

## ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОВ

О.Е. Ванькова, Н.Ф. Бруснигина

*Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной, Нижний Новгород, Россия*

### **Cytomegalovirus genetic diversity**

O.E. Vankova, N.F. Brusnigina

Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

### **Резюме**

*В обзоре представлены современные данные литературы о генетическом разнообразии цитомегаловирусов (ЦМВ), циркулирующих в мире, рассмотрены различные подходы к генотипированию клинических изолятов цитомегаловирусов, дана характеристика основных полиморфных генов, используемых для штаммовой дифференциации, описаны особенности клинического течения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у пациентов групп риска, обусловленной различными генотипами вируса. Информация о спектре циркулирующих цитомегаловирусных генотипов необходима для осуществления эпидемиологического надзора за ЦМВИ и разработки эффективной вакцины.*

**Ключевые слова:** цитомегаловирус, вирусный генотип, полиморфизм генов, распространенность ЦМВ генотипов.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. ЦМВИ относится к категории социально и экономически значимых инфекций с высокой пораженностью населения цитомегаловирусом (ЦМВ) как детей, так и взрослых, полиморфизмом клинических проявлений, многообразием путей и факторов передачи инфекции, высокой смертностью среди детей раннего возраста, трудностями интерпретации при сочетании ЦМВИ с другими заболеваниями.

ЦМВИ является наиболее частой врожденной вирусной патологией и основной причиной врожденных пороков развития у детей раннего возраста. Частота инфицирования плода колеблется в пределах от 6 до 53%, среди недоношенных детей – 70% [1].

Серьезной проблемой является заражение ЦМВ реципиентов крови. В нашей стране доноры пока не обследуются на ЦМВИ. В то же время известно, что при переливании крови от серопозитивных доноров заражается от 15 до 40% детей и 2–3% взрослых. Еще более сложные проблемы связаны с трансплантацией органов, поскольку

### **Abstract**

*The review article considers modern data of genetic variety cytomegalovirus, circulating in the world, various approaches to genotyping of cytomegalovirus clinical isolates are represented, the characteristic of basic polymorphic genes, used for strains differentiation is given, the linkage between the strain specific genotypes and the clinical manifestations of cytomegalovirus infection in patients of high-risk groups is described. The information of cytomegalovirus genotypes is necessary for realization cytomegalovirus infection-epidemiological surveillance and development of effective vaccine.*

**Key words:** cytomegalovirus, viral genotypes, gene polymorphisms, CMV genotype distribution.

ку фактором передачи инфекции может быть не только перелитая кровь, но и орган [2].

Цитомегаловирус (ЦМВ) – это крупный ДНК-содержащий вирус, относящийся, согласно номенклатуре Международного комитета, к виду Human herpesvirus 5, отряд Herpesvirales, семейство Herpesviridae, подсемейство Betaherpesvirinae, род Cytomegalovirus.

Геном ЦМВ значительно больше, чем геномы других герпес-вирусов, и представлен линейной молекулой ДНК размером 220–240 т.п.н. Кроме того, ЦМВ отличается от других герпес-вирусов тем, что содержит самое большое количество гликопротеинов, которые условно подразделяют на три комплекса: gC-I, gC-II и gC-III [3].

У ЦМВ определено 10 генов, для которых характерны полиморфизмы RL6, RL12, UL4, UL18, UL55(gB), UL73(gN), UL74(gO), UL139, UL144 и UL146 [3, 4, 5, 6]. Единой системы генотипирования ЦМВ на данный момент не существует, разные исследователи предлагают различные системы генотипирования, основанные на анализе гипервариабельных генов [3]. Характеристика гипервариабельных генов, используемых при генотипи-

ровании ЦМВ разными авторами, представлена в таблице 1.

Для дифференциации циркулирующих клинических изолятов ЦМВ используют различные методы анализа переменных генов: анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК (ПДФ), секвенирование по Сэнгеру, генотип-специфический ПЦР-анализ, генотип-специфический ПЦР в реальном времени, массовое параллельное секвенирование (NGS). Предпочтительными являются методы анализа ДНК, основанные на секвенировании, с помощью которых было продемонстрировано большое генетическое разнообразие штаммов ЦМВ [3].

Гликопротеин gB кодируется геном UL55, относится к гликопротеиновому комплексу gC-I, играет значительную роль в присоединении и проникновении вируса в клетку хозяина и является основной мишенью для нейтрализующих антител. Кроме того, он участвует в процессе вирусной репликации, отвечает за слияние клеток и распространение вируса от клетки к клетке [3].

Выделено 7 основных генотипов gB: gB-1, gB-2, gB-3, gB-4, gB-5, gB-6, gB-7. Область основной вариативности гена лежит в положении 448-481aa. Изучение вариативности гена gB показало, что замены неконсервативных аминокислот происходят в тех участках, которые имеют функциональную или иммунологическую активность. Показатель вариативности гена, определенный как отношение числа изменяющихся аминокислот к общему числу аминокислот, составил 9,5% [10].

Продукты генов UL73 и UL100 – гликопротеины gN и gM – образуют высокомолекулярный гликопротеиновый комплекс gC-II [11]. Данный комплекс является высокоиммуногенным и отвечает за связывание гепарина.

Гликопротеин gN индуцирует образование нейтрализующих антител и предположительно играет главную роль в присоединении вируса к клетке хозяина. Во время репликативного цикла вируса гликопротеин gM выполняет роль шаперона в ходе процессинга гликопротеина gN. Показано, что gM остается консервативным у клинических изоля-

Таблица 1

### Гипервариабельные гены, используемые в системах генотипирования ЦМВ разными авторами

Название гена	Генотипы	Последовательности	Наиболее вариабельные регионы	Источник литературы
gB (UL55) – поверхностный белок, играет роль в проникновении вируса	gB1, gB2, gB3 (gB3a, gB3b), gB4, gB5, gB6, gB7	gB1: Towne gB2: AD169, gB3: Toledo, gB4: M60926, M60924	aa27-68 aa181-195 aa311-322 aa387-399 aa448-481	[4]
gN (UL73) – гликозилированный белок оболочки, относится к комплексу gC-II, показана его значимость в процессе репликации	gN1, gN2, gN3 (gN3a, gN3b), gN4 (gN4a, gN4b, gN4c)	gN1: AD169, gN3a: M, gN4c: TB40, gN3b: 1152B, gN2 Can4, gN 4a ZVS, gN 4b: Towne, Davis	aa 1-87	[6]
UL144 – трансмембранный гликопротеин, TNF-α-подобный рецептор	1 (A, B, C), 2, 3 A, B, C, AC, AB  G1 – G14	1A-Toledo, 3-Davis, AD169 – удален, Towne – удален	aa 1-130	[5]; [7];
gO (UL74) – входит в состав комплекса gC-III вместе с gH и gL	gO1 (gO1a, gO1b, gO1c), gO2 (gO2a, gO2b), gO3, gO4	gO1a: AD169, gO1b: M, PT, gO1c: TB40E, gO2a: 1152B, gO2b: Can4, gO3: ZVS, gO4: Towne	aa 1-98 aa140-158 aa270-313 aa390-420	[8]
gH (UL75) – поверхностный белок, входит в состав комплекса gC-III, участвует в процессе проникновения вируса	gH1, gH2	gH genotype 1: AB275152, AB275255, AJ239007, gH genotype 2: AB275156, AY446894, FJ616285,	aa 1-37	[9];

тов ЦМВ. Вероятно, его структурные особенности препятствуют изменениям аминокислотной последовательности белка [3, 12].

Установлено, что аминокислотные замены присутствуют в гликопротеине gN и захватывают участок первых 87 аа. Различают 7 генотипов gN: gN-1, gN-2, gN3a, gN3b, gN4a, gN4b, gN4c [12]. Показатель варибельности гена gN составляет 50% [3, 11].

Анализ распространенности генотипов gN в различных географических регионах мира показал, что частота их встречаемости различна. В Австралии, Европе, Северной Америке и Китае циркулируют все известные генотипы, но частота их встречаемости разная. Наиболее распространённым является генотип gN4. Генотип gN2 распространён в Северной Америке и Европе и очень редко встречается в Китае и Австралии (рис.).



Рис. Частота встречаемости генотипов gN в разных странах [11]

Гликопротеиновый комплекс gСIII состоит из белков gH, gL и gO, связанных дисульфидными мостиками. Весь комплекс gСIII, в целом, необходим для вирусного проникновения [8].

Гликопротеин gH является мембранным белком типа I, имеет чрезвычайно короткий цитоплазматический хвост, экспрессируется в ядре и цитоплазматической мембране инфицированных клеток, а также вирусной оболочке, где закрепляется при помощи С-концевого гидрофобного региона [3]. Гликопротеин gH, как и gB, способствует проникновению вируса в клетки и индуцирует образование комплемент-независимых нейтрализующих анти-ЦМВ антител. Роль этого белка в слиянии с мембраной хозяина была подтверждена снижением трансмиссии вируса от клетки к клетке в присутствии антител к gH [13].

В 1992 г. Chou первым описал генетический полиморфизм в гене UL75, который кодирует поверхностный гликопротеин оболочки gH, и выделил два генотипа (gH-1 и gH-2). Варибельность gH

расположена исключительно внутри первых 37 аа N-концевого участка белка, отдельные добавочные замены могут быть рассеяны по всей молекуле [9]. Уровень варибельности составляет 4,6% [3, 8].

Гликопротеин gL кодируется геном UL115 и связан с гликопротеином gH дисульфидными мостиками. Гликопротеин gL необходим для транспорта гликопротеина gH к поверхности клетки. P. Wille предположил, что клеточные рецепторы связываются комплексом gH/gL до появления gB, который выступает как белок слияния и не участвует в связывании лигандов [8].

Анализ клинических изолятов позволил выделить четыре основные филогенетические группы: gL-1, gL-2, gL-3, gL-4. Основной аминокислотный варибельный участок расположен внутри первых 45 аа, показатель варибельности гена составляет 6,5% [8, 14]. Низкий уровень варибельности аминокислот, по мнению U. Novom, связан с тем, что белок gL играет важную роль в процессе репликации [14].

Третий компонент комплекса gСIII, гликопротеин gO, кодируемый геном UL74, не играет существенной роли в репликации вируса *in vitro*. В отличие от белков комплекса gH и gL, варибельный участок gO расположен вдоль всей последовательности. Общая варибельность gO составляет 46%. Систему генотипирования по гену UL74 предложили Rassmussen et al. (2002), выделив 4 основные генетические группы: gO-1, gO-2, gO-3, gO-4 [3, 8, 14]. Позднее C. Mattick et al. (2004) выделили дополнительные субгруппы: gO-1a, gO-1b, gO-1c, gO-2a, gO-2b, разделив штаммы ЦМВ на 7 генотипов по гену gO [15].

Ген UL144 кодирует гомолог медиаторов проникновения вируса простого герпеса, подобных рецепторам фактора некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ). Существует несколько систем генотипирования по данному гену. По системе, предложенной N.S. Lurain et al. (1999), штаммы ЦМВ разделены на три основные группы: 1, 2 и 3 и субгруппы A, B и C [5]. В соответствии с другой системой, предложенной Arav-Vogel et al. (2002), выделено 3 основных генотипа A, B, C и два минорных, которые были определены как химерные: A/B и A/C [7]. Сравнение двух систем генотипирования по гену UL144 показало, что группе 1 соответствует группа A и рекомбинантная подгруппа A/B, группе 2 – генотип C, группе 3 – генотип B. Общий процент варибельности гена UL144 у ЦМВ-изолятов составляет 33% [3].

Одним из самых варибельных генов ЦМВ является UL139. Предположительно он кодирует мембранный гликопротеин типа I. Высоко полиморфная область располагается на 5' конце гена в эктодоменном участке. При исследовании клинических изолятов для UL139 было выделено три ос-

новных группы G1, G2 и G3, две из которых были разделены на подгруппы: G1a, G1b, G1c, G2a и G2b [16]. По системе генотипирования, предложенной A. Bradley et al. (2008), штаммы ЦМВ разделяют на 8 групп G1 – G8 [17]. В литературе работ, посвященных изучению распространенности данного гена среди клинических изолятов ЦМВ, представлено мало. В связи с этим недостаточно данных, подтверждающих связь генотипов UL139 с тяжестью течения ЦМВИ. В таблице 2 представлены данные литературы о частоте встречаемости разных генотипов среди пациентов групп риска.

У ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречаются генотипы gB2 и gB1 независимо от клинической формы ЦМВИ [19, 11, 20]. Однако в ряде работ показана связь генотипа gB2 с более высоким риском развития ретинита у ВИЧ-инфицированных пациентов [18].

Частота встречаемости gB-генотипов у пациентов, перенесших пересадку органов, по данным разных исследователей, варьирует, но чаще всего

в этой группе пациентов выявляются генотипы gB3, gB1 и gB2. Данные о корреляции gB генотипов и риска отторжения органа неоднозначны. По данным K. Roubalová et al. (2010), Nogueira E et al. (2009) у пациентов, перенесших трансплантацию почки, отторжение органа было связано с gB1 генотипом. У пациентов, перенесших пересадку костного мозга, летальный исход чаще был связан с генотипами gB2 и gB3 [22, 23]. Частота встречаемости смешанной инфекции варьирует от 6 до 17% в зависимости от величины выборки обследуемых пациентов, в ряде работ отмечено, что при смешанной инфекции наблюдается более высокая вирусная нагрузка и для элиминации вируса требуется более продолжительный временной период [21, 24].

В группе детей с врожденной ЦМВИ в ряде стран (Китай, Австралия, США) доминирует генотип gB1, а в Японии и Мексике – gB3 и gB2 [27, 28].

Следует отметить, что низкий уровень вариабельности гена gB (9,5%), высокая частота внутри-

Таблица 2

## Частота встречаемости различных генотипов ЦМВ

Группы риска	Генотип	Частота встречаемости различных генотипов в % (n – количество обследованных)	Страна, источник
1	2	3	4
ВИЧ – инфицированные	gB	n = 22, из них gB2 (54,5%), gB1(22,7%), gB3(22,7%) n = 98: gB2(70%), gB1(8%), gB3(5,5%), gB4(3%), mix (13,5%) n = 134, gB2(55%)	Германия, [18] Франция, [19] Чехия, [20]
	UL144	n = 22, 1A(32%), 2(32%), 3(14%), 1C(9%)	Германия, [18]
Пациенты, перенесшие пересадку органов	gB	n = 115, gB3(37.39%), gB1(36.52%), gB5(4,35%), gB2(2,61%), gB4(1,74%), mix (17,39%) n = 63, gB1(39%), gB2(35%), gB4(14%), gB3(6%), mix 1 + 3, 1 + 4, 2 + 4 (6%) n = 53, gB1(30%), gB3(26%), gB2(17%), gB4(4%), mix (17%) n = 239, gB1(26%), gB2(10%), gB3(10%), gB4(5%), mix (49%)	Китай, [21] Бразилия, [22] Чехия, [23] Канада, [24]
	gN	n = 102, gN1(5,9%), gN2 (9,8%), gN3a (16,7%), gN3b (4,9%), gN4a (11,7%), gN4b (8,8%), gN4d (2,0%), mix (40,2%).	Китай, [25]
	gO	n = 51, gO1(39%), gO2(20%), gO3, gO4	Чехия, [26]
	gB	n = 79, gB1(50,63%), gB2(17,72%), gB3(21,52%), mix(10,3%), gB4(0%) n = 17, gB2(76,5%), gB1(5,9%), gB3(11,8%), gB2 + gB4(5,9%) n = 24, gB1(42%), gB2(23%), gB5(1%)	Китай, [27] Мексика, [28] США, [29]
Дети с врожденной ЦМВИ	gN	n = 74, gN1(20,3%), gN2(8,1%), gN3a(8,1%), gN3b(6,8%), gN4a(20,3%), gN4(13,5%), gN4c(22,9%)	Италия, [12]
	UL144	n = 33, B(44,6%), A1(25%), C(12,5%), A2(8,9%), A/C (5,4%), A/B, C/B (1,8%) n = 44, A (27%), B(52%), C(11,6%), A/B(6,9%), A/C(2,5%)	США, [7] США, [30]
		n = 42, гр1 (38%) [1A(94%), 1B(6%), 1C(0)] гр2 (12%), гр3 (50%)	Япония, [31]
	gO	n = 63, gO1a(20%), gO2a(8,3%), gO2b(8,3%), gO3(18,3%), gO5(8,3%), gO4(23,3%)	Япония, [32]
	gH	n = 131, gH1(56%), gH2(59%), mix (15%)	США, [33]

генных рекомбинаций осложняют реальную оценку возможной взаимосвязи gB-генотипа и клинических форм, тяжести течения и прогноза исхода заболевания.

По мнению ряда исследователей, при расследовании эпидемической ситуации, поиске путей и факторов передачи инфекции следует использовать генотипирование ЦМВ, основанное на анализе таких полиморфных генов, у которых отсутствует внутривидовая изменчивость [3].

Перспективными являются исследования по генотипированию клинических изолятов ЦМВ по генам UL73 (gN) и UL144, для которых характерна более высокая вариабельность (50% и 30% соответственно) [3, 4, 33].

В литературе имеются единичные публикации о частоте встречаемости генотипов UL144 среди ВИЧ-инфицированных пациентов [18]. Распространенность генотипов UL144 среди детей с врожденной инфекцией в Европе и США отличается. Так, в Европе чаще выявляется генотип А, а в США доминирует генотип В [30, 31]. В ряде исследований показано наличие связи между редко встречающимися генотипами ЦМВ UL144 А, С и тяжестью течения врожденной ЦМВИ. Генотип В чаще связывают с благоприятным исходом заболевания [32]. Основным недостатком подобных работ являются малые выборки обследуемых групп, поэтому для подтверждения или опровержения опубликованных результатов требуются дополнительные исследования [5, 30].

Случаи выявления gN генотипов ЦМВ у пациентов после трансплантации органов описаны только в Китае [25]. В Италии при исследовании более 270 клинических изолятов ЦМВ, выделенных у новорожденных с врожденной ЦМВИ, было получено следующее распределение генотипов: gN1 – 25,6%, gN2 – 1,9%, gN3a – 8,9%, gN3b – 4,3%, gN4a – 21,3%, gN4b – 12,8% и gN4c – 25,2% [6, 12]. В другом подобном исследовании среди новорожденных с врожденной ЦМВИ доминирующим генотипом являлся gN3a (32%) [34]. Рядом исследователей показано, что наиболее вирулентным фенотипом обладают вирусы группы gN4 [3, 11].

Установлена связь генотипа gO3 с высоким риском развития манифестных форм ЦМВИ у пациентов, перенесших пересадку стволовых клеток. Самыми распространенными генотипами среди пациентов, перенесших пересадку гемопоэтических стволовых клеток, были gO1 (39%) и gO2 (20%) [32]. Как следует из выше сказанного, наиболее изученными и «аккредитованными» в качестве потенциальных эпидемиологических маркеров являются гены: UL55 gB, UL73 gN, UL73 gO, UL144-TNRF [12]. Сделать выбор достаточно сложно, особенно учитывая тот факт, что ЦМВ обладает

штамм-специфичным генотипом, который определяется комплексом генов. Во многих исследованиях показано, что связь между вариабельными генами наблюдается редко, что свидетельствует о существовании большого количества различных генетических комбинаций [4, 6, 7, 14]. Установлено наличие связи между вариантами генов gN и gO (gN1/gO1a, gN2/gO2b, gN3a/gO1b, gN3b/gO2a, gN4a/gO3, gN4b/gO4 и gN4c/gO1c.) [15, 35].

Обследование молодых женщин, участвовавших в клинических испытаниях цитомегаловирусной вакцины, разработанной на основе гликопротеина gB, показало, что при первичной ЦМВ-инфекции одновременное инфицирование несколькими штаммами ЦМВ происходит редко. Наиболее часто выделяют только один штамм ЦМВ, причем у одного пациента в различных субстратах выделяется один и тот же штамм на протяжении нескольких месяцев и лет (в течение 2–3 лет) [34].

Инфицирование более чем одним штаммом ЦМВ часто наблюдается среди иммунокомпетентных пациентов (ВИЧ-инфицированные или пациенты, перенесшие пересадку органа), а также среди новорожденных с врожденной ЦМВИ. У пациентов после трансплантации органов могут реактивироваться не только штаммы, персистирующие у реципиента до операции, но и штаммы, циркулирующие в организме донора, они могут начать реплицироваться в то время, когда пациент получает иммуносупрессирующую терапию [36].

Значительная часть генома ЦМВ кодирует белки, которые потенциально могут влиять на вирулентность вируса через уклонения от иммунной системы хозяина, молекулярной мимикрии или интерференции с хемокинами хозяина. Потенциальными вирулентными детерминантами могут быть белки, являющиеся мишенями при иммунном ответе хозяина, такие как гликопротеины оболочки, генетический полиморфизм которых может быть связан с вариабельностью иммунного контроля за ЦМВИ, а также степенью инфицированности, тропизмом к тканям и эффективностью связывания с клеткой хозяина. Хотя роль генетической вариабельности ЦМВ в развитии инфекционного процесса до конца не определена, изучение пейзажа и распределения генотипов ЦМВ с учетом пола, возраста обследуемых и клинических форм инфекции необходимо для получения новых знаний о патогенезе и эпидемиологии ЦМВИ [3].

Полиморфные гены используются как эпидемиологический маркер при изучении циркуляции вируса в человеческой популяции [34]. В ряде исследований показано, что геномные варианты ЦМВ-штаммов из различных географических регионов могут быть идентичными, существенно отличаются лишь показатели частоты их встреча-

емости. Также существует вероятность обнаружения редких или новых вариантов ЦМВ в регионах, изолированных от остального мира [3]. На основании полученных данных об идентичности или различии генетических вариантов ЦМВ можно судить об эпидемиологическом родстве штаммов.

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время общепринятой системы генотипирования ЦМВ, для дифференциации клинических изолятов цитомегаловирусов зарубежные исследователи в качестве потенциальных эпидемиологических маркеров используют наиболее изученные гены: UL55 gB, UL73 gN, UL73 gO, UL144-TNRF. Показано, что частота встречаемости различных генотипов в различных географических регионах мира зависит от контингента обследованных. Следует отметить, что мнение различных авторов о влиянии генотипа на формирование клинической формы ЦМВИ неоднозначно. При проведении генотипирования ЦМВ лучше проводить исследование комплекса вариабельных генов, локусы которых располагаются рядом. На сегодняшний день не удалось проследить четкой взаимосвязи между генотипом ЦМВ и клиническим проявлением инфекции. Знания о спектре циркулирующих генотипов ЦМВ и их иммуногенных свойствах позволят расширить информационную и методическую базу для эпидемиологического надзора за ЦМВИ и внести вклад в разработку эффективной ЦМВ-вакцины.

#### Литература

1. Жебрун, А.Б. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в С.-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования / А.Б Жебрун [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 6. — С. 30–36.
2. Cannon M. J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection/ M. J. Cannon, D. S. Schmid, T. B. Hyde // *Rev. Med. Virol.*-2010.-№20(4).-P.202-213.
3. Pignatelli S. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. P. Landini// *Rev. Med. Virol.*-2004.-№14(6).-P.383-410.
4. Chou S. W. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization related epitopes/ S. W. Chou, K. M. Dennison // *J. Infect. Dis.*-1991.-№163(6).-P.1229-1234.
5. Bale J. F. Human cytomegalovirus a sequence and UL144 variability in strains from infected children/ J. F. Bale, S. J. Petheram, M. Robertson, J. R. Murph, G. Demmler// *J. Med. Virol.*-2001.-№ 65(1).-P.90-96.
6. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selective pressure/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini et al. // *J. Gen. Virol.*-2003.-№84(3).-P.647-655.
7. Arav-Boger R. Polymorphisms of the cytomegalovirus (CMV)-encoded tumor necrosis factor alpha and beta chemokine receptors in congenital CMV disease/ R. Arav-Boger, R.E. Willoughby, R.F. Pass et al.// *J. Infect. Dis.* — P.1057 – 1064.
8. Rasmussen L. The genes encoding the gCIII complex of human cytomegalovirus exist in highly diverse combinations in clinical isolates/ L. Rasmussen, A. Geissler, C. Cowan et al. // *J. Virol.*-2002.-№76(21).-P.108-118.
9. Chou S. W. Molecular epidemiology of envelope glycoprotein H of human cytomegalovirus/ S. W. Chou // *J. Infect. Dis.*-1992.-№166.-P.604 – 607.
10. Haberland M. Variation within the glycoprotein B gene of human cytomegalovirus is due to homologous recombination/ M. Haberland, U. Meyer-König, F. T. Hufert // *J. Gen. Virol.*-1999.-№80(6).-P.1495-1500.
11. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) genotypes in AIDS patients/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. R. Gatto, M. P. Landini// *AIDS.*-2003.-№17.-P.761 – 763.
12. Pignatelli S. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae/ S. Pignatelli, T. Lazzarotto, M. R. Gatto et al.// *Clin. Infect. Dis.*-2010.-Vol.1.-№51(1).-P.33-41.
13. Paradowska E. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children/ E. Paradowska, A. Jabłońska, M. Studzińska et al. // *J. Med. Virol.*-2014.-№86(8).-P.1421-1427.
14. Rasmussen L. Inter- and intragenic variations complicate the molecular epidemiology of human cytomegalovirus/ L. Rasmussen, A. Geissler, M. Winters// *Infect. Dis.*-2003.-№187.-P.809 – 819.
15. Mattick C. Linkage of human cytomegalovirus glycoprotein gO variant groups identified from worldwide clinical isolates with gN genotypes, implications for disease associations and evidence for N-terminal sites of positive selection/ C. Mattick, D. Dewin, S. Polley et al. // *Virology.*-2004.-№318.-P.582 – 597.
16. Qi Y. Human cytomegalovirus (HCMV) UL139 open reading frame: Sequence variants are clustered into three major genotypes/ Y. Qi, Z. Q. Mao, Q. Ruan et al. // *J. Med. Virol.*-2006.-№78(4).-P.517-522.
17. Bradley A. J. Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes/ A. J. Bradley, I. J. Kovács, D. Gatherer et al.// *J. Med. Virol.*-2008.-№80(9).-P.1615-1623.
18. Vogel J. U. Role of human cytomegalovirus genotype polymorphisms in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis/ J. U. Vogel, J. Otte, F. Koch, H. Gumbel, H. W. Doerr et al.// *Med. Microbiol. Immunol.*-2013.-№202(1).-P.37-47.
19. Fidouh-Houhou N. Salivary cytomegalovirus (CMV) shedding, glycoprotein B genotype distribution, and CMV disease in human immunodeficiency virus-seropositive patients/ N. Fidouh-Houhou, X. Duval, F. Bissuel, V. Bourbonneux et al.// *Clin. Infect. Dis.*-2001.-№15.-P.1406-1411.
20. Roubalová K. Prevalence of glycoprotein B (gB) genotypes in the patients with high risk of symptomatic cytomegalovirus infection/ K. Roubalova, S. Zufanová, A. Vittek, M. Stanková// *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.*-2009.-№58(4)-P.148-153.
21. Wu X. J. The correlation of cytomegalovirus gB genotype with viral DNA load and treatment time in patients with CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation/ X. J. Wu, Y. Wang, Z. L. Zhu et al.// *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.*-2013.-№34 (2).-P.109-112.
22. Dieamant D. C. Cytomegalovirus (CMV) genotype in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/ D. C. Dieamant, S. H. Bonon, R. M. Peres et al.// *BMC Infect. Dis.*-2013.-Vol.10.-№13.-310p.

23. Roubalová K. Genotyping of viral glycoprotein B (gB) in hematopoietic stem cell transplant recipients with active cytomegalovirus infection: analysis of the impact of gB genotypes on the patients' outcome/ K. Roubalova, O. Strunecký, S. Zufanová et al. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.*-2010.-№59(2).-P.92-99.
24. Manuel O. Impact of genetic polymorphisms in cytomegalovirus glycoprotein B on outcomes in solid-organ transplant recipients with cytomegalovirus disease/ O. Manuel, A. Asberg, X. Pang et al. // *Clin. Infect. Dis.* -2009.-Vol.15.-№49(8).-P.1160-1166.
25. Xia C. S. Analysis of human cytomegalovirus glycoprotein N genotypes in Chinese hematopoietic stem cell transplant recipients/ C. S. Xia, Z. Zhang// *Arch. Virol.*-2011.-№156(1).-P.17-23.
26. Roubalova K. Genetic variability of cytomegalovirus glycoprotein O in hematopoietic stem cell transplant recipients/ K. Roubalova, O. Strunecky, A. Vitek, S. Zufanova, B. Prochazka// *Transpl. Infect. Dis.*-2011.-№13(3).-P.237-243.
27. Yu Z. S. Cytomegalovirus gB genotype and clinical features in Chinese infants with congenital infection/ Z. S. Yu, C. C. Zou, J. Y. Zheng et al.// *Intervirology.*-2006.-№49(5).-P.281-285.
28. Arellano-Galindo J. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity/ J. Villanueva-García, J. L. Cruz-Ramirez et al.// *Infect Dev Ctries.* -2014. -№8(6). — P.758-767.
29. Ross S. A. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection/ S. Ross, Z. Novak, S. Pati, S. B. Boppana // *Infect. Disord. Drug. Targets.*-2011.-№11(5).-P.466-474.
30. Heoa J. Polymorphisms within human cytomegalovirus chemokine (UL146/UL147) and cytokine receptor genes (UL144) are not predictive of sequelae in congenitally infected children/ J. Heoa, S. Petheramb, G. Demmler et al.// *Virology.*-2008.-№15.-P.86—96.
31. Murayama T. Analysis of human cytomegalovirus UL144 variability in low-passage clinical isolates in Japan/ T. Murayama, M. Takegoshi, J. Tanuma et al.// *Intervirology.*-2005.-№48(2-3).-P.201-206.
32. Waters A. Human Cytomegalovirus UL144 Is Associated with Viremia and Infant Development Sequelae in Congenital Infection/ A. Waters, J. Hassan, C. Gascun et al.// *Journal of Clinical Microbiology.*-2010.-P.3956—3962.
33. Pati S. K. Genotypic diversity and mixed infection in newborn disease and hearing loss in congenital cytomegalovirus infection/ S. K. Pati, S. Pinninti, Z. Novak et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*-2013.-Vol.32.-№10.-P.1050—1054.
34. Murthy S. Detection of a Single Identical Cytomegalovirus (CMV) Strain in Recently Seroconverted Young Women/ S. Murthy, G. S. Hayward, S. Wheelan et al.// *PLoS One.*-2011.-Vol.10.-№6(1).-P.149-159.
35. Yan H. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants/ H. Yan, S. Koyano, Y. Inami et al.// *J. Gen. Virol.*-2008.-№89(9).-P.2275-2279.
36. Görzer I. Deep sequencing reveals highly complex dynamics of human cytomegalovirus genotypes in transplant patients over time/ I. Görzer, C. Guelly, S. Trajanoski et al. // *J. Virol.*-2010.-№84(14).-P.7195-7203.
- J. Cannon, D. S. Schmid, T. B. Hyde // *Rev. Med. Virol.*-2010.-№20(4).-P.202-213.
3. Pignatelli S. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. P. Landini// *Rev. Med. Virol.*-2004.-№14(6).-P.383-410.
4. Chou S. W. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization related epitopes/ S. W. Chou, K. M. Dennison // *J. Infect. Dis.*-1991.-№163(6).-P.1229-1234.
5. Bale J. F. Human cytomegalovirus a sequence and UL144 variability in strains from infected children/ J. F. Bale, S. J. Petheram, M. Robertson, J. R. Murph, G. Demmler// *J. Med. Virol.*-2001.-№65(1).-P.90-96.
6. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selective pressure/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini et al. // *J. Gen. Virol.*-2003.-№84(3).-P.647-655.
7. Arav-Boger R. Polymorphisms of the cytomegalovirus (CMV)-encoded tumor necrosis factor alpha and beta chemokine receptors in congenital CMV disease/ R. Arav-Boger, R.E. Willoughby, R.F. Pass et al.// -2002. *J. Infect. Dis.* — P.1057—1064.
8. Rasmussen L. The genes encoding the gCIII complex of human cytomegalovirus exist in highly diverse combinations in clinical isolates/ L. Rasmussen, A. Geissler, C. Cowan et al. // *J. Virol.*-2002.-№76(21).-P.108-418.
9. Chou S. W. Molecular epidemiology of envelope glycoprotein H of human cytomegalovirus/ S. W. Chou // *J. Infect. Dis.*-1992.-№166.-P.604—607.
10. Haberland M. Variation within the glycoprotein B gene of human cytomegalovirus is due to homologous recombination/ M. Haberland, U. Meyer-König, F. T. Hufert // *J. Gen. Virol.*-1999.-№80(6).-P.1495-1500.
11. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) genotypes in AIDS patients/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. R. Gatto, M. P. Landini// *AIDS.*-2003.-№17.-P.761—763.
12. Pignatelli S. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae/ S. Pignatelli, T. Lazzarotto, M. R. Gatto et al.// *Clin. Infect. Dis.*-2010.-Vol.1.-№51(1).-P.33-41.
13. Paradowska E. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children/ E. Paradowska, A. Jabłońska, M. Studzińska et al. // *J. Med. Virol.*-2014.-№86(8).-P.1421-1427.
14. Rasmussen L. Inter- and intragenic variations complicate the molecular epidemiology of human cytomegalovirus/ L. Rasmussen, A. Geissler, M. Winters// *Infect. Dis.*-2003.-№187.-P.809—819.
15. Mattick C. Linkage of human cytomegalovirus glycoprotein gO variant groups identified from worldwide clinical isolates with gN genotypes, implications for disease associations and evidence for N-terminal sites of positive selection/ C. Mattick, D. Dewin, S. Polley et al. // *Virology.*-2004.-№318.-P.582—597.
16. Qi Y. Human cytomegalovirus (HCMV) UL139 open reading frame: Sequence variants are clustered into three major genotypes/ Y. Qi, Z. Q. Mao, Q. Ruan et al. // *J. Med. Virol.*-2006.-№78(4).-P.517-522.
17. Bradley A. J. Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes/ A. J. Bradley, I. J. Kovács, D. Gatherer et al.// *J. Med. Virol.*-2008.-№80(9).-P.1615-1623.
18. Vogel J. U. Role of human cytomegalovirus genotype polymorphisms in AIDS patients with cytomegalovirus retini-

## References

1. Z Hebrun A.B. Rasprostranennost' herpesvirusnyh infekcij u detej i vzroslyh v S.-Peterburge po dannym seroepidemiologicheskogo issledovaniya/ A.B ZHebrun, L.V. Kulicheva, K.D. Ermolenko i dr.// *ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii.* — 2013. — № 6. — S. 30-36.
2. Cannon M. J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection/ M.

tis/ J. U. Vogel, J. Otte, F. Koch, H. Gümbel, H. W. Doerr et al. // *Med. Microbiol. Immunol.* -2013.-№202(1).-P.37-47.

19. Fidouh-Houhou N. Salivary cytomegalovirus (CMV) shedding, glycoprotein B genotype distribution, and CMV disease in human immunodeficiency virus-seropositive patients/ N. Fidouh-Houhou, X. Duval, F. Bissuel, V. Bourbonneux et al. // *Clin. Infect. Dis.* -2001.-№15.-P.1406-1411.

20. Roubalová K. Prevalence of glycoprotein B (gB) genotypes in the patients with high risk of symptomatic cytomegalovirus infection/ K. Roubalova, S. Zufanová, A. Vitek, M. Stanková // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* -2009.-№58(4).-P.148-153.

21. Wu X. J. The correlation of cytomegalovirus gB genotype with viral DNA load and treatment time in patients with CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation/ X. J. Wu, Y. Wang, Z. L. Zhu et al. // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* -2013.-№34 (2).-P.109-112.

22. Dieamant D. C. Cytomegalovirus (CMV) genotype in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/ D. C. Dieamant, S. H. Bonon, R. M. Peres et al. // *BMC Infect. Dis.* -2013.-Vol.10.-№13.-310p.

23. Roubalová K. Genotyping of viral glycoprotein B (gB) in hematopoietic stem cell transplant recipients with active cytomegalovirus infection: analysis of the impact of gB genotypes on the patients' outcome/ K. Roubalova, O. Strunecký, S. Zufanová et al. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* -2010.-№59(2).-P.92-99.

24. Manuel O. Impact of genetic polymorphisms in cytomegalovirus glycoprotein B on outcomes in solid-organ transplant recipients with cytomegalovirus disease/ O. Manuel, A. Asberg, X. Pang et al. // *Clin. Infect. Dis.* -2009.-Vol.15.-№49(8).-P.1160-1166.

25. Xia C. S. Analysis of human cytomegalovirus glycoprotein N genotypes in Chinese hematopoietic stem cell transplant recipients/ C. S. Xia, Z. Zhang // *Arch. Virol.* -2011.-№156 (1).-P.17-23.

26. Roubalova K. Genetic variability of cytomegalovirus glycoprotein O in hematopoietic stem cell transplant recipients/ K. Roubalova, O. Strunecky, A. Vitek, S. Zufanova, B. Prochazka // *Transpl. Infect. Dis.* -2011.-№13(3).-P.237-243.

27. Yu Z. S. Cytomegalovirus gB genotype and clinical features in Chinese infants with congenital infection/ Z. S. Yu, C. C. Zou, J. Y. Zheng et al. // *Intervirology.* -2006.-№49(5).-P.281-285.

28. Arellano-Galindo J. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity/ J. Villanueva-García, J. L. Cruz-Ramirez et al. // *Infect Dev Ctries.* -2014. -№8(6). — P.758-767.

29. Ross S. A. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection/ S. Ross, Z. Novak, S. Pati, S. B. Boppana // *Infect. Disord. Drug. Targets.* -2011.-№11(5).-P.466-474.

30. Heoa J. Polymorphisms within human cytomegalovirus chemokine (UL146/UL147) and cytokine receptor genes (UL144) are not predictive of sequelae in congenitally infected children/ J. Heoa, S. Petheramb, G. Demmler et al. // *Virology.* -2008.-№15.-P.86–96.

31. Murayama T. Analysis of human cytomegalovirus UL144 variability in low-passage clinical isolates in Japan/ T. Murayama, M. Takegoshi, J. Tanuma et al. // *Intervirology.* -2005.-№48(2-3).-P.201-206

32. Waters A. Human Cytomegalovirus UL144 Is Associated with Viremia and Infant Development Sequelae in Congenital Infection/ A. Waters, J. Hassan, C. Gascun et al. // *Journal of Clinical Microbiology.* -2010.-P.3956–3962.

33. Pati S. K. Genotypic diversity and mixed infection in newborn disease and hearing loss in congenital cytomegalovirus infection/ S. K. Pati, S. Pinninti, Z. Novak et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* -2013.-Vol.32.-№10.-P.1050–1054.

34. Murthy S. Detection of a Single Identical Cytomegalovirus (CMV) Strain in Recently Seroconverted Young Women/ S. Murthy, G. S. Hayward, S. Wheelan et al. // *PLoS One.* -2011.-Vol.10.-№6(1).-P.149-159.

35. Yan H. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants/ H. Yan, S. Koyano, Y. Inami et al. // *J. Gen. Virol.* -2008.-№89(9).-P.2275-2279.

36. Görzer I. Deep sequencing reveals highly complex dynamics of human cytomegalovirus genotypes in transplant patients over time/ I. Görzer, C. Guelly, S. Trajanoski et al. // *J. Virol.* -2010.-№84(14).-P.7195-7203.

---

*Авторский коллектив:*

*Ванькова Ольга Евгеньевна* — научный сотрудник лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной; тел.: +7-920-022-63-80, e-mail: voe0@mail.ru

*Бруснигина Нина Федоровна* — заведующая лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: +7-903-052-34-07