceptibilities of human herpesvirus 6 variants to type I interferons // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107(18): 8369 – 8374.
26. Popkova M.I., Utkin O.V., Bryzgalova D.A., Senatskaia A.O. et al. Methodological approaches to differential detection of EBV1/EBV2 and HHV6A/HHV6B in saliva // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2022; 12(3): 461 – 474. (In Russian).
27. Popkova M.I., Utkin O.V., Filatova E.N., Bryzgalova D.A. et al. Molecular genetic characterization of the Epstein – Barr virus: a relationship with the clinical features of pediatric infectious mononucleosis // *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2023; 13(3): 481 – 496. (In Russian).
28. Yu S., Yang Q., Wu J. et al. Clinical application of Epstein-Barr virus DNA loads in Epstein-Barr virus-associated diseases: A cohort study // *J Infect*. 2021; 82(1): 105 – 111.
29. Popkova M.I., Filatova E.N., Soboleva E.A., Bryzgalova D.A. et al. Diagnostic value of Epstein – Barr virus DNA quantification in blood leukocytes in children with infectious mononucleosis // *Zurnal infectologii*. 2022; 10: 17-21. (In Russian).
30. Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E. Ju., Muzyka A.D. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population // *RMJ*. 2019; 10:17 – 21. (In Russian).

Авторский коллектив:

Филатова Елена Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: el.filatova83@mail.ru

Сахарнов Николай Александрович — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: sakharinov_n@mail.ru

Суслов Никита Алексеевич — лаборант лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: suslovnikita98gr@gmail.com

Попкова Мария Игоревна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)469-79-46, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: popmarig@mail.ru

Зайцева Наталья Николаевна — директор Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, д.м.н., профессор; тел.: 8(831)469-79-01, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: nniiem@yandex.ru

Уткин Олег Владимирович — ведущий научный сотрудник — заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-45, факс: 8(831)469-79-20, e-mail: utkino2004@mail.ru