

ISSN 0507-4088 (Print)
ISSN 2411-2097 (Online)



Д.И.ИВАНОВСКИЙ

ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

PROBLEMS OF VIROLOGY

1

Том 69 • 2024

Volume 69 • Issue 1 • 2024

Издатель:
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
www.crie.ru

Журнал «Вопросы вирусологии» знакомит читателей с достижениями российской и мировой вирусологии, помещает статьи, посвящённые изучению вирусов и вирусных болезней человека, животных и растений. Видное место в издании отводится публикации результатов экспериментальных работ по различным вопросам общей и частной вирусологии. В журнале печатаются материалы, способствующие внедрению в практику достижений вирусологической науки по ликвидации и снижению распространённости инфекционных заболеваний, а также их диагностике, профилактике и лечению.

В обзорных статьях обобщаются последние достижения в области вирусологии. Читатель найдет в журнале описание новых методов исследований, методических приёмов, новой аппаратуры и приспособлений.

Журнал рассчитан на вирусологов, эпидемиологов, паразитологов, фармакологов, биохимиков и других специалистов.

The Journal «Problems of virology» is focused on current advances in virology in Russia and the rest of the world. It covers research in virology and viral diseases of humans, animals, and plants. Emphasis is given to the original experimental studies on various aspects of general and special virology. The reviews of recent and historic developments in virology are regularly published.

The journal promotes the implementation of advances in virology aimed at treatment, reduction of the incidence and elimination of infectious diseases and enhancement of diagnostics, prevention, and treatment practices as well. The target audience of the journal are virologists (including medical and veterinary virologists, scientists and practitioners), epidemiologists, parasitologists, pharmacologists, biochemists and specialists in related medical disciplines.

Журнал входит в базу данных SCOPUS и рекомендованный ВАК «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

1.5.10 Вирусология (медицинские и биологические науки)

3.2.2 Эпидемиология (медицинские и биологические науки)

3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские и биологические науки)

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские и биологические науки)

В соответствии с рекомендациями ВАК (письмо ВАК от 06.12.2022 № 02-1198), Журнал относится к категории K1, как издание, входящее в базы данных SCOPUS и RSCI.

The journal is indexed in the SCOPUS database and is included in the «List of peer-reviewed scientific journals in which the main scientific results of dissertations for the PhD degree and for the degree of Doctor of Science should be published» recommended by the Higher Attestation Commission for the following specialities:

1.5.10 Virology (medical and biological sciences)

3.2.2 Epidemiology (medical and biological sciences)

3.1.22 Infectious diseases (medical and biological sciences)

3.3.6 Pharmacology, clinical pharmacology (medical and biological sciences)

In accordance with the recommendations of the Higher Attestation Commission (letter of the Higher Attestation Commission dated December 06, 2022 No. 02-1198), the Journal belongs to the K1 category, as a journal included in the SCOPUS and RSCI databases.

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-77676 от 29 января 2020 г.
ISSN 0507-4088 (Print)
ISSN 2411-2097 (Online)
DOI prefix: 10.36233

Журнал представлен в международных базах данных и информационно-справочных системах: Russian Science Citation Index, Abstract Journals, AIDS & Cancer Research, Biocontrol News and Information, Biological Sciences, Chemical Abstracts, CrossRef, DOAJ, EBSCOhost Biological Abstracts, EBSCOhost Wildlife & Ecology Studies Worldwide, Elsevier BV Scopus, Elsevier BV EMBASE, Index Medicus, Excerpta Medica, Index Veterinarius, MEDLINE, National Library of Medicine PubMed, Parasitology Database, Poultry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology, Thomson Reuters Biological Abstracts, Thomson Reuters BIOSIS Previews, Thomson Reuters Science Citation Index Expanded, Thomson Reuters Web of Science, Tropical Diseases Bulletin, Veterinary Science Database, Virology and AIDS Abstracts, ROAD, HYPERLINK, OPENALEX, FATCAT, ZEITSCHRIFTEN DATENBANK

Журнал открытого доступа,
не берущий плату за публикации.

Контент доступен под лицензией
Commons Attribution International
4.0 CC-BY.

Статьи иностранных авторов
и отдельные статьи, рекомендованные
Редакционной коллегией журнала,
публикуются на русском и английском
языках под единым DOI.

Полные тексты статей журнала
доступны на сайтах:

<https://www.virusjour.crie.ru>;
<https://www.elibrary.ru>;
<https://www.cyberleninka.ru>;
<https://www.rucont.ru>;
<https://www.ebsco.com>;
<https://www.doaj.org>;
<https://www.elsevier.com>

ИЗДАТЕЛЬ:

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора
111123, Москва,
ул. Новогиреевская, д. 3А.
Тел.: +7(925) 011-87-79
E-mail: publisher@crie.ru

РЕДАКЦИЯ:

Редакция расположена по адресу
Издателя

E-mail: vopr.virusol@crie.ru

Начальник редакционно-
издательского отдела:
Осокина Ольга Владимировна

Заведующая редакцией:
Неверова Анна Леонидовна

Редакция не несёт ответственности за
содержание рекламных материалов.

К публикации принимаются только
статьи, подготовленные в соответ-
ствии с правилами для авторов
(см. <https://www.virusjour.crie.ru>).

Направляя статью в редакцию,
авторы принимают условия договора
публичной оферты
(<https://www.virusjour.crie.ru>).

Подписано в печать 27.02.2023.
Формат 60×90^{1/8}.

Тираж 50 экз.

«Объединенный полиграфический
комплекс». 115114, Москва,
Дербеневская набережная, 7с2.
E-mail: info@opk.bz. www.opk.bz

16+

© ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора, 2024

Учредители: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,
Всероссийское научно-практическое общество
эпидемиологов, микробиологов и паразитологов

ВОПРОСЫ ВИРУСОЛОГИИ

(VOPROSY VIRUSOLOGII)

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1956 г.

1

Том 69 · 2024

Редакционная коллегия

Главный редактор: **ЛВВОВ Д.К.** (д.м.н., проф., акад. РАН)

Зам. главного редактора: **Гребенникова Т.В.** (д.б.н., проф.,
член-корр. РАН)

Ответственный секретарь: **Альховский С.В.** (д.б.н., член-корр. РАН)

Научный редактор: **Забережный А.Д.** (д.б.н., проф., член-корр. РАН)

Члены редколлегии:

Белоусова Р.В. (д.в.н., проф.)

Галегов Г.А. (д.б.н., проф.)

Гулюкин М.И. (д.в.н., проф., акад. РАН)

Гурцевич В.Э. (д.м.н., проф.)

Ершов Ф.И. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Жирнов О.П. (д.б.н., проф., член-корр. РАН)

Зверев В.В. (д.б.н., проф., акад. РАН)

Зуев В.А. (д.м.н., проф.)

Иванова О.Е. (д.м.н., проф.)

Карганова Г.Г. (д.б.н., проф.)

Колобухина Л.В. (д.м.н., проф.)

Лобзин Ю.В. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Малеев В.В. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Онищенко Г.Г. (д.м.н., проф., акад. РАН)

Попова А.Ю. (д.м.н., проф.)

Урываев Л.В. (д.м.н., проф., член-корр. РАН)

Юминова Н.В. (д.б.н., проф.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Акимкин В.Г. (д.м.н., проф.,
акад. РАН; Москва, Россия)

Алипер Т.И. (д.б.н., проф.; Москва,
Россия)

Антонов В.А. (д.м.н., проф.; Волгоград,
Россия)

Бовин Н.В. (д.х.н., проф.; Москва,
Россия)

Борисевич С.В. (д.б.н., проф.,
акад. РАН; Сергиев Посад, Россия)

Брико Н.И. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Москва, Россия)

Васин А.В. (д.б.н.; Санкт-Петербург,
Россия)

Глотов А.Г. (д.в.н., проф.;
пос. Краснообск, Новосибирская обл.,
Россия)

Глунов В.В. (д.б.н., проф.;
Новосибирск, Россия)

Заседателев А.С. (д.ф.-м.н., проф.;
Москва, Россия)

Злобин В.И. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Иркутск, Россия)

Иванов А.И. (Хабаровск, Россия)

Кузин А.А. (д.м.н.; Санкт-Петербург,
Россия)

Кутырев В.В. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Саратов, Россия)

Леонова Г.Н. (д.м.н., проф.;
Владивосток, Россия)

Локтев В.Б. (д.б.н., проф.;
Новосибирск, Россия)

Лукашев А.Н. (д.м.н., проф.,
член-корр. РАН; Москва, Россия)

Макаров В.В. (д.б.н., проф.; Москва,
Россия)

Мальшев Н.А. (д.м.н., проф.; Москва,
Россия)

Мананова Э.Р. (д.м.н.; Казань,
Россия)

Михайлов М.И. (д.м.н., проф.,
член-корр. РАН; Москва, Россия)

Нетёсов С.В. (д.б.н., проф., акад. РАН;
Новосибирск, Россия)

Никифоров В.В. (д.м.н., проф.;
Москва, Россия)

Панин А.Н. (д.в.н., проф., акад. РАН;
Москва, Россия)

Покровский А.Г. (д.м.н., проф.,
член-корр. РАН; Новосибирск, Россия)

Резник В.И. (к.м.н.; Хабаровск, Россия)

Романенко В.В. (д.м.н.; Екатеринбург,
Россия)

Савельев С.И. (д.м.н., проф.; Липецк,
Россия)

Сметанина С.В. (к.м.н.; Москва,
Россия)

Степанова Т.Ф. (д.м.н., проф.;
Тюмень, Россия)

Тутельян А.В. (д.м.н., проф.,
член-корр. РАН; Москва, Россия)

Чвала И.А. (к.в.н.; Владимир, Россия)

Чумаков П.М. (д.б.н., проф.,
член-корр. РАН; Москва, Россия)

Чучалин А.Г. (д.м.н., проф., акад. РАН;
Москва, Россия)

Шестопалов А.М. (д.б.н., проф.;
Новосибирск, Россия)

Щелканов М.Ю. (д.б.н., проф.;
Владивосток, Россия)

Яшкуллов К.Б. (к.м.н., Элиста, Россия)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Becker J. (PhD, MD, Prof.; Jerusalem,
Israel)

Compans R.W. (PhD, Prof.; Atlanta,
USA)

Fouchier R.A.M. (PhD, Prof.;
Rotterdam, Netherlands)

Goujgoulova G. (PhD; Sofia,
Bulgaria)

Hoenen T. (PhD; Greifswald – Insel
Riems, Germany)

Kawaoka Y. (PhD, Prof.; Tokyo,
Japan)

Kuhn J.H. (MD, PhD, PhD, MSc;
Frederick, USA)

Liu W.J. (PhD, Prof.; Beijing,
P.R. China)

Mackenzie J. (PhD, Prof.; Brisbane,
Australia)

Nymadawa P. (PhD, MD, DSc, Prof.;
Ulan Bator, Mongolia)

Oxford J. (DSc; London, UK)

Sakoda Y. (PhD, Assoc. Prof.; Sapporo,
Japan)

Suarez D.L. (D.V.M., PhD, A.C.V.M.;
Athens, USA)

Tashiro M. (PhD, MD; Tokyo, Japan)

Titov L.P. (MD, PhD, Dr. Sci., Prof.,
RAS Full Member Minsk, Republic
of Belarus)

Turan K. (PhD, Prof.; Istanbul, Turkey)

Vaheri A. (PhD, MD, Prof.; Helsinki,
Finland)

Webby R. (PhD; Memphis, USA)

Yuelong Shu (PhD; Beijing, P.R. China)

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Certificate of registration PI no. FS77-77676
ISSN 0507-4088 (Print)
ISSN 2411-2097 (Online)
DOI prefix: 10.36233

The Journal is indexed by the following abstracting and indexing services:

Russian Science Citation Index, Abstract Journals, AIDS & Cancer Research, Biocontrol News and Information, Biological Sciences, Chemical Abstracts, CrossRef, DOAJ, EBSCOhost Biological Abstracts, EBSCOhost Wildlife & Ecology Studies Worldwide, Elsevier BV Scopus, Elsevier BV EMBASE, Index Medicus, Excerpta Medica, Index Veterinarius, MEDLINE, National Library of Medicine PubMed, Parasitology Database, Poultry Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology, Thomson Reuters Biological Abstracts, Thomson Reuters BIOSIS Previews, Thomson Reuters Science Citation Index Expanded, Thomson Reuters Web of Science, Tropical Diseases Bulletin, Veterinary Science Database, Virology and AIDS Abstracts, ROAD, HYPERLINK, OPENALEX, FATCAT, ZEITSCHRIFTEN DATENBANK

The journal is a Platinum Open Access peer-reviewed scholarly journal, which does not charge author fees.

The content is licensed under Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

Articles by foreign authors, as well as Russian-language articles specially recommended by the Editorial Board, are published in Russian and English under the same DOI.

Full texts of issues of the journal are available on:

<https://www.virusjour.crie.ru/>;
<https://www.elibrary.ru/>;
<https://www.cyberleninka.ru/>;
<https://www.rucont.ru/>;
<https://www.ebsco.com>
<https://www.doaj.org/>;
<https://www.elsevier.com>

PUBLISHER:

Central Research Institute for Epidemiology,
111123, 3A, Novogireevskaya Str.,
Moscow, Russian Federation.
Phone/fax: +7(925) 011-87-79.
E-mail: publisher@crie.ru

Head of the Editorial and Publishing Department: *Olga V. Osokina*

EDITORIAL OFFICE:

111123, 3A, Novogireevskaya Str.,
Moscow, Russian Federation.
Phone/fax: +7(925) 011-87-79
E-mail: vopr.virusol@crie.ru

Head of Editorial Office:
Anna L. Neverova

The Editorial Board is not responsible for the advertising content.

The materials that do not meet the requirements of the journal (<https://www.virusjour.crie.ru/>) are rejected without further consideration.

When the author submits an article to the Editorial Board, he/she accepts the terms and conditions of the public offer agreement (<https://www.virusjour.crie.ru/>).

Signed to the press on February 29, 2023.
Print format 60 × 90^{1/8}.
Circulation 50 copies.

Produced at the «United Printing Complex», 115114, 7b2 Derbenevskaya embankment, Moscow, Russia.
E-mail: info@opk.bz. www.opk.bz

16+

© Central Research Institute for Epidemiology, 2024

Founders: Central Research Institute for Epidemiology,
Russian Scientific Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists

PROBLEMS OF VIROLOGY

(VOPROSY VIRUSOLOGII)

SCIENTIFIC THEORETICAL JOURNAL ISSUED
ONCE IN TWO MONTHS

Published since 1956

1

Volume 69 • 2024

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief: LVOV D.K., RAS Full Member,
Professor, Dr. Sci. (Medicine)**

Assistant editor in chief: **Grebennikova T.V.**, RAS Corr. Member,
Professor, Dr. Sci. (Biology)

Executive secretary: **Alkhovskiy S.V.**, RAS Corr. Member, Dr. Sci. (Biology)

Scientific editor: **Zaberezhny A.D.**, RAS Corr. Member, Professor,
Dr. Sci. (Biology)

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

Belousova R.V. – Professor, Dr. Sci. (Veterinary)

Galegov G.A. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

Gulyukin M.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Veterinary)

Gurtsevich V.E. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Ershov F.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Zhirnov O.P. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology)

Zverev V.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology)

Zuev V.A. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Ivanova O.E. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Karganova G.G. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

Kolobukhina L.V. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Lobzin Yu.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Maleev V.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Onishchenko G.G. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Popova A.Yu. – Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Uryvaev L.V. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine)

Yuminova N.V. – Professor, Dr. Sci. (Biology)

EDITORIAL COUNCIL

Akimkin V.G. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Aliper T.I. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

Antonov V.A. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Volgograd, Russia)

Bovin N.V. – Professor, Dr. Sci. (Chemistry) (Moscow, Russia)

Borisevich S.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Sergiev Posad, Russia)

Briko N.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Vasin A.V. – Dr. Sci. (Biology), (St. Petersburg, Russia)

Glotov A.G. – Professor, Dr. Sci. (Veterinary) (Krasnoobsk, Russia)

Glupov V.V. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Zasedatelev A.S. – Professor, Dr. Sci. (Physics and Mathematics) (Moscow, Russia)

Zlobin V.I. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Irkutsk, Russia)

Ivanov L.I. – MD (Khabarovsk, Russia)

Kuzin A.A. – Dr. Sci. (Medicine) (St. Petersburg, Russia)

Kutyrev V.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Saratov, Russia)

Leonova G.N. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Vladivostok, Russia)

Loktev V.B. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Lukashev A.N. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Makarov V.V. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

Malyshev N.A. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Manapova E.R. – Dr. Sci. (Medicine) (Kazan', Russia)

Mikhailov M.I. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Netesov S.V. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Nikiforov V.V. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Panin A.N. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Veterinary) (Moscow, Russia)

Pokrovskiy A.G. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Novosibirsk, Russia)

Reznik V.I. – MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Romanenko V.V. – Dr. Sci. (Medicine) (Ekaterinburg, Russia)

Savel'ev S.I. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Lipetsk, Russia)

Smetanina S.V. – PhD (Moscow, Russia)

Stepanova T.F. – Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Tyumen', Russia)

Tutel'yan A.V. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Chvala I.A. – PhD (Vladimir, Russia)

Chumakov P.M. – RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology) (Moscow, Russia)

Chuchalin A.G. – RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Shestopalov A.M. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Novosibirsk, Russia)

Shchelkanov M.Yu. – Professor, Dr. Sci. (Biology) (Vladivostok, Russia)

Yashkulov K.B. – MD, PhD (Elista, Russia)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Becker J. (PhD, MD, Prof.; Jerusalem, Israel)

Compans R.W. (PhD, Prof.; Atlanta, USA)

Fouchier R.A.M. (PhD, Prof.; Rotterdam, Netherlands)

Goujgoulova G. (PhD; Sofia, Bulgaria)

Hoenen T. (PhD; Greifswald – Insel Riems, Germany)

Kawaoka Y. (PhD, Prof.; Tokyo, Japan)

Kuhn J.H. (MD, PhD, PhD, M.Sc.; Frederick, USA)

Liu W.J. (PhD, Prof.; Beijing, P.R. China)

Mackenzie J. (PhD., Prof.; Brisbane, Australia)

Nymadawa P. (PhD, MD, DSc, Prof.; Ulan Bator, Mongolia)

Oxford J. (DSc; London, UK)

Sakoda Y. (PhD, Assoc. Prof.; Sapporo, Japan)

Suarez D.L. (D.V.M., PhD, A.C.V.M.; Athens, USA)

Tashiro M. (PhD, MD; Tokyo, Japan)

Titov L.P. (MD, PhD, DSc, Prof., Academician of RAS; Minsk, Republic of Belarus)

Turan K. (PhD, Prof.; Istanbul, Turkey)

Vaheri A. (PhD, MD, Prof.; Helsinki, Finland)

Webby R. (PhD; Memphis, USA)

Yuelong Shu (PhD; Beijing, P.R. China)

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ

Львов Д.К., Альховский С.В.

55 лет Отделу экологии вирусов с Научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа (Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России)* 7

ОБЗОРЫ

Сайдуллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А.Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): особенности эпидемиологии и диагностики 22**Adekola H.A., Wahab K.A., Odunsi O.E., Abesin T.A., Oyesanya O.A.**

Современная диагностика и биомаркеры арбовирусных инфекций (обзор вирусов денге, Зика, Западного Нила и чикунгунья)* 31

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Панова А.Д., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Кириллова Е.С., Бреслав Н.В., Трушакова С.В., Комарова И.А., Феодоритова Е.Л., Меркулова Л.Н., Хлопова И.Н., Кружкова И.С., Игнатьева А.В., Крепкая А.С., Комиссаров А.Б., Почтовый А.А., Кустова Д.Д., Гуштин В.А., Тюрин И.Н., Самков А.А., Антипят Н.А.

Свойства вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России и странах мира в 2022–2023 гг. Эффективность вакцинопрофилактики* 42

Гурцевич В.Э., Лубенская А.К., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В.Вирус Эпштейна–Барр (Orthoherpesviridae: *Lymphocryptovirus*) у этносов России: распространенность типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2), варианты гена *LMP1* и злокачественные опухоли* 56**Чанышев М.Д., Власенко Н.В., Роев Г.В., Котов И.А., Глуценко А.Г., Макашова В.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г.**Аmplификационная панель NGS для секвенирования ДНК вируса гепатита В (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*)* 65**Глотов А.Г., Южаков А.Г., Глотова Т.И., Нефедченко А.В., Котенева С.В., Комина А.К., Жукова Е.В.**Частота выявления от больных животных и генетический полиморфизм сибирских изолятов респираторно-синцитиального вируса крупного рогатого скота (Pneumoviridae: *Orthopneumovirus*; BRSV), выявленных на территориях Уральского, Сибирского федеральных округов РФ и Республики Казахстан . . 76

ДИСКУССИЯ

Ершов Ф.И.

Почему XXI век может стать «веком пандемий»? Вопрос для дискуссии. 88

НЕКРОЛОГИ

Борис Савельевич Народицкий 91

Николай Дмитриевич Львов 92

ИНФОРМАЦИЯ

План секции вирусологии Московского отделения Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов на первое полугодие 2024 г. 93

CONTENTS

EDITORIAL

Lvov D.K., Alkhovsky S.V.

To the 55th anniversary of the Department of Virus Ecology with the Scientific and Practical Center for the Ecology and Epidemiology of Influenza (D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russian Federation)* . . . 7

REVIEWS

Saydullayeva I.S., Tikhomirov D.S., Drovkov M.Yu., Tupoleva T.A.

Human herpes virus type 6 (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*):
features of epidemiology and diagnosis 22

Adekola H.A., Wahab K.A., Odunsi O.E., Abesin T.A., Oyesanya O.A.

Current Diagnostics and Biomarkers for Arboviral Infections
(a Review on Dengue, Zika, West Nile And Chikungunya Viruses)* 31

ORIGINAL RESEARCHES

Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Panova A.D., Mukasheva E.A., Krasnoslodotsev K.G., Kirillova E.S., Breslav N.V., Trushakova S.V., Komarova I.A., Feodoritova E.L., Merkulova L.N., Khlopova I.N., Kruzhkova I.S., Ignatjeva A.V., Krepkaya A.S., Komissarov A.B., Pochtovyi A.A., Kustova D.D., Gushchin V.A., Tyurin I.N., Samkov A.A., Antipjat N.A.

Properties of influenza viruses that caused epidemic increases in morbidity in Russia and countries of the world during 2022–2023. The effectiveness of vaccine prophylaxis* 42

Gurtsevitch V.E., Lubenskaya A.K., Senyuta N.B., Smirnova K.V.

Epstein–Barr virus (Orthoherpesviridae: *Lymphocryptovirus*) among Russian ethnic groups:
Prevalence of EBV types (EBV-1 and EBV-2), *LMP1* gene variants and malignancies* 56

Chanyshv M.D., Vlasenko N.V., Roev G.V., Kotov I.A.,**Glushchenko A.G., Makashova V.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G.**

NGS amplification panel for HBV (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*) sequencing* 65

Glotov A.G., Yuzhakov A.G., Glotova T.I., Nefedchenko A.V., Koteneva S.V., Komina K.A., Zhukova E.V.

Occurrence in sick animals and genetic heterogeneity of Siberian isolates of bovine respiratory syncytial virus (Pneumoviridae: *Orthopneumovirus*; BRSV) identified in the territories of the Ural, Siberian Federal District and the Republic of Kazakhstan 76

DISCUSSION

Ershov F.I.

Why may the 21st century become the «century of pandemics»? A question for discussion 88

OBITUARY

Boris S. Naroditsky 91

Nikolay D. Lvov 92

INFORMATION

Plan of the virology section of the Moscow branch of the All-Russian Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists for the first half of 2024 93

* The article is published in Russian and English on the journal's website: <https://virusjour.crie.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ



РЕДАКЦИОННАЯ КОНЦЕПЦИЯ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-217>

© ЛЬВОВ Д.К., АЛЬХОВСКИЙ С.В., 2024

55 лет Отделу экологии вирусов с Научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа (Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России)

Львов Д.К.✉, Альховский С.В.

Институт вирусологии имени Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Резюме

В статье приведены исторические аспекты и основные результаты работы Отдела экологии вирусов (ОЭВ) с Научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа, который был организован в 1969 г. на базе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР. Деятельность ОЭВ на протяжении более 50 лет была направлена на разработку фундаментальных проблем экологии вирусов, включая вопросы формирования популяционных генофондов вирусов в природе, и проведение комплексных крупномасштабных исследований в интересах биобезопасности государства. Основное внимание в работе отдела посвящено проблемам особо опасных (арбовирусных) и социально значимых (грипп и другие ОРВИ, парентеральные гепатиты) вирусных инфекций. В результате этой крупномасштабной работы на территории Северной Евразии были изолированы более 2 тыс. штаммов зоонозных вирусов (17 родов, 8 семейств), экологически связанных с различными видами членистоногих переносчиков и позвоночных хозяев. Многие из них были зарегистрированы в международных каталогах в качестве новых видов. Изучена роль выделенных вирусов в патологии человека, описаны новые вирусные инфекции, разработаны диагностические препараты. Полученные в отделе научные результаты имеют высокий приоритет и признаны на мировом уровне.

Ключевые слова: *экология вирусов; новые и возвращающиеся инфекции; грипп; клещевой энцефалит; ОРВИ; арбовирусы; парентеральные гепатиты; коронавирусы*

Для цитирования: Львов Д.К., Альховский С.В. 55 лет Отделу экологии вирусов с Научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа (Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 7–21. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-217> EDN: <https://elibrary.ru/xdikxk>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

EDITORIAL CONCEPT

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-217>

To the 55th anniversary of the Department of Virus Ecology with the Scientific and Practical Center for the Ecology and Epidemiology of Influenza (D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russian Federation)

Dmitry K. Lvov✉, Sergey V. Alkhovsky

D.I. Ivanovsky Institute of Virology of N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health of Russian Federation, 123098, Moscow, Russia

Abstract

The article presents historical aspects and key achievements of the Department of Virus Ecology (DVE) with the Scientific and Practical Center for Influenza Ecology and Epidemiology, which was established in 1969 at the D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Academy of Medical Sciences of the USSR. For over 50 years, the DVE has been devoted to addressing fundamental issues in virus ecology, including the formation of viral populations in nature, and conducting comprehensive large-scale studies in the interest of the state's biosecurity. The department's primary focus is on particularly dangerous (arboviral) and socially significant (influenza and other acute respiratory viral infections, parenteral hepatitis) viral infections. As a result of this extensive work in the Northern Eurasia region, over 2,000 strains of zoonotic viruses (17 genera, 8 families), ecologically linked to various arthropod vectors and vertebrate hosts, have been isolated. Many of them have been registered in international catalogs as new species. The role of these isolated viruses in human pathology has been studied, new viral infections have been described, and diagnostic preparations have been developed. The scientific results obtained by the department are of high priority and internationally recognized.

Keywords: *ecology of viruses; emerging and reemerging infections; influenza; tick-borne encephalitis; ARVI; arboviruses; parenteral hepatitis; coronaviruses*

For citation: Lvov D.K., Alkhovsky S.V. To the 55th anniversary of the Department of Virus Ecology with the Scientific and Practical Center for the Ecology and Epidemiology of Influenza (D.I. Ivanovsky Institute of Virology of the N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of Russian Federation. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 7–21. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-217> EDN: <https://elibrary.ru/xdikxk>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Статья посвящена юбилейным событиям: 300-летию Российской академии наук, 225-летию Военно-медицинской академии, 80-летию Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, а также 110-й годовщине со дня рождения советского вирусолога В.М. Жданова. Прочный фундамент медико-биологического направления изучения вирусных инфекций в интересах биологической безопасности государства был создан нашими великими предшественниками, прежде всего это академики вирусологи М.П. Чу-

маков, А.А. Смородинцев, В.М. Жданов, создатель доктрины природной очаговости инфекционных болезней Е.Н. Павловский (рис. 1). Мощный интеллект, широкий кругозор, неукротимая энергия и организационный талант обеспечили формирование отечественных научных международно признанных школ. Следующие поколения исследователей, работая в суровых условиях экспедиций, нередко сопряженных с серьезным риском, и в лабораториях, продолжали развивать широкий фронт исследований природно-



Рис. 1. Е.Н. Павловский в кругу преподавателей и слушателей VI курса возглавляемой им кафедры общей биологии и паразитологии Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С.М. Кирова, 1955 г.

Верхний ряд: Ю.В. Чичерин, А.А. Горovenko, Д.К. Львов, К.Ф. Добровольский, А.А. Карякин; средний ряд: Б.Н. Николаев, Г.Г. Смирнов, Е.Н. Павловский, А.В. Гутевич; нижний ряд: В.Н. Моторин, В.С. Неделько, Н.М. Ушаков, В.И. Шут.

Fig. 1. E.N. Pavlovsky in the circle of teachers and students of the VI course of the General Biology and Parasitology Department of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 1955.

Top row: Yu.V. Chicherin, A.A. Gorovenko, D.K. Lvov, K.F. Dobrovolsky, A.A. Karyakin; middle row: B.N. Nikolaev, G.G. Smirnov, E.N. Pavlovsky, A.V. Gutsevich; bottom row: V.N. Motorin, V.S. Nedelko, N.M. Ushakov, V.I. Shut.

очаговых инфекций (как известных, так и ранее неизвестных потенциально опасных), создающих угрозу биобезопасности.

Ведущая роль в развитии отечественной вирусологии принадлежит Институту вирусологии им. Д.И. Ивановского (далее – ИВ), учрежденному постановлением Совета Народных Комиссаров от 30 июня 1944 г. № 797 об организации Академии медицинских наук СССР (АМН СССР). В состав АМН СССР был включен ИВ, основанный на базе отделения вирусологии Всесоюзного института экспериментальной медицины. Имя основоположника вирусологии Д.И. Ивановского было присвоено институту постановлением Совета Министров СССР от 19 декабря 1950 г. № 4344. Директорами ИВ были крупные организаторы здравоохранения и всемирно известные ученые: А.Т. Кравченко (1944–1950), А.А. Смородинов (1950), М.П. Чумаков (1950–1955), П.Н. Косяков (1956–1961), В.М. Жанов (1961–1986), Д.К. Львов (1987–2016). В.М. Жданов превратил институт в современный, широко известный в мире научный центр. На базе ИВ функционировали шесть центров Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и была организована система подготовки научных кадров в масштабах государства и за его пределами [1].

В 60-е годы в мире, особенно в СССР и США, существенно возрос уровень исследований по новым и возвращающимся инфекциям [2–4]. В интересах биологической безопасности государства сформировалось согласованное мнение в академических (АМН СССР, АН СССР) и административных (Минздрав СССР, Государственный комитет по науке и технике) кругах о необходимости организации системы по комплексному изучению проблемы возникновения внештатных эпидемических ситуаций. Большое значение отводилось изучению биологического (подобно радиационному) фона на территории страны и сопредельных государств. Для этой цели был создан Всесоюзный Центр экологии вирусов и противоэпидемической защиты населения и войск (далее – ЦЭВ) на базе отдела экологии вирусов (ОЭВ) ИВ [1]. Наиболее важными позвоночными животными – природными резервуарами для зоонозных вирусов являются птицы (*Aves*), грызуны (*Rodentia*) и летучие мыши (*Chiroptera*). Более 200 известных арбовирусов экологически связаны с птицами. В некоторых случаях птицы являются основным позвоночным хозяином, принимая активное участие в формировании вирусного популяционного генофонда, а в других служат для вируса эффективным амплификатором. Роль птиц в циркуляции арбовирусов определяется несколькими факторами, прежде всего: высокая численность и плотность популяций в местах гнездований (для птиц водного и околоводного комплекса), отдыха и зимовок, сезонные миграции с трансконтинентальным переносом вирусов и переносчиков (клещей), гнездование в норах. Для углубленного изучения зоонозных вирусов, связанных с птицами, с учетом их роли в распространении вирусов, был организован Всесоюзный орнитологический комитет с координа-

ционным советом по миграции птиц и медицинской орнитологии. Данный комитет располагался на базах Института биологии биологического отделения АН СССР (руководитель Ильичев В.Д.) и Института вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР (рук. Львов Д.К.). ОЭВ обладал широкой сетью опорных баз во всех регионах СССР. Была разработана объединенная программа исследований и дважды в год проводились конференции с обсуждением планов и полученных результатов.

Территориальные опорные базы, расположенные практически во всех регионах СССР, возглавили энергичные профессионалы, в короткие сроки сформировавшие научные коллективы специалистов: вирусологов, зоологов, арахно-энтомологов, способных проводить комплексные полевые и лабораторные исследования. Почти все руководители в процессе работы защитили докторские, а остальные специалисты – кандидатские диссертации: И. Виноград (Львов, Украина), И. Воинов (Минск, Беларусь), П. Скоферца (Кишинев, Молдавия), Ф. Карась (Бишкек, Киргизия), Т. Пак, М. Костюков (Душанбе, Таджикистан), С. Каримов (Алма-Ата, Казахстан), Н. Мирзоева (Баку, Азербайджан), В. Закарян (Ереван, Армения), М. Курбанов (Ашхабад, Туркменистан), А. Мелиев (Ташкент, Узбекистан), В. Злобин (Иркутск), Ф. Бусыгин (Омск), Г. Леонова (Владивосток), А. Тимофеева (Южно-Сахалинск) и др.

Таким образом, в СССР проводились исследования по выявлению биологического фона, аналогичные изучению радиационного фона. Это были перманентные маневры по прогнозу и снижению последствий чрезвычайных эпидемических ситуаций природного и рукотворного происхождения.

ОЭВ с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) был организован в 1969 г. в рамках реализации Государственной программы исследований учрежденного Всероссийского центра по экологии вирусов и особо опасных и слабоизученных инфекций на базе ИВ. Создателем и бессменным руководителем отдела на протяжении более 50 лет был академик РАН, профессор, д-р мед. наук Д.К. Львов (рис. 1, 2). Основной целью работы отдела было исследование биоразнообразия и распространения зоонозных вирусов и выявление угроз, которые они представляют для биобезопасности государства в качестве возбудителей новых и возвращающихся инфекций. Основные направления работы включали комплексное изучение экологических, поздней и генетических, факторов формирования популяционных генофондов патогенных вирусов в природе, анализ механизмов преодоления вирусами межвидового-межтаксонного барьера, исследование причин появления и распространения новых и возвращающихся вирусных инфекций. Большое внимание в работе отдела также уделялось надзору за циркуляцией сезонных вирусов с респираторным путем передачи (ОРВИ).

В состав ОЭВ входили первоклассные специалисты медицинского и биологического профиля: вирусологи и биологи с огромным опытом лабораторных,



Рис. 2. Дмитрий Константинович Львов, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, создатель и руководитель отдела экологии вирусов (1969–2023), директор НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (1987–2014), почетный доктор Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С.М. Кирова (2004).

Fig. 2. Founder and Head of the Virus Ecology Department (1969–2023), Dr. Dmitry Konstantinovich Lvov, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences. Director of the D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology (1987–2014). Honorary Doctor of the Military Medical Academy of the Order of Lenin named after S.M. Kirov (2004).



Рис. 3. Е.И. Бурцева, д-р мед. наук, руководитель отдела экологии вирусов с 2023 г., руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа.

Fig. 3. E.I. Burtseva, Dr. Sc. (Med.), Head of the Virus Ecology Department since 2023, Head of the Influenza Etiology and Epidemiology Laboratory.

зоологических и арахно-энтомологических полевых исследований в природных очагах инфекций. В комплексных исследованиях активное участие принимали сотрудники смежных лабораторий отделов ИВ: клинической вирусологии, Государственной коллекции вирусов, прикладной вирусологии и иммунологии, арбовирусов, молекулярной вирусологии. В процессе работы ОЭВ тесно сотрудничал с Институтом эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Институтом биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ВНИИ экспериментальной ветеринарии им. М.Р. Коваленко РАСХН, Российским научно-исследовательским противочумным институтом «Микроб» Роспотребнадзора, Институтом молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Центральным институтом эпидемиологии Роспотребнадзора, Институтом проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцева РАН и другими учреждениями как санитарно-эпидемиологической, так и ветеринарной служб Советского Союза и РФ.

В 2016 г. ИВ прекратил свое существование в качестве самостоятельного учреждения и вошел в состав ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. В настоящее время в состав отдела входят: лаборатория этиологии и эпидемиологии гриппа (рук. Бурцева Е.И., д-р мед. наук; с 2023 г. – руководитель ОЭВ, **рис. 3**), лаборатория биотехнологии (рук. Альховский С.В., д-р биол. наук, чл.-корр. РАН) (**рис. 4**), лаборатория экологии вирусов (рук. Федякина И.Т., канд. биол. наук) (**рис. 5**).

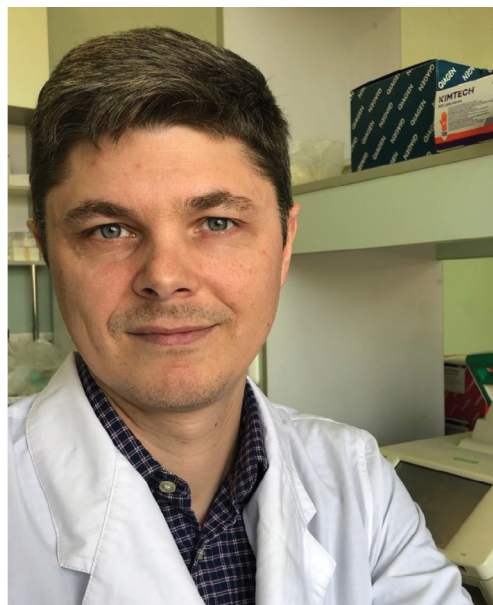


Рис. 4. С.В. Альховский, д-р биол. наук, чл.-корр. РАН, руководитель лаборатории биотехнологии отдела экологии вирусов.

Fig. 4. S.V. Alkhovsky, Dr. Sc. (Biol.), corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Biotechnology Laboratory of the Virus Ecology Department.

Работа ОЭВ связана с созданием и развитием нового научного направления в вирусологии – экологии (молекулярной) вирусов. В процессе работы используются экологический подход и математические методы многофакторного анализа для создания новой научной концепции – закономерностей циркуляции вирусов в различных ландшафтно-климатических поясах Северной Евразии. Для этого был разработан и использован уникальный метод эколого-вирусологического зондирования территории Северной Евразии и прогнозирования эпидемических (эпизотических) ситуаций в различных ландшафтно-климатических поясах на территории Советского Союза и сопредельных стран (рис. 6) [5–16].

В результате этой крупномасштабной работы были изолированы более 2 тыс. штаммов вирусов 8 се-



Рис. 5. И.Т. Федякина, канд. биол. наук, руководитель лаборатории экологии вирусов отдела экологии вирусов.

Fig. 5. I.T. Fedyakina, Ph.D., Head of the Virus Ecology Laboratory of the Virus Ecology Department.

мейств, 17 родов, экологически связанных с разными видами членистоногих переносчиков и позвоночных хозяев. Многие из них были зарегистрированы в международных каталогах в качестве новых для науки. Была изучена роль выделенных вирусов в патологии человека, описаны новые зоонозные инфекции, разработаны диагностические препараты. Показано повсеместное распространение в ландшафтных зонах тундры, тайги и лиственных лесов вирусов, переносимых комарами, включая вирусы группы Калифорнийского энцефалита (вид *California encephalitis orthobunyavirus*) и группы вируса Батаи (вид *Bunyamwera orthobunyavirus*) рода *Orthobunyavirus*, семейства *Peribunyaviridae* (рис. 7). Впервые была показана и изучена циркуляция и определено значение в патологии человека и животных на территории СССР, Финляндии (болезнь Погоста) и Швеции (болезнь Окельбо) вируса Синдбис – возбудителя Карельской лихорадки и вируса Гета из рода *Alphavirus*, семейства *Togaviridae* (рис. 8, 9).

Новые вирусы были открыты при обследовании территории Центральной Азии и Закавказья. Впервые был описан вирус лихорадки Иссык-Куль (Nairoviridae: *Orthonairovirus*), ассоциированный с летучими мышами и их аргасовыми клещами (рис. 10). Новые вирусы лихорадок Тамды и Бурана (Nairoviridae: *Orthonairovirus*), лихорадки Сырдарьи (Picornaviridae: *Cardiovirus*) были изолированы от иксодовых клещей, собранных на козах и коровах в пустынных биоценозах. Несколько новых вирусов (Арташат, Чим, Герань) были впервые изолированы от аргасовых клещей, собранных в норах грызунов. Вышеперечисленные вирусы были классифицированы как разные виды рода *Orthonairovirus* семейства *Nairoviridae*. Впервые изолированный из аргасовых клещей вирус Карши (Flaviviridae: *Flavivirus*), родственный вирусу Ройял-Фарм (Афганистан), относится к комплексу клещевого энцефалита и вызывает спорадические случаи лихорадочного заболевания у человека. В Средней Азии был впервые изолирован новый флавивирус Сокулук, экологически связанный

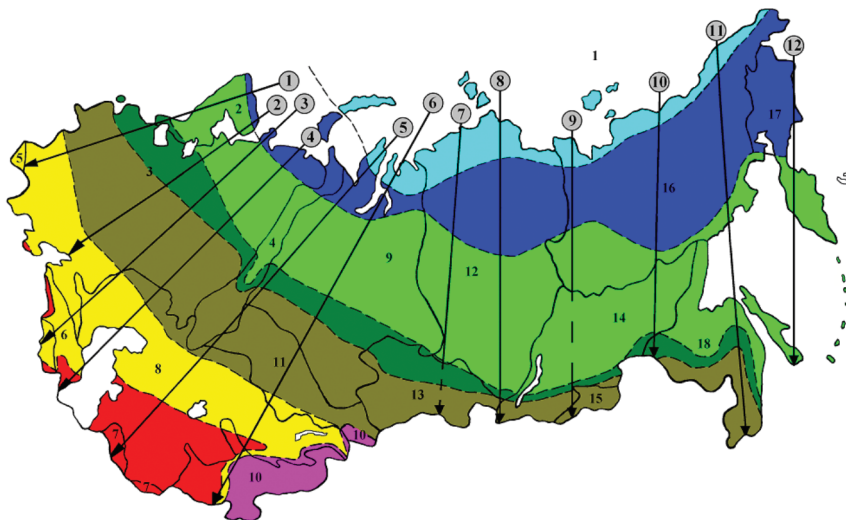


Рис. 6. Меридиональное зондирование территории СССР – исследования по выявлению биологического вирусного фона аналогично радиационному и ландшафтно-климатическому районированию.

Fig. 6. Meridional sounding of the USSR territory – studies on identification of biological viral background similar to radiation and landscape-climatic zoning.

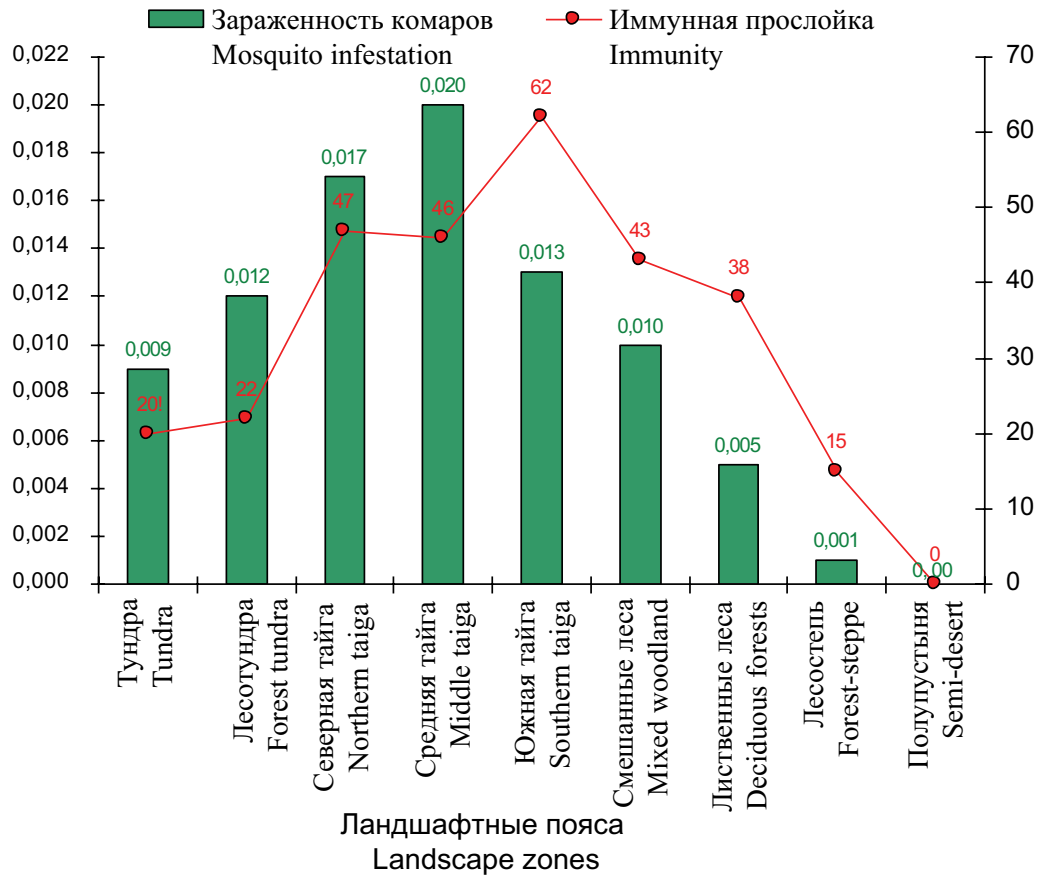


Рис. 7. Зараженность комаров и иммунная прослойка среди населения относительно вирусов серогруппы Калифорнийского энцефалита.
 Fig. 7. Mosquito infestation and immunity in the population to California encephalitis serogroup viruses.



Рис. 8. Распространение вируса Синдбис – возбудителя Карельской лихорадки (лихорадка Окейбо, болезнь Погоста) (Togaviridae: Alphavirus) в Феноскандии.
 Fig. 8. Distribution of Sindbis virus, the Karelian fever pathogen (Okelbo fever, Pogost's disease) (Togaviridae: Alphavirus) in Fenoscandia.

с летучими мышами, и родственный вирусу летучих мышей Энтеббе из Африки. В Киргизии из аргасовых клещей, собранных в гнездовых норах птиц, был изолирован новый вирус Тюлек, позднее отнесенный к роду *Qarantavirus* семейства *Orthomyxoviridae*.

В рамках отдельной подпрограммы были проведены эколого-вирусологические исследования системы «клещи *Ixodes (Ceratiixodes) uriae* – колониальные морские птицы» в Заполярье. В 1969–1974 гг. сотни штаммов были изолированы от клещей *Ix. uriae*, собранных в колониях морских птиц на побережьях Охотского, Берингова и Баренцева морей. С 1 кв. м поверхности гнездовья удавалось собрать до 7 тыс. клещей (все фазы метаморфоза – личинки, нимфы, имаго), из которых выделяли до 100 штаммов различных вирусов, в том числе генетически родственных вирусам клещевого энцефалита и Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) (рис. 11, 12). Было установлено циркулолярное распространение природных очагов в Северном и Южном полушариях. Изолированные штаммы были в основном классифицированы как новые для науки буньявирусы, флавивирусы и орбивирусы, часто только на основе морфологии вириона, поскольку их антигенные связи с другими вирусами не были в то время выявлены. Среди них – впервые открытые буньявирусы Сахалин и Парамушир, которые позднее сформировали

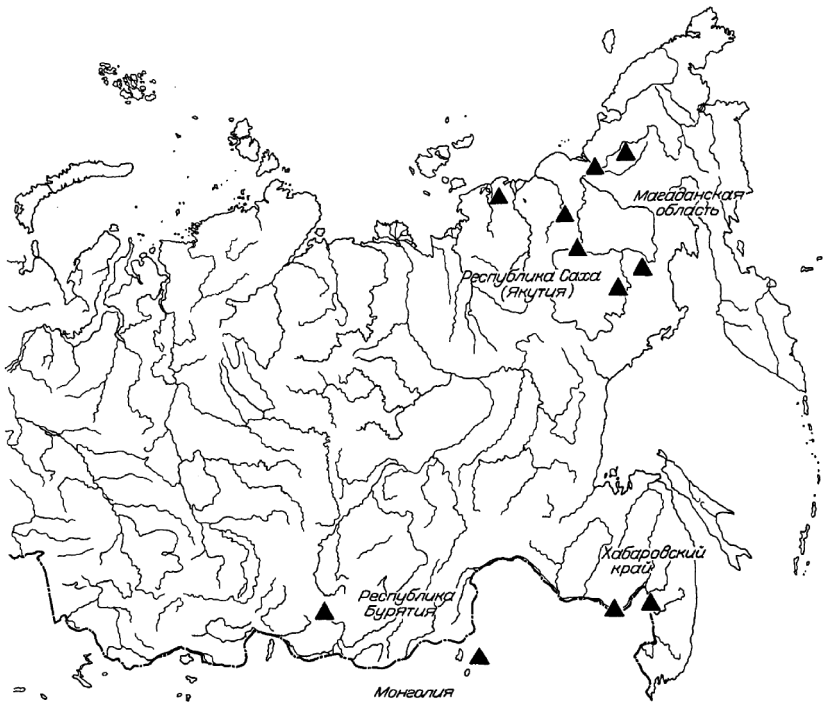


Рис. 9. Места изоляции вируса Гета (Togaviridae: Alphavirus) в Восточной Сибири, на Дальнем Востоке, Монголии.

Fig. 9. Locations of Getah virus (Togaviridae: Alphavirus) isolation in Eastern Siberia, the Far East, and Mongolia.

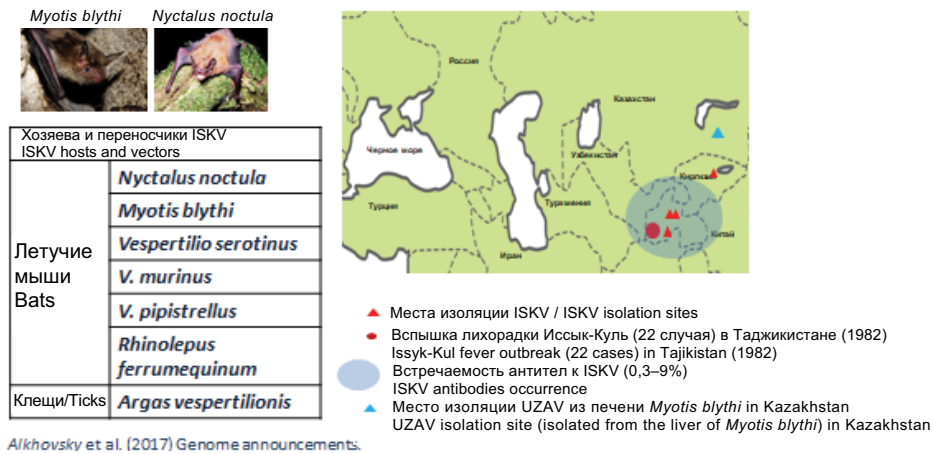


Рис. 10. Новые найровирусы (*Nairovirus*), ассоциированные с летучими мышами: вирусы Иссик-Куль (ISKV) и Узун-Агач (UZAV).
Fig. 10. New Nairoviruses (*Nairovirus*) associated with bats Issyk-Kul (ISKV) and Uzun-Agach (UZAV) viruses.

вид *Sakhalin orthonairovirus* рода *Orthonairovirus*, семейства *Nairoviridae*. Несколько новых вирусов (Залив Терпения, Командоры, Рукутама) были описаны и позднее отнесены к виду *Uukuniemi phlebovirus* рода *Phlebovirus*, семейства *Phenuiviridae*.

Новый флавивирус Тюлений и близкий к нему вирус Кама из Татарстана были впервые изолированы и позднее стали типовыми представителями группы клещевых флавивирусов морских птиц (Flaviviridae: *Flavivirus*). Распространение и экологические особенности вирусов Охотский и Анива, двух впервые описанных вирусов вида *Great Island virus* (Reoviridae: *Orbivirus*), были изучены в деталях [17–21].

Были проведены генетические исследования вновь выделенных штаммов вирусов ККГЛ (Nai-

roviridae: *Orthonairovirus*) и лихорадки Западного Нила (ЛЗН) (Flaviviridae: *Flavivirus*), вызвавших обширные эпидемические вспышки с высокой смертностью в 1999–2002 гг. на юге России. Показана идентичность вирусов ЛЗН в данный период в России и США. Установлены круглогодичные популяционные взаимоотношения вируса ЛЗН с переносчиками (комары, клещи) и позвоночными в дельте р. Волги (рис. 13) [22–24]. Это краткий список наиболее примечательных новых вирусов, открытых в результате реализации программы исследований; главные результаты обобщены в Атласе распространения природно-очаговых инфекций в Российской Федерации, изданном в 2001 г., и ряде других книг. За эти достижения соотрудники ОЭВ



Рис. 11. Клеши *Ixodes uriae* (о. Тюлений в Охотском море).
Fig. 11. *Ixodes uriae* ticks (Tyulenii Island in the Sea of Okhotsk).



Рис. 12. Гнездовые колонии тонкоклювых кайр (*Uria aalge*) на Командорских островах.
Fig. 12. Nesting colonies of Thin-billed Buzzards (*Uria aalge*) on the Commander Islands.

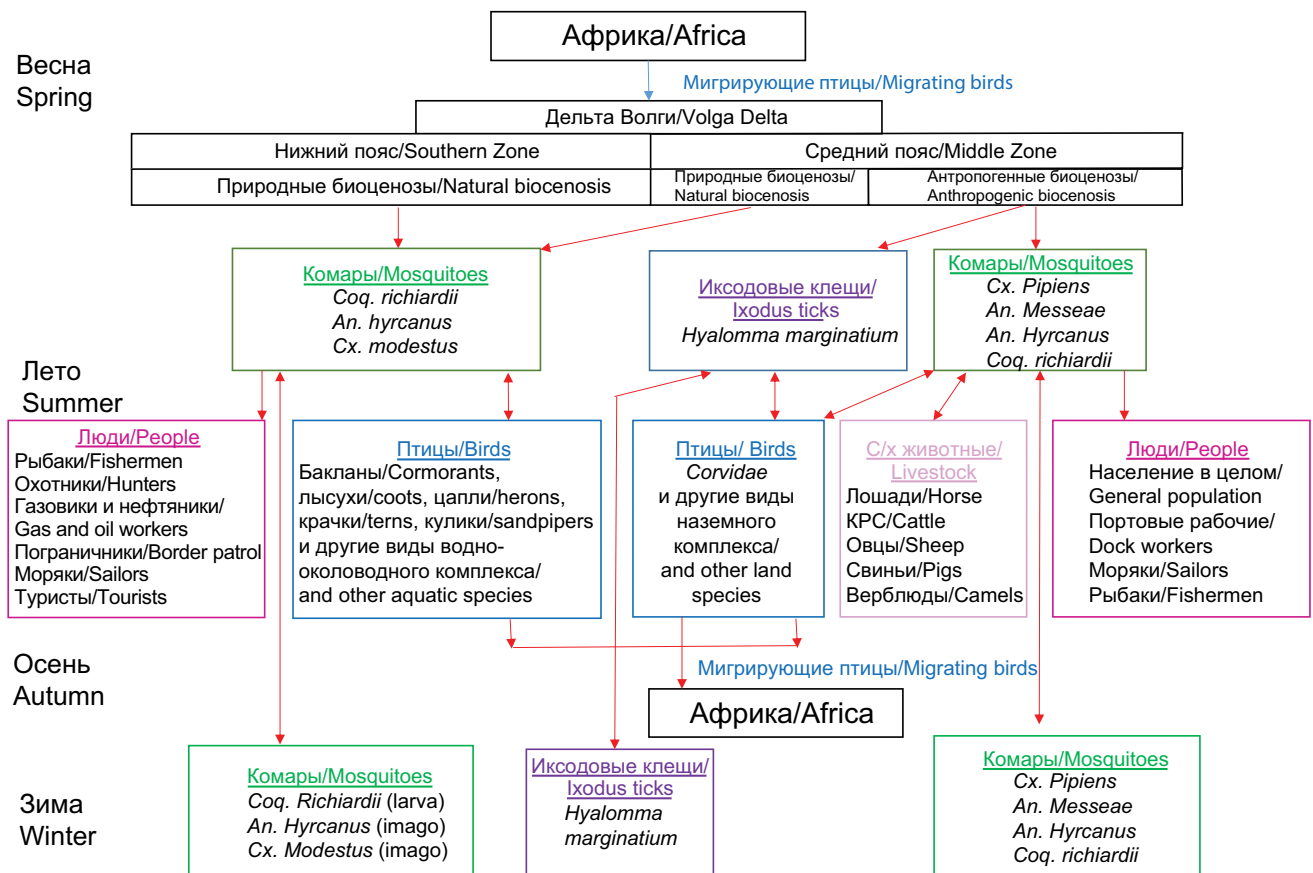


Рис. 13. Популяционные взаимодействия вируса Западного Нила с членистоногими переносчиками и позвоночными хозяевами.
Fig. 13. Population interactions of WNV virus with arthropod vectors and vertebrate hosts.

и сотрудничающих организаций в 1999 г. были удостоены Государственной премии РФ в области науки и техники, а руководителю работ академику Д.К. Львову была присвоена высшая награда Советского Союза – Орден Ленина (последний в истории) (рис. 14) [25].

Заключительная стадия этих исследований, проведенная под руководством д-ра биол наук, чл.-корр. РАН С.В. Альховского, состояла в определении генетических характеристик и таксономии изолированных вирусов с использованием современных методов анализа геномов на основе высокопроизводительного

- А.М. Бутенко – диагностика и идентификация вирусов
A.M. Butenko – virus diagnostics and identification
- С.Я. Гайдамович – новые методы изучения биологических свойств вирусов
S.Ya. Gaidamovich – new methods for studying the biological properties of viruses
- В.Л. Громашевский – изоляция вирусов и их идентификация
V.L. Gromashevsky – virus isolation and identification
- П.Г. Дерябин – формирование коллекции вирусов
P.G. Deryabin – creating a collection of viruses
- С.М. Клименко – электронная микроскопия
S.M. Klimenko – electron microscopy
- Л.В. Колобухина – изучение клиники инфекций
L.V. Kolobukhina – study of infection clinic
- С.Д. Львов – исследование вирусов в высоких широтах
S.L. Lvov – study of viruses in high latitudes
- Д.К. Львов – руководитель программы
D.K. Lvov – head of the program



Рис. 14. Лауреаты Государственной премии по науке и технике (1999).

Fig. 14. Winners of the State Prize for Science and Technology (1999).

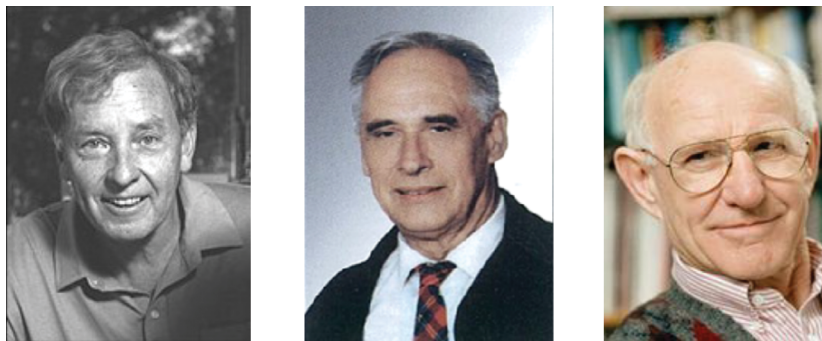


Рис. 15. Основоволожники концепции природной очаговости вирусов гриппа А (Orthomyxoviridae: *Influenza A virus*).

Слева направо Грэм Лавер (Австралия), Дмитрий Львов (СССР), Роберт Вебстер (США).

Fig. 15. Founders of the concept of natural foci of influenza A virus (Orthomyxoviridae, *Influenza A virus*).

From left to right Graham Laver (Australia), Dmitry Lvov (USSR), Robert Webster (USA).

секвенирования (NGS). В результате внедрения этих современных методов на базе входящей в отдел лаборатории биотехнологии начиная с 2012 г. были генетически охарактеризованы около 200 ранее неклассифицированных штаммов, из них более 20 штаммов были описаны как новые для науки виды вирусов и сформированы 2 новых рода. Всего на данный момент установлены более 80 видов зоонозных вирусов, принадлежащих 12 разным семействам, циркулирующим на территории Северной Евразии. Сделан прогноз формирования популяционного генофонда потенциально угрожающих биобезопасности зоонозных вирусов с респираторной передачей (поксвирусы, ортомиксовирусы, коронавирусы и др.). Данные учтены в последнем международном издании таксономии вирусов.

В ОЭВ интенсивно проводились исследования по социально значимым инфекциям, в частности по парентеральным гепатитам. В 1990–2000 гг. были проведены масштабные эпидемиологические и молекулярно-генетические исследования «ласкового убий-

цы» – возбудителя вирусного гепатита С (Flaviviridae: *Hepacivirus*). В результате мониторинга распространения в России разных его генотипов установлено повсеместное доминирование на период наблюдения наиболее патогенного генотипа 1b и описан новый генотип 2k. Даны рекомендации по обследованию и лечению больных. Изучены причины высокого уровня заболеваемости населения вирусными гепатитами А (Picornaviridae: *Hepatovirus*), В (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*), и Е (Heperviridae: *Hepevirus*) в Средней Азии [26–30].

Большое внимание в работе ОЭВ уделялось изучению различных аспектов экологии и эпидемиологии гриппа. По результатам проведенных исследований была определена ведущая роль птиц в эволюции вирусов гриппа А, что позволяет расценивать грипп А как зооантропоноз (рис. 15, 16). Установлена активная циркуляция 15 из 18 известных в мире субтипов вируса гриппа А (Orthomyxoviridae: *Alphainfluenza-virus*) в природных биоценозах Северной Евразии, в том числе генетических вариантов, которые рас-

смагиваются в качестве возможных предшественников новых пандемических вирусов (рис. 17) [31–34]. Изучены причины и последствия заноса птичьего гриппа H5N1 в Северную Евразию и глобальные последствия этого процесса (рис. 18). Один из выделенных штаммов был использован для производства гриппозной вакцины гриппа птиц («ФЛУ ПРОТЕКТ H5») [35–39].

На базе ОЭВ функционируют ЦЭЭГ и Национальный центр по гриппу (НЦГ), сотрудничающий с ВОЗ (рук. – академик РАН Львов Д.К., заместитель руководителя – д.м.н. Бурцева Е.И.). ЦЭЭГ курирует 10 сотрудничающих опорных баз центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в Европейской части

РФ (Великий Новгород, Липецк, Владимир, Ярославль, Пенза, Чебоксары), на Урале (Оренбург), в Сибири (Томск), и на Дальнем Востоке (Владивосток, Биробиджан). С помощью созданной системы осуществляют мониторинг циркуляции РНК- и ДНК-содержащих вирусов, вызывающих ОРВИ (рис. 19). Ежедневные отчеты ЦЭЭГ, содержащие информацию по эпидемиологическим, вирусологическим, антигенным и биологическим свойствам возбудителей, направляются в Минздрав России, Роспотребнадзор и ВОЗ. В рамках этой работы на базе отдела проводится круглогодичный мониторинг циркуляции вирусов гриппа в рамках выполнения задач ЦЭЭГ и НЦГ ВОЗ. Первый в России штамм пандемического вируса гриппа A (H1N1)pdm09 был выделен и изучен сотрудниками отдела в мае 2009 г. Проведено изучение заноса и распространения вируса гриппа A (H1N1)pdm09 на территории нашей страны. Впервые в России были определены молекулярно-генетические факторы развития первичной вирусной пневмонии с высокой летальностью – мутации в сайте связывания рецептора гемагглютинина HA1 с заменой аспарагиновой кислоты (D) на глицин (G) или аспарагин (N) в позиции 222. Данные замены ведут к изменению рецепторной специфичности вируса с повышением его способности инфицировать эпителиальные клетки нижних отделов респираторного тракта с 70% летальным исходом. Вакцинация и раннее применение этиотропных препаратов (ингибиторы нейраминидазы) предотвращают формирование особо опасных мутантов [40–42].

После возникновения пандемии COVID-19 в лабораториях ОЭВ были начаты активные исследования по диагностике и мониторингу заболеваемости вирусом SARS-CoV-2 (Coronaviridae: *Betacoronavirus*) в России. Совместно с другими отделами центра проводятся исследования генетической изменчиво-

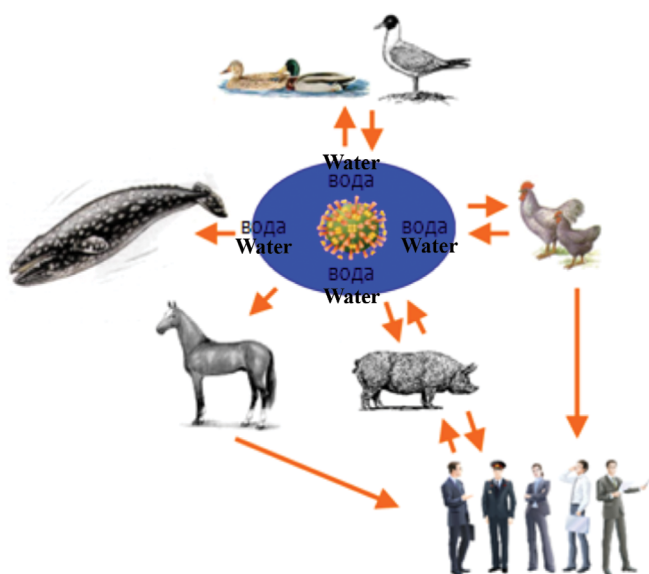


Рис. 16. Вирусы гриппа А в биосфере.
Fig. 16. Influenza A viruses in the biosphere.

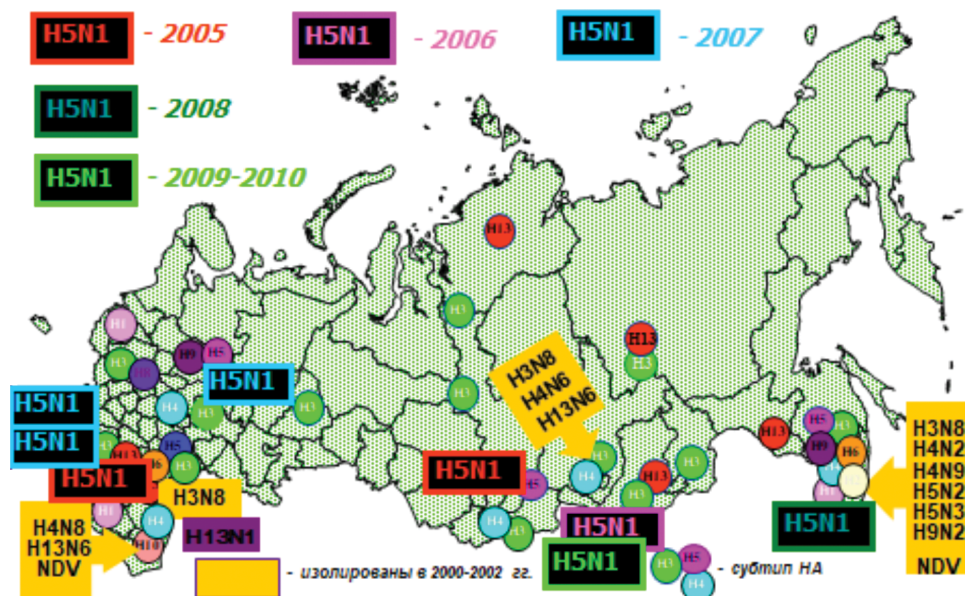


Рис. 17. Изоляция штаммов вируса гриппа А в природных очагах в Северной Евразии (1962–2011).
Fig. 17. Isolation of influenza A virus strains in natural foci of Northern Eurasia (1962–2011).

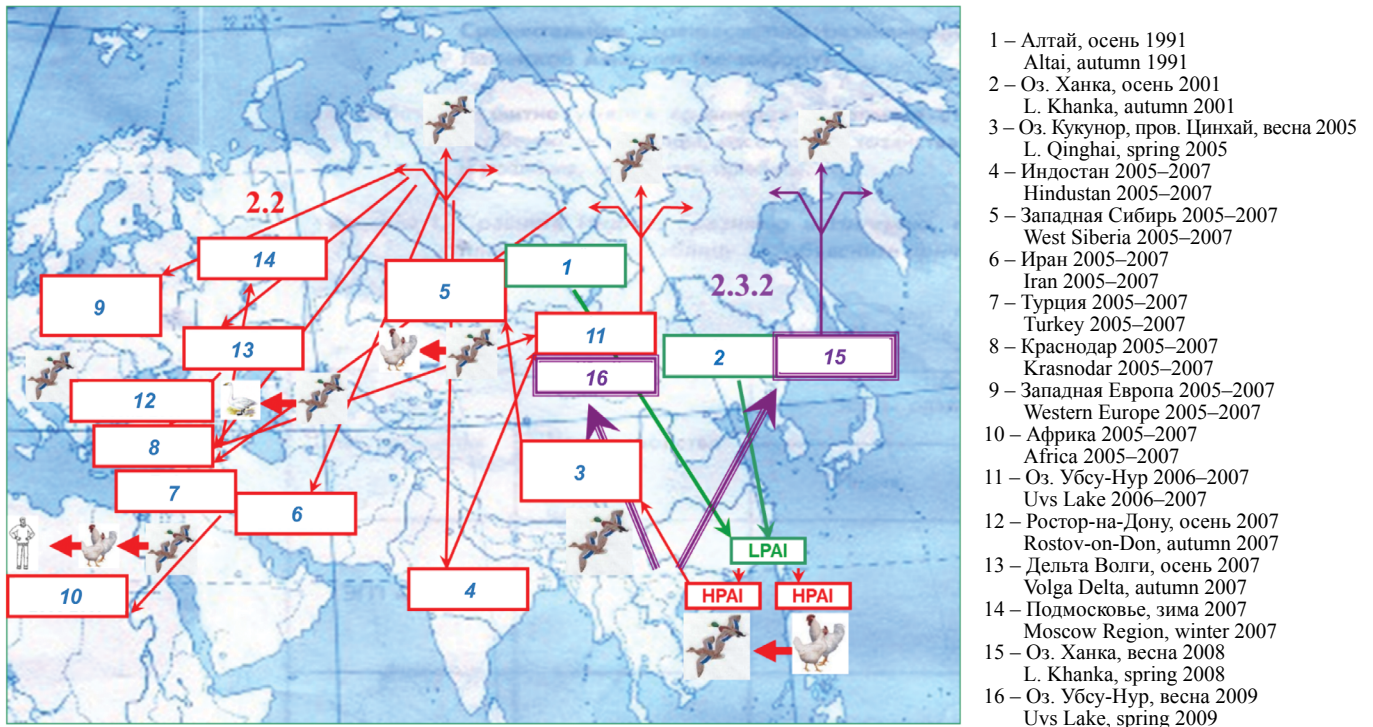


Рис. 18. Причины и последствия проникновения HPAI/H5N1 в Северную Евразию (осень 2005 г.)
Fig. 18. Causes and consequences of HPAI / H5N1 spread into Northern Eurasia (fall 2005).

Семейство/Family	Род/Genus	Типы и группы/Type and group
Orthomyxoviridae, РНК/RNA	Influenza virus A, B, C	Вирусы гриппа А (вирусы гриппа человека и птиц), В и С Influenza virus A (human and avian influenza virus), B and C
Paramyxoviridae, РНК/RNA	Rubulavirus/ Respirovirus Pneumovirus Metapneumovirus	Вирусы парагриппа типов 1, 2, 3, 4А и 4В(HPiV) Parainfluenza types 1, 2, 3, 4A and 4B (HPiV) Респираторно-синтициальный вирус, 2 группы –А и В (HRsV) Respiratory syncytial virus, 2 groups – A and B (HRsV) Метапневмовирус, 2 группы – А и В (HMPv) Metapneumovirus, 2 groups – A and B (HMPv)
Picornoviridae, РНК/RNA	Enterovirus	Риновирусы, 3 вида (А, В, С) – 170 серотипов (HRV) Rhinovirus, 3 types (A, B, C) – 170 serotypes (HRV)
Coronaviridae, РНК/RNA	Alphacoronavirus Betacoronavirus	Коронавирусы сезонные Seasonal coronavirus SARS-CoV 2
Parvoviridae, ДНК/DNA	Bocavirus	Бокавирус, 4 типа (HBoV 1-4) Bocavirus, 4 types (HBoV 1-4)
Adenoviridae, ДНК/DNA	Mastadenovirus	Аденовирусы – (AdV), 7 типов/88 серотипов: A(3), B(10), C(5), D(50), E(1), F(2), G(1) Adenovirus – (AdV), 7 types/88 serotypes: A(3), B(10), C(5), D(50), E(1), F(2), G(1)

Рис. 19. Характеристика возбудителей сезонных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).
Fig. 19. Characterization of seasonal acute respiratory viral infection (ARVI) pathogens.

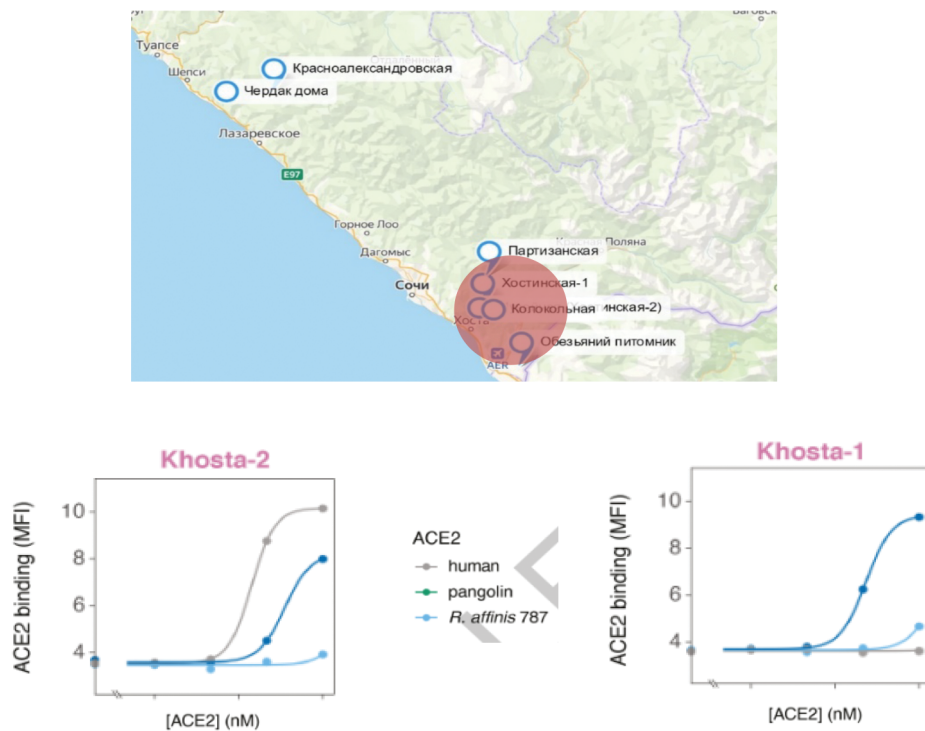


Рис. 20. Обнаружение циркуляции коронавируса летучих мышей (Хоста-1 и Хоста-2), родственного вирусу SARS-CoV-2, на юге России (северное побережье Черного моря) в 2020 г.

Выявленные вирусы способны связывать рецептор ACE2 летучих мышей, вирус Хоста-2 также эффективно связывается с рецептором ACE2 человека и может использовать его для инфицирования клетки.

Fig. 20. Detection of circulating bat coronaviruses (Hosta-1 and Hosta-2) related to SARS-CoV-2 in southern Russia (northern coast of the Black Sea) in 2020.

The identified viruses are able to bind the ACE2 receptor of bats, Hosta-2 virus also effectively binds to the human ACE2 receptor and is capable of using it to infect the cell.

сти циркулирующих вариантов SARS-CoV-2. Другое направление работы связано с изучением механизмов появления в природе новых, патогенных для человека коронавирусов. Осуществляется обследование территории России и сопредельных стран на наличие циркуляции зоонозных коронавирусов в природных резервуарах, изучаются их биологические свойства и патогенный потенциал. В 2020 г. впервые на территории России были выявлены и охарактеризованы коронавирусы летучих мышей рода *Rhinolophus* (вирусы Хоста-1 и Хоста-2), родственные вирусу SARS-CoV-2 (рис. 20) [43–45].

С 2023 г. ОЭВ руководит д-р мед. наук Е.И. Бурцева. В отделе продолжают активные исследования экологических, биологических и генетических свойств вирусов, циркулирующих на территории России и представляющих опасность в качестве возбудителей новых и возвращающихся инфекций. Большое внимание уделяется обеспечению нужд практического здравоохранения в области диагностики, профилактики и лечения вирусных инфекций (преимущественно ОРВИ). Ведется постоянный мониторинг циркуляции вирусов гриппа, SARS-CoV-2 и других ОРВИ, проводятся регистрационные испытания новых диагностических тест-систем, разрабатываются государственные стандартные образцы штаммов респираторных вирусов, проводятся испытания противовирусных лечебных и профилактических препаратов *in vitro* и *in vivo*. Коллекции вирусов, хранящиеся в лабораториях отдела, включают сотни охарактеризованных штаммов.

Сотрудниками ОЭВ проделана огромная научно-координационная работа в подготовке кадров для научных учреждений, расположенных на всей территории СССР, а позднее Российской Федера-

ции. Международные связи ОЭВ реализовывались на региональных совещаниях, симпозиумах по арбовирусам, гриппу и вирусным гепатитам, во время 100-летнего юбилея вирусологии. Деятельность ОЭВ на протяжении более 50 лет была направлена на разработку фундаментальных вопросов формирования популяционных генофондов вирусов в природе, проведение комплексных крупномасштабных исследований в интересах биобезопасности государства по проблемам особо опасных (арбовирусных) и социально значимых (грипп и другие ОРВИ, парэнтеральные гепатиты) инфекций с приоритетом результатов на мировом уровне. Мировое признание заслуг деятельности отдела нашло выражение в избрании академика Д.К. Львова международным советником Американского национального Комитета по арбовирусам, членом международного Комитета по изучению вирусов в высоких широтах, членом таксономической группы по буньявирусам и тогавирусам международного Комитета по таксономии вирусов, куратором исследований по гриппу в рамках российско-американского сотрудничества по проблемам гриппа, руководителем Национального центра по гриппу ВОЗ, председателем Комитета по медицинским наукам и здравоохранению Тихоокеанской научной ассоциации, членом редколлегий двух международных журналов.

Достижения ОЭВ достойно отражены в ряде изданий, включая 2-томную международную монографию *History of Arbovirology: Memories from the fields* (Издательство Springer Nature Switzerland AG, 2023), которая включает главу по изучению арбовирусам в Северной Евразии (авторы Львов Д.К. и Альховский С.В.) [46].

ЛИТЕРАТУРА

- Львов Д.К., Альховский С.В., Жирнов О.П. 130 лет вирусологии. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67(5): 357–84. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-140> <https://elibrary.ru/qhemb1>
- Langmuir A.D., Andrews J.M. Biological warfare defense. 2. The Epidemic Intelligence Service of the Communicable Disease Center. *Am. J. Public Health Nations Health*. 1952; 42(3): 235–8. <https://doi.org/10.2105/ajph.42.3.235>
- Langmuir A.D. The Epidemic Intelligence Service of the Center for Disease Control. *Public Health Rep*. 1980; 95(5): 470–7.
- Goodman R.A., Bauman C.F., Gregg M.B., Videtto J.F., Stroup D.F., Chalmers N.P. Epidemiologic field investigations by the Centers for Disease Control and Epidemic Intelligence Service, 1946–87. *Public Health Rep*. 1990; 105(6): 604–10.
- Львов Д.К., Лебедев А.Д. *Экология арбовирусов*. М.: Медицина; 1974.
- Цилинский Я.Я., Львов Д.К. *Популяционная генетика вирусов позвоночных*. М.: Медицина; 1977.
- Жданов В.М., Львов Д.К. *Экология возбудителей инфекций*. М.: Медицина; 1984.
- Львов Д.К., Мошкин А.В., Пузаченко Ю.Г. Информационный анализ ареалов арбовирусов. *Вестник Московского университета. Серия 5: География*. 1967; (3): 78–86.
- Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я., Березина Л.К. *Арбовирусы и арбовирусные инфекции*. М.: Медицина; 1989.
- L'vov D.K. Ecological sounding of the USSR territory for natural foci of arboviruses. In: *Virology Reviews (Soviet Medical Reviews Section E)*. London: Harwood Academic Publishers; 1993: 31–47.
- L'vov D.K. Arboviral zoonoses of Northern Eurasia (Eastern Europe and the commonwealth of independent states). In: Beran G.W., ed. *Handbook of Zoonoses, Second Edition. Section B: Viral Zoonoses*. CRC Press; 2017: 237–60. <https://doi.org/10.1201/9780203752463> <https://elibrary.ru/lyrsnj>
- Львов Д.К. Экология вирусов. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1983; (12): 71–82.
- Львов Д.К. Значение новых и возвращающихся инфекций для биобезопасности. *Вопросы вирусологии*. 2002; 47(5): 4–7.
- Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2012; (S1): 5–20. <https://elibrary.ru/qjanrj>
- Львов Д.К., Гулюкин М.И., Забережный А.Д., Гулюкин А.М. Формирование популяционного генофонда потенциально угрожающих биобезопасности зоонозных вирусов. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(5): 243–58. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-1> <https://elibrary.ru/kprmam>
- Львов Д.К., ред. Организация эколого-эпидемиологического мониторинга территорий Российской Федерации с целью противоэпидемической защиты населения и войск: Методические рекомендации. М.: МЗ РФ; 1993.
- Львов Д.К., ред. *Медицинская вирусология*. М.: МИА; 2008. <https://elibrary.ru/qlqvsr>
- Львов Д.К., ред. *Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Руководство по вирусологии*. М.: МИА; 2013. <https://elibrary.ru/tlzmhf>
- L'vov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology*. London: Elsevier Academic Press; 2015.
- Львов Д.К., Альховский С.В. Отряд Bunyavirales. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; (4): 15–9. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-4-15-19> <https://elibrary.ru/ytehil>
- Львов Д.К., Борисевич С.В., Альховский С.В., Бурцева Е.И. Актуальные подходы к анализу вирусных геномов в интересах биобезопасности. *Инфекционные болезни: новости, лечение, обучение*. 2019; 8(2): 96–101. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012> <https://elibrary.ru/xbkmp1>
- Львов Д.К., Писарев В.Б., Петров В.А., Григорьева Н.В. *Лихорадка Западного Нила по материалам вспышек в Волгоградской области в 1999–2002 гг.* Волгоград; 2004.
- Львов Д.К., Ковтунов А.И., Яшкулов К.Б., Громашевский В.Л., Джаркенов А.Ф., Щелканов М.Ю. и др. Особенности циркуляции вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы. *Вопросы вирусологии*. 2004; 49(3): 45–52. <https://elibrary.ru/oiwqlx>
- L'vov D.K., Butenko A.M., Gromashevsky V.L., Kovtunov A.I., Prilipov A.G., Kinney R, et al. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. *Arch. Virol. Suppl*. 2004; (18): 85–96. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0572-6_7
- Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.Л., Бутенко А.В., Галкина И.В., Громашевский В.Л. и др. *Атлас распространение возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций по территории Российской Федерации*. М.; 2001. <https://elibrary.ru/tzngoh>
- L'vov D.K. Viral Hepatitis. In: *Man against viruses*. Venice: UNESCO. Venice; 1994: 159–205.
- Львов Д.К., Миширо С., Селиванов Н.А. Распространение генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территории Северо-Западной и Центральной частей России. *Вопросы вирусологии*. 1995; 40(6): 251–3.
- Львов Д.К. Вирусный гепатит С – «ласковый убийца». *Российский гастроэнтерологический журнал*. 1995; (1): 4–6.
- L'vov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F., Selivanov N.A., Okamoto H., Stakhanova V.M., et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. *Arch. Virol*. 1996; 141(9): 1613–22. <https://doi.org/10.1007/bf01718286>
- Львов Д.К. Вирусные гепатиты. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1996; (6): 25–31.
- Львов Д.К., Ильичев В.Д. *Миграция птиц и перенос возбудителей инфекций*. М.: Наука; 1979.
- L'vov D.K. Circulation of influenza virus in natural biocenosis. In: Kurstak E., Maramorosh K., eds. *Viruses and Environment*. New York: Academic Press; 1978: 351–80.
- Львов Д.К. Эволюция возбудителей новых и возвращающихся инфекций в Северной Евразии – глобальные последствия. В кн.: Львов Д.К., Урываев Л.В., ред. *Изучение эволюции вирусов в рамках проблемы биобезопасности и социально-значимых инфекций: Материалы научной конференции*. М.; 2001: 5–16.
- L'vov D.K. Influenza A virus – a sum of populations with a common protected gene pool. In: *Virology Reviews (Soviet Medical Reviews Section E)*. Glasgow: Harwood Academic Press; 1987: 15–37.
- Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т., Аристова В.А., Львов Д.Н., Ломакина Н.Ф. и др. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979–2002 гг.). *Вопросы вирусологии*. 2004; 49(3): 17–25. <https://elibrary.ru/oiwqjz>
- Львов Д.К. Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А – домашние животные – человек; причины и последствия проникновения на территорию России высоковирулентного вируса гриппа А/Н5N1. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2006; 83(3): 96–100. <https://elibrary.ru/htqbw1>
- L'vov D.K., Kaverin N.V. Avian Influenza in Northern Eurasia. In: Klenk H.D., Matrosovich M.N., eds. *Avian Influenza*. Basel: Karger; 2008: 41–58.
- Львов Д.К., Алипер Т.И., Дерябин П.Г., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В., Сергеев В.А. Вакцина против гриппа птиц инактивированная эмульгированная ФЛ/У ПРОТЕКТ Н5 и способ профилактики гриппа птиц. Патент РФ № 23503350; 2009. <https://elibrary.ru/kiwowi>
- L'vov D.K., Shchelkanov M.Y., Prilipov A.G., Vlasov N.A., Fedyakina I.T., Deryabin P.G., et al. Evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in natural ecosystems of northern Eurasia (2005-08). *Avian Dis*. 2010; 54(1 Suppl.): 483–95. <https://doi.org/10.1637/8893-042509-review.1>
- Львов Д.К. Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии: глобальные последствия. *Федеральный справочник «Здравоохранение России»*. 2010; 11: 209–19.
- Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., Малышев Н.А., Чучалин А.Г., Колобухина Л.В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1)рdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(1): 14–20. <https://elibrary.ru/oximwz>
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Т., Бовин Н.В., Игнатьева А.В. и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 в отдельных регионах России. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(6): 335–49. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4> <https://elibrary.ru/iazfkl>

43. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Эпидиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1): 6–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15> <https://elibrary.ru/lswqbc>
44. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(2): 62–70. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70> <https://elibrary.ru/hnouwn>
45. Alkhovsky S., Lenshin S., Romashin A., Vishnevskaya T., Vyshemirsky O., Bulychева Y., et al. SARS-like Coronavirus in Horseshoe Bats (*Rhinolophus* spp.) in Russia, 2020. *Viruses*. 2022; 14(1): 113. <https://doi.org/10.3390/v14010113>
46. L'vov D.K., Alkhovsky S.V. A brief historical overview of the discovery of arboviruses in the USSR and Russia. In: Vasilakis N., Kramer L.D., eds. *History of Arbovirology: Memories from the Fields, Volume II: Virus Family and Regional Perspectives, Molecular Biology and Pathogenesis*. Cham: Springer; 2023: 119–46. https://doi.org/10.1007/978-3-031-22003-6_8
1. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V., Zhirnov O.P. 130th anniversary of virology. *Voprosy virusologii*. 2022; 67(5): 357–84. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-140> <https://elibrary.ru/qhembl> (in Russian)
2. Langmuir A.D., Andrews J.M. Biological warfare defense. 2. The Epidemic Intelligence Service of the Communicable Disease Center. *Am. J. Public Health Nations Health*. 1952; 42(3): 235–8. <https://doi.org/10.2105/ajph.42.3.235>
3. Langmuir A.D. The Epidemic Intelligence Service of the Center for Disease Control. *Public Health Rep*. 1980; 95(5): 470–7.
4. Goodman R.A., Bauman C.F., Gregg M.B., Videtto J.F., Stroup D.F., Chalmers N.P. Epidemiologic field investigations by the Centers for Disease Control and Epidemic Intelligence Service, 1946–87. *Public Health Rep*. 1990; 105(6): 604–10.
5. L'vov D.K., Lebedev A.D. *Ecology of Arboviruses [Ekologiya arbovirusov]*. Moscow: Meditsina; 1974. (in Russian)
6. Tsilinskiy Ya.Ya., L'vov D.K. *Population Genetics of Vertebrate Viruses [Populyatsionnaya genetika virusov pozvonochnykh]*. Moscow: Meditsina; 1977. (in Russian)
7. Zhdanov V.M., L'vov D.K. *Ecology of Infectious Agents [Ekologiya vozбудiteley infektsiy]*. Moscow: Meditsina; 1984. (in Russian)
8. L'vov D.K., Moshkin A.V., Puzachenko Yu.G. Information analysis of arbovirus ranges. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 5: Geografiya*. 1967; (3): 78–86. (in Russian)
9. L'vov D.K., Klimentko S.M., Gaydamovich S.Ya., Berezina L.K. *Arboviruses and Arbovirus Infections [Arbovirusy i arbovirusnye infektsii]*. Moscow: Meditsina; 1989. (in Russian)
10. L'vov D.K. Ecological sounding of the USSR territory for natural foci of arboviruses. In: *Virology Reviews (Soviet Medical Reviews Section E)*. London: Harwood Academic Publishers; 1993: 31–47.
11. L'vov D.K. Arboviral zoonoses of Northern Eurasia (Eastern Europe and the commonwealth of independent states). In: Beran G.W., ed. *Handbook of Zoonoses, Second Edition. Section B: Viral Zoonoses*. CRC Press; 2017: 237–60. <https://doi.org/10.1201/9780203752463> <https://elibrary.ru/lyrsnj>
12. L'vov D.K. Ecology of viruses. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk SSSR*. 1983; (12): 71–82. (in Russian)
13. L'vov D.K. The importance of new and returning infections for biosafety. *Voprosy virusologii*. 2002; 47(5): 4–7. (in Russian)
14. L'vov D.K. Birth and development of virology – the history of emerging-reemerging viral infection investigation. *Voprosy virusologii*. 2012; (S1): 5–20. <https://elibrary.ru/qjanrj> (in Russian)
15. L'vov D.K., Gulyukin M.I., Zaberezhnyy A.D., Gulyukin A.M. Formation of population gene pools of zoonotic viruses, potentially threatening biosafety. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(5): 243–58. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-5-1> <https://elibrary.ru/kprmam> (in Russian)
16. L'vov D.K., ed. Organization of ecological and epidemiological monitoring of the territories of the Russian Federation for the purpose of anti-epidemic protection of the population and troops: Methodological recommendations. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 1993. (in Russian)
17. L'vov D.K., ed. *Medical Virology [Meditsinskaya virusologiya]*. Moscow: MIA; 2008. <https://elibrary.ru/qlqvsv> (in Russian)
18. L'vov D.K., ed. *Viruses and Viral Infections of Humans and Animals. Handbook of Virology [Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh. Rukovodstvo po virusologii]*. Moscow: MIA; 2013. <https://elibrary.ru/tlzmhf> (in Russian)
19. L'vov D.K., Shchelkanov M.Y., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology*. London: Elsevier Academic Press; 2015.
20. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V. Bunyavirales order. *Problemy osobno opasnykh infektsiy*. 2018; (4): 15–9. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-4-15-19> <https://elibrary.ru/tyehil> (in Russian)
21. L'vov D.K., Borisevich S.V., Al'khovskiy S.V., Burtseva E.I. Relevant approaches to analysis of viral genomes for biosafety. *Infektsionnye bolezni: novosti, lechenie, obuchenie*. 2019; 8(2): 96–101. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012> <https://elibrary.ru/xbkmp1> (in Russian)
22. L'vov D.K., Pisarev V.B., Petrov V.A., Grigor'eva N.V. *West Nile fever based on the materials of outbreaks in the Volgograd region in 1999–2002 [Likhoradka Zapadnogo Nila po materialam vspyshkek v Volgogradskoy oblasti v 1999–2002 gg.]*. Volgograd; 2004. (in Russian)
23. L'vov D.K., Kovtunov A.I., Yashkulov K.B., Gromashevskiy V.L., Dzharkenov A.F., Shchelkanov M.Yu., et al. The specificity of circulation of West Nile virus (Flaviviridae, Flavivirus) and of some other arboviruses in the ecosystems of Volga delta, Volga-Akhtuba flood-lands and adjoining arid regions (2000–2002). *Voprosy virusologii*. 2004; 49(3): 45–52. <https://elibrary.ru/oiwqlx> (in Russian)
24. L'vov D.K., Butenko A.M., Gromashevskiy V.L., Kovtunov A.I., Prilipov A.G., Kinney R., et al. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations. *Arch. Virol. Suppl*. 2004; (18): 85–96. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0572-6_7
25. L'vov D.K., Deryabin P.G., Aristova V.L., Butenko A.V., Galkina I.V., Gromashevskiy V.L., et al. *Atlas of Distribution of Natural foci Virus Infections on the Territory of Russian Federation [Atlas rasprostraneniya vozбудiteley prirodno-ochagovykh virusnykh infektsiy po territorii Rossiyskoy Federatsii]*. Moscow; 2001. <https://elibrary.ru/tzngoh> (in Russian)
26. L'vov D.K. Viral Hepatitis. In: *Man against viruses*. Venice: UNESCO/Venice; 1994: 159–205.
27. L'vov D.K., Mishiro S., Selivanov N.A. The spread of hepatitis C virus genotypes circulating in the Northwestern and Central parts of Russia. *Voprosy virusologii*. 1995; 40(6): 251–3. (in Russian)
28. L'vov D.K. Viral hepatitis C is a “gentle killer”. *Rossiyskiy gastroenterologicheskiy zhurnal*. 1995; (1): 4–6. (in Russian)
29. L'vov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F., Selivanov N.A., Okamoto H., Stakhanova V.M., et al. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. *Arch. Virol*. 1996; 141(9): 1613–22. <https://doi.org/10.1007/bf01718286>
30. L'vov D.K. Viral hepatitis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 1996; (6): 25–31. (in Russian)
31. L'vov D.K., Il'ichev V.D. *Bird Migration and Transmission of Infectious Agents [Migratsiya ptits i perenos vozбудiteley infektsii]*. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
32. L'vov D.K. Circulation of influenza virus in natural biocenosis. In: Kurstak E., Maramorosh K., eds. *Viruses and Environment*. New York: Academic Press; 1978: 351–80.
33. L'vov D.K. Evolution of pathogens of new and returning infections in Northern Eurasia – global consequences. In: L'vov D.K., Uryvaev L.V., eds. *Studying the Evolution of Viruses within the Framework of the Problem of Biosafety and Socially Significant Infections: Proceedings of the Scientific Conference [Izuchenie evolyutsii virusov v ramkakh problemy biobezopasnosti i sotsial'no-znachimyykh infektsiy: Materialy nauchnoy konferentsii]*. Moscow: 2001: 5–16. (in Russian)
34. L'vov D.K. Influenza A virus – a sum of populations with a common protected gene pool. In: *Virology Reviews (Soviet Medical Reviews Section E)*. Glasgow: Harwood Academic Press; 1987: 15–37.
35. L'vov D.K., Yamnikova S.S., Fedyakina I.T., Aristova V.A., L'vov D.N., Lomakina N.F., et al. Ecology and evolution of influen-

- za viruses in Russia (1979–2002). *Voprosy virusologii*. 2004; 49(3): 17–25. <https://elibrary.ru/oiwqjz> (in Russian)
36. L'vov D.K. Population interactions in biological system: influenza virus A – wild and domestic animals – human; reasons and consequences of introduction high pathogenic influenza virus A/H5N1 on Russian territory. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2006; 83(3): 96–100. <https://elibrary.ru/htqbwt> (in Russian)
 37. L'vov D.K., Kaverin N.V. Avian Influenza in Northern Eurasia. In: Klenk H.D., Matrosovich M.N., eds. *Avian Influenza*. Basel: Karger; 2008: 41–58.
 38. L'vov D.K., Aliper T.I., Deryabin P.G., Zaberezhnyy A.D., Grebennikova T.V., Sergeev V.A. Inactivated vaccine against avian influenza emulsified by FLU PROTECT H5 and method of avian influenza prevention. Patent RF №23503350; 2009. <https://elibrary.ru/kiwowi> (in Russian)
 39. L'vov D.K., Shchelkanov M.Y., Prilipov A.G., Vlasov N.A., Fedyakina I.T., Deryabin P.G., et al. Evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in natural ecosystems of northern Eurasia (2005–08). *Avian Dis*. 2010; 54(1 Suppl.): 483–95. <https://doi.org/10.1637/8893-042509-review.1>
 40. L'vov D.K. Influenza and other new and returning infections of Northern Eurasia: global consequences. *Federal'nyy spravochnik «Zdravookhranenie Rossii»*. 2010; 11: 209–19. (in Russian)
 41. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V., et al. Correlation between the receptor specificity of pandemic influenza A (H1N1)pdm09 virus strains isolated in 2009–2011 and the structure of the receptor-binding site and the probability of fatal primary viral pneumonia. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(1): 14–20. <https://elibrary.ru/oximwz> (in Russian)
 42. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Fedyakina I.T., Bovin N.V., Ignat'eva A.V., et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses circulation during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(6): 335–49. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4> <https://elibrary.ru/iazfkl> (in Russian)
 43. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(1): 6–16. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15> <https://elibrary.ru/lswqbc> (in Russian)
 44. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V. Source of the COVID-19 pandemic: ecology and genetics of coronaviruses (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (subgenus Sarbecovirus), and MERS-CoV (subgenus Merbecovirus). *Voprosy virusologii*. 2020; 65(2): 62–70. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-2-62-70> <https://elibrary.ru/hnouwn> (in Russian)
 45. Alkhovsky S., Lenshin S., Romashin A., Vishnevskaya T., Vyshemirsky O., Bulycheva Y., et al. SARS-like Coronavirus in Horseshoe Bats (*Rhinolophus* spp.) in Russia, 2020. *Viruses*. 2022; 14(1): 113. <https://doi.org/10.3390/v14010113>
 46. L'vov D.K., Alkhovsky S.V. A brief historical overview of the discovery of arboviruses in the USSR and Russia. In: Vasilakis N., Kramer L.D., eds. *History of Arbovirology: Memories from the Fields, Volume II: Virus Family and Regional Perspectives, Molecular Biology and Pathogenesis*. Cham: Springer; 2023: 119–46. https://doi.org/10.1007/978-3-031-22003-6_8

Информация об авторах:

Львов Дмитрий Константинович ✉ – академик РАН, профессор, д-р мед. наук, заведующий отделом экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: dk_lvov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8176-6582>

Альховский Сергей Владимирович – чл.-корр. РАН, д-р биол. наук, руководитель лаборатории биотехнологии Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: salkh@ya.ru; s_alkhovsky@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0001-6913-5841>

Участие авторов: Львов Д.К. – разработка концепции, обобщение материала, написание и редактирование статьи; Альховский С.В. – написание и редактирование статьи.

Поступила 06.01.2024
Принята в печать 14.02.2024
Опубликована 28.02.2024

Information about the authors:

Dmitry K. Lvov ✉ – Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Virus Ecology with the Scientific and Practical Center for Ecology and Epidemiology of Influenza D.I. Ivanovsky Institute of Virology of N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: dk_lvov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8176-6582>

Sergey V. Alkhovsky – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Biotechnology D.I. Ivanovsky Institute of Virology of N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: salkh@ya.ru, s_alkhovsky@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0001-6913-5841>

Contribution: Lvov D.K. – development of the concept, summarizing the material, writing and editing the article; Alkhovsky S.V. – writing and editing the article.

Received 06 January 2024
Accepted 14 February 2024
Published 28 February 2024

ОБЗОРЫ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208>

© САЙДУЛЛАЕВА И.С., ТИХОМИРОВ Д.С., ДРОКОВ М.Ю., ТУПОЛЕВА Т.А., 2024



Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): особенности эпидемиологии и диагностики

Сайдуллаева И.С. ✉, Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Россия

Резюме

Вирусы герпеса человека 6А и 6В (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В) являются убиквитарными патогенами. Спектр клинических проявлений инфекций, вызванных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, достаточно широк. Современные представления о ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, включая их хромосомно-интегрированную форму, являются основой для создания системы эпидемиологического мониторинга ассоциированных с данными вирусами инфекций. В статье затрагиваются вопросы эпидемиологии и диагностики инфекций, вызванных ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, в том числе у пациентов после трансплантации солидных органов и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа; хромосомная интеграция; диагностика вирусной инфекции; трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; трансплантация аллогенного костного мозга

Для цитирования: Сайдуллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А. Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): особенности эпидемиологии и диагностики. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 22–30. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208> EDN: <https://elibrary.ru/frichh>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208>

Human herpes virus type 6 (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): features of epidemiology and diagnosis

Inara S. Saydullayeva ✉, Dmitry S. Tikhomirov, Mikhail Yu. Drovkov, Tatiana A. Tupoleva

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Abstract

Human herpes virus 6A and human herpes virus 6B (HHV-6A and HHV-6B) are ubiquitous viruses. The spectrum of clinical manifestations of HHV-6A/B infections is quite wide. The current understanding of the natural history and laboratory diagnosis of HHV-6A and HHV-6B, including their chromosome-integrated form, serves the basis for development of the tools for HHV-6 epidemiological monitoring. This article addresses the epidemiology and diagnosis of infections caused by these viruses, including ones in patients after transplantation of solid organs and allogeneic hematopoietic stem cells.

Keywords: human herpes virus type 6; chromosomal integration; diagnosis of viral infection; allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; allogeneic bone marrow transplantation

For citation: Saydullayeva I.S., Tikhomirov D.S., Drovkov M.Yu., Tupoleva T.A. Human herpes virus type 6 (Orthoherpesviridae: *Roseolovirus*): features of epidemiology and diagnosis. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 22–30 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-208> EDN: <https://elibrary.ru/frichh>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Введение

В 1986 г. S.Z. Salahuddin и соавт. впервые обнаружили вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у взрослых пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями и инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Первоначально «новый» вирус был выявлен в В-лимфоцитах иммунокомпрометированных взрослых больных, поэтому и был назван В-лимфотропным вирусом человека (HBLV – *human B-lymphotropic virus*) [1]. Однако через 2 года этот же патоген был выделен К. Yamanishi и соавт. из крови 4 младенцев с врожденной розеолой [2]. Позже данный вирус также был выявлен в Т-лимфоцитах, в связи с этим его первоначальное наименование было изменено на ВГЧ-6 [3, 4].

ВГЧ-6 считали вирусом одного вида, однако в 2012 г. на основании различий по клеточному тропизму *in vitro*, рестриktionному эндонуклеазному профилю, нуклеотидной последовательности, реактивности с моноклональными антителами и причастности к разным заболеваниям было выделено два самостоятельных вида ВГЧ-6: вирус герпеса человека 6А (ВГЧ-6А) и вирус герпеса человека 6В (ВГЧ-6В) [5, 6].

В 2016 г. в соответствии с рекомендациями международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) ВГЧ-6А и ВГЧ-6В были отнесены к семейству *Orthoherpesviridae*, подсемейству *Betaherpesvirinae*, также им были присвоены новые названия: *Roseolovirus humanbeta 6A* и *Roseolovirus humanbeta 6B* соответственно [7].

Вирионы ВГЧ-6 состоят из нуклеокапсида икозаэдрической формы, окруженного аморфным тегументом и липидной оболочкой с гликопротеинами. Диаметр капсида составляет около 200 нм. Геном вирусов представлен двухцепочечной ДНК длиной около 180 тыс. нуклеотидов [8]. Во время острой ВГЧ-6-инфекции геном вируса может присутствовать в виде трех форм: кольцевой в составе вириона, в виде эписомы в ядре и конкатемеров – линейных форм ДНК, образованных во время репликации возбудителя [9, 10].

К. Yao и соавт. указывают, что между геномами ВГЧ-6 и цитомегаловируса (ЦМВ) установлена более высокая степень гомологии, чем между геномом ВГЧ-6 и геномами других герпесвирусов, что предполагает высокую степень сосуществования ВГЧ-6 и ЦМВ [11]. Репликативный цикл занимает 4–5 сут.

Для проникновения в клетку вирусы используют несколько отличающихся рецепторов. Так, ВГЧ-6В использует рецептор CD134, также известный как OX40 (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли) [12]. Основным рецептором для ВГЧ-6А является CD46, который присутствует на всех ядродержащих клетках человека [13].

ВГЧ-6А/В способны к переходу в латентную форму в CD4⁺, CD8⁺-Т-лимфоцитах, NK-клетках, моноцитах, эндотелиальных клетках почечных канальцев, слюнных железах, бронхиальных железах и ткани центральной нервной системы [14–17].

Как правило, первичное инфицирование вирусом протекает в виде внезапной экзантемы (*roseola infantum*, шестая болезнь) в первые 2 года жизни с пиком заболеваемости от 6 до 12 мес [18, 19]. В работе отечественного автора Е.В. Новосад [20] была доказана роль ВГЧ-6 в развитии инфекционного мононуклеоза у детей. В этиологической структуре инфекционного мононуклеоза у детей ВГЧ-6 вместе с микст-инфекцией занимает почти половину всех нозологических форм [20, 21]. В то же время спектр клинических проявлений у пациентов старшего возраста достаточно широк. Описаны случаи развития фульминантного миокардита у иммунокомпетентных пациентов [22], острого гепатита [23], аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [24], синдрома индуцированной лекарственными препаратами гиперчувствительности [25], синдрома Стивенса–Джонсона [26], рассеянного склероза [27, 28].

Также отмечена связь между клиническими проявлениями и видом вируса. Так, с ВГЧ-6А ассоциируют развитие синдрома хронической усталости, энцефалита, а с ВГЧ-6В – развитие внезапной экзантемы, инфекционного мононуклеоза [29].

Как правило, первичные ВГЧ-6-инфекции у иммунокомпетентных лиц доброкачественны и заканчиваются спонтанным выздоровлением [30]. Установлено, что большинство регистрируемых заболеваний ассоциировано с ВГЧ-6В [18].

ВГЧ-6 может являться одной из причин развития тяжелых форм воспалительной патологии роговицы, а также послеоперационных осложнений при кератопластике. Заболевания глаз, ассоциированные с ВГЧ-6, составляют от 1 до 4% среди больных с увеитами и достигают 64% при кератитах. Наличие ДНК ВГЧ-6 в роговице донора ухудшает результаты кератопластики высокого риска [31, 32].

Среди реципиентов солидных органов, например печени, чаще выявляется ВГЧ-6В, который может привести как к дисфункции трансплантата, так и к развитию лихорадки, сыпи, пневмонии, энцефалита, синцитиального гигантоклеточного гепатита [33–35].

Растет число доказательств того, что более значимое влияние реактивации ВГЧ-6 на результаты трансплантации печени, а также почек может быть косвенно связано с взаимодействием с другим герпесвирусом – ЦМВ, о чем свидетельствует повышенная предрасположенность к оппортунистическим инфекциям [34–37].

Наряду с ежегодным увеличением количества выполняемых трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), увеличивается и частота посттрансплантационных осложнений. Успешное и устойчивое восстановление CD4⁺-Т-клеток ассоциируется с улучшением показателей общей выживаемости после алло-ТГСК. Однако оппортунистические инфекции, в том числе ВГЧ-6-инфекция, могут негативно влиять на время и степень восстановления иммунитета [38].

CD4⁺-лимфоциты и моноциты являются основными мишенями ВГЧ-6. В исследовании, проведенном

М. Yasukawa и соавт., было подтверждено, что вирус повышает вероятность запуска апоптоза у CD4⁺-лимфоцитов [38].

Различные иммуномодулирующие эффекты, по-видимому, опосредованы участием CD46⁺ (члена регулятора семейства белков активации комплемента). CD46⁺, экспрессируемый на всех ядерных клетках человека, предотвращает спонтанную активацию комплемента на аутологических клетках [39]. ВГЧ-6 резко снижает экспрессию CD46 и активность Т-клеток и модулирует экспрессию и экскрецию цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-10, интерферона- α), чтобы создать благоприятную среду для своего выживания и латентного состояния на протяжении всей жизни пациента [40].

CD134 является иммуномодулирующей молекулой, которая блокирует активность естественных регуляторных Т-клеток и подавляет генерацию адаптивных регуляторных Т-клеток [41]. Также считается, что CD134 играет важную роль в развитии острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у реципиентов алло-ТГСК [42, 43].

Раннее воздействие на восстанавливающуюся иммунную систему большого количества антигена ВГЧ-6 после алло-ТГСК и иммуномодулирующие эффекты ВГЧ-6 в этот период могут значительно повлиять на восстановление иммунной системы. В раннем периоде после алло-ТГСК, когда происходит реактивация ВГЧ-6, большинство реагирующих Т-клеток являются периферическими пролиферирующими Т-клетками. Это может привести не только к специфическим иммунным реакциям, но и из-за провоспалительной среды также к прямой или косвенной пролиферации и активации аллореактивных клонов Т-клеток [44].

ВГЧ-6 вызывает переключение Т-хелперов (Th) с Th1- на Th2-профиль, что приводит к увеличению продукции интерлейкина-10 и угнетению интерлейкина-12. Дополнительно ВГЧ-6А снижает экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена класса I в дендритных клетках. Он также может подавлять рост и дифференциацию костномозговых клеток-предшественниц, что может сказаться на развитии макрофагов и тимоцитов [45].

На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного соединения исключительно для лечения ВГЧ-6А/В-инфекции, а также нет четких критериев для начала терапии и ее продолжительности. Для лечения инфекции используют такие препараты, как ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир. Для применения на территории Российской Федерации зарегистрированы ганцикловир и валганцикловир (препараты входят в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) [46]. Стоит также отметить, что показания для начала лечения ВГЧ-6А/В-инфекций официально не утверждены. По данным литературы, пороговые значения для старта противовирусной терапии различаются в трансплантационных центрах в зависимости от клинических проявлений, сопутствующей патологии у пациента.

Эпидемиология и пути передачи ВГЧ-6А/В

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются убиквитарными вирусами. Обязательный статистический учет инфицированности данным патогеном в Российской Федерации не ведется.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют ссылки на проведение многоцентровых исследований инфицированности населения ВГЧ-6А и ВГЧ-6В, аналогичных исследованиям, проведенным под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по изучению инфицированности населения мира ВПГ-1 и ВПГ-2, результаты которых представлены на сайте ВОЗ.

Группой исследователей из Санкт-Петербурга в 2016 г. было проведено исследование с целью определения варианта возбудителя ВГЧ-6-инфекции на территории Российской Федерации, результаты которого показали абсолютное превалирование среди вирусов ВГЧ-6В [47]. Частота инфицирования ВГЧ-6А изучена недостаточно [5].

ВГЧ-6 может передаваться не только воздушно-капельным, но также вертикальным и половым путями [48]. Источником инфекции являются больные и вирусоносители, а средний инкубационный период продолжается 9–10 сут [49].

Результаты исследований показали, что от 60 до 96% здоровых взрослых имеют антитела к ВГЧ-6. Противовирусные антитела выявляются у 80% здоровых доноров, у 65% ВИЧ-инфицированных и 73% онкологических больных, а также у большинства новорожденных за счет передачи материнских антител трансплацентарно. Несмотря на то что титр антител к ВГЧ-6 у новорожденных снижается к 5-му месяцу жизни, уже к году он достигает уровня, сравнимого с таковым у более старших детей и взрослых, благодаря развитию адаптивного иммунитета [29, 48].

Для инфекции, вызванной ВГЧ-6, в основном характерна спорадическая заболеваемость. Однако регистрируются и вспышки заболевания в детских коллективах [50]. Развитие вирусной инфекции, вызванной ВГЧ-6, происходит у 30–70% пациентов после алло-ТГСК [51].

ВГЧ-6 и хромосомная интеграция

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются уникальными среди всех представителей семейства *Orthoherpesviridae*, патогенных для человека, поскольку они способны интегрироваться в теломерные участки хромосом клетки-хозяина как *in vivo*, так и *in vitro* и вызывать так называемую хромосомно-интегрированную ВГЧ-6-инфекцию (хиВГЧ-6). Это происходит за счет особенностей организации генома ВГЧ-6 посредством гомологичной рекомбинации с хромосомами инфицированной клетки. При этом, в отличие от других представителей вирусного семейства *Orthoherpesviridae*, ВГЧ-6 чаще всего использует именно этот механизм при становлении латентной фазы инфекции. Процесс не сайтоспецифичен и может возникнуть после первичного инфицирования, и тогда геном вируса будет встроен в определенный пул соматических клеток.

Однако если произойдет встройка вирусного генома в половые клетки, то при слиянии гамет в процессе зачатия ребенка геном вируса может быть передан на генетическом уровне. У такого зародыша, а впоследствии организма, геном ВГЧ-6 будет содержаться во всех соматических клетках. Такую форму называют наследуемой хромосомно-интегрированной формой ВГЧ-6-инфекции (нхиВГЧ-6) [52].

Распространенность нхиВГЧ-6 у людей варьируется от 0,6 до 2%, в зависимости от географического региона [53, 54].

В настоящее время интеграция ВГЧ-6 идентифицирована в теломере X-хромосомы и 11 аутомсомных хромосомах: 1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 22. Среди населения европейских стран доминировала интеграция в 17p, а среди стран Азии – в 22p [55].

Клинические последствия хиВГЧ-6А/В еще не полностью изучены. Интеграция в область теломер может нанести вред клетке-хозяину. Так, например, она может препятствовать защитной роли теломер против укорачивания хромосом или способствовать неправильной идентификации хромосомного конца [44].

Диагностика данного состояния затруднена из-за необходимости проведения дифференциальной диагностики с активной ВГЧ-6А/В-инфекцией. В случае нхи ВГЧ-6А/В результаты исследования наличия вирусной ДНК, например методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), всегда будут показывать высокую вирусную нагрузку, что может трактоваться как активная вирусная репликация, вследствие чего требуются особые подходы к диагностике заболевания и интерпретации данных.

Первый случай лабораторного выявления нхиВГЧ-6А и нхиВГЧ-6В в РФ был зарегистрирован в ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. Лабораторно была подтверждена наследственная передача хи ВГЧ-6А в трех поколениях, а также проведено полногеномное секвенирование двух клинических изолятов хиВГЧ-6А с использованием технологии коротких прочтений [53, 56]. У 6 из 1909 (0,3%) пациентов с вирусемией ВГЧ-6, проходящих лечение в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, была заподозрена нхиВГЧ-6. Исследование материала ногтевых пластин и волосяных фолликулов подтвердило наличие нхиВГЧ-6 [57].

В настоящее время нет определенного ответа о значимости нхиВГЧ-6 для здоровья человека, но некоторые исследования показали возможность активации вируса при различных инфекциях, приеме лекарственных средств, суперинфекции экзогенным вирусом у пациентов с нхиВГЧ-6. На данный момент нет однозначных надежных данных о развитии генетических аномалий или аутоиммунных заболеваний, связанных с нхиВГЧ-6, но такая возможность теоретически существует [10].

Исследователями из Тюбингенского университета (Германия) был проведен ретроспективный анализ историй болезни 689 пациентов, которым была выполнена алло-ТГСК в период с января 2015 г. по декабрь 2018 г. В 4 из 89 случаев ВГЧ-6 (4,5% положи-

тельных случаев, 0,6% от всех 689 человек) был установлен хиВГЧ-6 (количество ДНК ВГЧ-6 методом ПЦР составило от 2×10^5 до $2,5 \times 10^5$ копий/мл крови). Из 4 случаев хиВГЧ-6 серийные исследования вирусной нагрузки до и после трансплантации показали, что в 2 случаях источником хиВГЧ-6 были реципиенты, а в 2 – доноры. Конечно, такое небольшое количество случаев хиВГЧ-6 не позволяет сделать вывод о том, насколько часто вирус передается от донора. Исследователи предлагают проводить исследование на хиВГЧ-6 как у пациентов, так и у доноров до выполнения алло-ТГСК с целью облегчить принятие решения о противовирусном лечении в дальнейшем [58].

Критерии диагностики ВГЧ-6-инфекции

Согласно рекомендациям, представленным на Европейской конференции 2017 г. по лечению ВГЧ-6-инфекции у пациентов с гематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выделены три формы ВГЧ-6-инфекции [12].

Первичная ВГЧ-6-инфекция констатируется в случае выявления ВГЧ-6 у человека без признаков предыдущей инфекции. Обычно в ответ на инфекцию вырабатываются антитела, но у реципиентов ГСК с тяжелым иммунодефицитом они могут отсутствовать.

Реактивация ВГЧ-6 – обнаружение ДНК ВГЧ-6 у лиц с признаками предыдущей инфекции. Различают реактивацию эндогенного (латентного) вируса и повторное инфицирование (экзогенно).

Болезнь, вызванная ВГЧ-6, – обнаружение ДНК ВГЧ-6 в пораженном органе и/или образцах биологических жидкостей (бронхоальвеолярная лаважная жидкость, спинномозговая жидкость) при наличии симптомов и/или признаков поражения органа.

При подозрении на первичную или рецидивирующую ВГЧ-6-инфекцию следует исключить нхиВГЧ-6.

Для нхиВГЧ-6 характерны высокие, стойкие уровни ДНК ВГЧ-6 в цельной крови, эквивалентные по меньшей мере 1 копии/лейкоцит, и в сыворотке или плазме, эквивалентные по меньшей мере 1 копии/лизированный лейкоцит.

Для лабораторной диагностики ВГЧ-6-инфекции используются вирусологические (выделение вируса на чувствительных культурах клеток), молекулярно-биологические (выявление нуклеиновых кислот вируса с помощью ПЦР) и иммунохимические (выявление вирусных антигенов с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) и специфических антител в крови пациента с помощью РИФ и иммуноферментного анализа (ИФА)) методы [29].

Серологическая диагностика, как правило, осуществляется методом ИФА. Сочетание наличия/отсутствия иммуноглобулинов М (IgM) и иммуноглобулинов G (IgG) позволяет предположить фазу инфекции. Преимуществом метода является возможность определения анамнестических антител, доказывающих факт инфицирования вирусом. Недостатком данного метода является то, что возможно получение «ложноположительных» результатов из-за антиген-

ной близости ВГЧ-6А, ВГЧ-6В к ВГЧ-7 и ЦМВ. Использование данного метода у пациентов с гематологическими заболеваниями ограничено при различных ситуациях, таких как гипогаммаглобулинемия, состояние после плазмафереза, ранний посттрансплантационный период, дефицит В-клеточного звена, применение таргетных препаратов и др.

При серологической диагностике следует брать во внимание тот факт, что, хотя появление IgM к ВГЧ-6 обычно связывается с острой инфекцией, их продукция не всегда может отмечаться у детей при первичном инфицировании, и, с другой стороны, эти антитела выявляются примерно у 5% здоровых взрослых лиц, что может быть объяснено бессимптомной формой инфекции. Кроме того, возможно выявление перекрестно реагирующих антител к другим герпесвирусам, особенно к ВГЧ-7 [27]. Все это указывает на низкую специфичность серологических данных при ВГЧ-6-инфекции.

Чаще лабораторная диагностика инфекции, вызванной ВГЧ-6, опирается на молекулярно-биологические методы исследования, как правило, на ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени. В этом случае в качестве вирусной мишени выступает участок вирусной ДНК. Преимуществом данного метода является высокая чувствительность и практически 100-процентная специфичность. К другим достоинствам можно отнести доступность, быстроту проведения исследования, возможность стандартизации и автоматизации. К недостаткам можно отнести неспособность метода оценить жизнеспособность и вирулентность патогена. Также метод требователен к четкости выполнения всех этапов лабораторных процедур.

Мононуклеарные клетки могут использоваться для культивирования ВГЧ-6А/В. С целью дифференцировки вирусов, а также для обнаружения их в тканях могут быть использованы моноклональные антитела к специфичным антигенам и поликлональные антитела к U90 белку ВГЧ-6, но эти методы являются достаточно сложными и дорогостоящими в использовании [59]. Метод используется в основном для фундаментальных исследований.

Обнаружение ДНК ВГЧ-6 в крови говорит о репликации, но у лиц с нхиВГЧ-6 в латентной форме постоянно обнаруживается высокая концентрация вируса в цельной крови, плазме, спинномозговой жидкости, биоптатах тканей и др. ДНК ВГЧ-6 присутствует в волосяных фолликулах и ногтевых пластинах исключительно у пациентов с нхиВГЧ-6А [60, 61].

Реактивация ВГЧ-6 у иммунокомпрометированных пациентов (реципиенты алло-ТГСК, пациенты после пересадки солидных органов, ВИЧ-инфицированные пациенты и пр.) может вызвать различные клинические проявления, включая лихорадку, сыпь, тромбоцитопению, энцефалит, пневмонию, гепатит, миокардит, РТПХ, реактивацию ЦМВ-инфекции [14]. Также выявлена корреляционная связь между реактивацией ВГЧ-6 в сочетании с ЦМВ и сроками восстановления лейкопоза после алло-ТГСК [62].

В литературе описан случай развития ВГЧ-6-ассоциированного миелита после проведения CD-19 CAR T-клеточной терапии [63].

Зарегистрированы случаи реактивации ВГЧ-6 на фоне новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [64]. Показано, что у пациентов с COVID-19 значительно увеличивается экспрессия белка OX40 на CD4⁺-Т-клетках, который является специфичным рецептором для проникновения в клетку для ВГЧ-6В [65].

Исследователи из Японии (Takano K. и соавт.) в 2018 г. провели сравнительный анализ обнаружения ДНК ВГЧ-6 в плазме и цельной крови. В общей сложности был собран 721 образец от 68 реципиентов алло-ТГСК. В связи с частыми ложноположительными результатами при исследовании цельной крови исследователи рекомендуют использовать плазму для мониторинга ДНК ВГЧ-6 с целью контроля противовирусной терапии [66].

Заключение

ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются убиквитарными вирусами. В настоящее время изучение ВГЧ-6А/В в трансплантологии стало актуальной задачей в связи с накоплением данных об их возможном влиянии на результаты алло-ТГСК, об их роли в патогенезе посттрансплантационных осложнений, улучшении методов их диагностики, профилактики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F., Sturzenegger S., Kaplan M., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986; 234(4776): 596–601. <https://doi.org/10.1126/science.2876520>
2. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K., Takahashi M., Kondo T., Asano Y., et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988; 331(8594): 1065–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91893-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91893-4)
3. Abdel-Haq N.M., Asmar B.I. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J. Pediatr*. 2004; 71(1): 89–96. <https://doi.org/10.1007/BF02725664>
4. Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F., Imam F., Lusso P., Gallo R.C., et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature*. 1987; 329(6136): 207. <https://doi.org/10.1038/329207a0>
5. Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch. Virol*. 2012; 157(7): 1411–22. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1299-6>
6. Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev*. 1997; 10(3): 521–67. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.521>
7. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Proposals from the Herpesviridae study group. Available at: <https://ictv.global/filebrowser/download/1329>
8. King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
9. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J. Virol*. 2010; 84(23): 12100–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>
10. Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(1): 7–14. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14>
11. Yao K., Crawford J.R., Komaroff A.L., Ablashi D.V., Jacobson S. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *J. Med. Virol*. 2010; 82(10): 1669–78. <https://doi.org/10.1002/jmv.21861>
12. Tang H., Serada S., Kawabata A., Ota M., Hayashi E., Naka T., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(22): 9096–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305187110>

13. Santoro F., Kennedy P.E., Locatelli G., Malnati M.S., Berger E.A., Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*. 1999; 99(7): 817–27. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81678-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81678-5)
14. Ward K.N., Hill J.A., Hubacek P., de la Camara R., Crotchiolo R., Einsele H., et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155–63. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223073>
15. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med. Mal. Infect.* 2017; 47(2): 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.004>
16. De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(1): 217–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.217-245.2005>
17. Krueger G.R., Wassermann K., De Clerck L.S., Stevens W.J., Bourgeois N., Ablashi D.V., et al. Latent herpesvirus-6 in salivary and bronchial glands. *Lancet*. 1990; 336(8725): 1255–6. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92874-h](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92874-h)
18. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C., Caserta M.T., McIntyre K.M., Costanzo M.A., et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(7): 432–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>
19. Pruksananonda P., Hall C.B., Insel R.A., McIntyre K., Pellett P.E., Long C.E., et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(22): 1445–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262201>
20. Новосад Е.В. *Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2010. <https://elibrary.ru/qgzxnv>
21. Демина О.И., Тихомиров Д.С., Чеботарёва Т.А., Мазанкова Л.Н., Туполева Т.А. Клиническая значимость вирусологических методов верификации этиологии инфекционного мононуклеоза. *Детские инфекции*. 2020; 19(2): 29–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-29-37> <https://elibrary.ru/eqbykn>
22. Ashrafpoor G., Andréoletti L., Bruneval P., Macron L., Azarine A., Lepillier A., et al. Fulminant human herpesvirus 6 myocarditis in an immunocompetent adult: role of cardiac magnetic resonance in a multidisciplinary approach. *Circulation*. 2013; 128(23): e445–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001801>
23. Charnot-Katsikas A., Baewer D., Cook L., David M.Z. Fulminant hepatic failure attributed to infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) in an immunocompetent woman: A case report and review of the literature. *J. Clin. Virol.* 2016; 75: 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.12.002>
24. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., Benedetti S., Martorelli D., Trasforini G., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002951>
25. Gentile I., Talamo M., Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 49. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-49>
26. Peppercorn A.F., Miller M.B., Fitzgerald D., Weber D.J., Groben P.A., Cairns B.A. High-level human herpesvirus-6 viremia associated with onset of Stevens-Johnson syndrome: report of two cases. *J. Burn. Care Res.* 2010; 31(2): 365–8. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181d0f48b>
27. Lundström W., Gustafsson R. Human herpesvirus 6A is a risk factor for multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 840753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840753>
28. Tao C., Simpson-Yap S., Taylor B., Blizzard L., Lucas R., Ponsonby A.L., et al. Markers of Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022; 59: 103561. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103561>
29. Потеекаев Н.Н., Марданлы С.Г., Фриго Н.В., Жукова О.В., Ротанов С.В., Марданлы С.С. и др. *Серологическая диагностика герпесвирусных инфекций*. Орехово-Зуево; 2018. <https://elibrary.ru/qwzimp>
30. Анохин В.А., Сабитова А.М. Инфекции, вызванные вирусом герпеса 6-го типа: современные особенности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(5): 127–31. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-127-131> <https://elibrary.ru/wxtvjf>
31. Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С., Садохина Т.С., Макаров П.В., Кугушева А.Э. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5(3): 30–3. <https://elibrary.ru/qclmzx>
32. Кричевская Г.И. Роль вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9(1): 98–104. <https://elibrary.ru/vwzuht>
33. Ljungman P., Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S87–91. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70018-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70018-X)
34. Razonable R.R., Paya C.V. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8(8): 651–8. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34966>
35. Potenza L., Luppi M., Barozzi P., Rossi G., Cocchi S., Codeluppi M., et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(6): 593–602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074479>
36. Rogers J., Rohal S., Carrigan D.R., Kusne S., Knox K.K., Gayowski T., et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation*. 2000; 69(12): 2566–73. <https://doi.org/10.1097/00007890-200006270-00016>
37. Dockrell D.H., Mendez J.C., Jones M., Harmsen W.S., Ilstrup D.M., Smith T.F., et al. Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67(3): 399–403. <https://doi.org/10.1097/00007890-199902150-00010>
38. Yasukawa M., Inoue Y., Ohminami H., Terada K., Fujita S. Apoptosis of CD4+ T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection. *J. Gen. Virol.* 1998; 79(Pt. 1): 143–7. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-1-143>
39. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S4–10. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70004-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70004-X)
40. Wang F., Yao K., Yin Q.Z., Zhou F., Ding C.L., Peng G.Y., et al. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in infected individuals. *Microbiol. Immunol.* 2006; 50(10): 787–803. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2006.tb03855.x>
41. So T., Lee S.W., Croft M. Immune regulation and control of regulatory T cells by OX40 and 4-1BB. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(3-4): 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.04.003>
42. Tsukada N., Akiba H., Kobata T., Aizawa Y., Yagita H., Okumura K. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000; 95(7): 2434–9.
43. Blazar B.R., Sharpe A.H., Chen A.I., Panoskaltis-Mortari A., Lees C., Akiba H., et al. Ligation of OX40 (CD134) regulates graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood*. 2003; 101(9): 3741–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3048>
44. de Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E., van Baarle D., Sanders E.A., Boelens J.J. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2008; 43(4): 361–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.08.008>
45. Мелёхина Е.В., Музыка А.Д., Калугина М.Ю., Горелов А.В., Чугунова О.Л. Современные представления об инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа. *Архив внутренней медицины*. 2016; 6(1): 13–9. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19> <https://elibrary.ru/toroaq>
46. Государственный реестр лекарственных средств. Ганцикловир. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=Ганцикловир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®-type=1%26&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>
47. Никольский М.А., Вязовая А.А., Ведерников В.Е., Нарвская О.В., Лиознов Д.А., Смирнова Н.Н. и др. Молекулярно-биологическая характеристика вируса герпеса человека 6-го типа у пациентов с различными вариантами течения заболевания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98(1): 53–6. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56> <https://elibrary.ru/vrlulx>

48. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection; 2016. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/virology-pathogenesis-and-epidemiology-of-human-herpesvirus-6-infection>
49. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
50. Freitas R.B., Monteiro T.A., Linhares A.C. Outbreaks of human-herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belém, Pará, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2000; 42(6): 305–11. <https://doi.org/10.1590/s0036-4665200000600002>
51. Wang X., Patel S.A., Haddadin M., Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovirus. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2021; 8: 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027>
52. Caserta M.T. 207 - Human Herpesviruses 6 and 7 (Roseola, Exanthem Subitum). In: Long S.S., Prober C.G., Fischer M., eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)*. Elsevier; 2018: 1081–8.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2702-9.00209-9>
53. Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Гоптарь И.А., Кулешов К.В., Пасхина И.Н., Никифорова А.В. и др. Первый случай выявления и лабораторного подтверждения наследственной передачи хромосомно-интегрированного Human betaherpesvirus 6A в Российской Федерации. *Инфекционные болезни*. 2019; 17(3): 5–14. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-5-14> <https://elibrary.ru/ipbtel>
54. Flamand L. Chromosomal integration by human herpesviruses 6A and 6B. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1045: 209–26. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_10
55. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses*. 2017; 9(7): 194. <https://doi.org/10.3390/v9070194>
56. Мелехина Е.В., Домонова Э.А., Гоптарь И.А., Шипулина О.Ю., Горелов А.В. Первый в России случай наследственной передачи хромосомно-интегрированного вируса герпеса человека 6B (Human betaherpesvirus 6B). *Вопросы практической педиатрии*. 2019; 14(1): 33–40. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-33-40> <https://elibrary.ru/wdayvg>
57. Солдатова Т.А., Тихомиров Д.С., Крылова А.Ю., Мисько О.Н., Старкова О.Г. Туполева Т.А. Актуальные проблемы диагностики активной инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6, у пациентов гематологического профиля с наследуемой хромосомно-интегрированной формой вируса. *Гематология и трансфузиология*. 2023; 68(S2): 54–5. <https://elibrary.ru/bsmbles>
58. Berneking L., Both A., Langebrake C., Aepfelbacher M., Lütgehetmann M., Kröger N., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl. Infect. Dis.* 2022; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836>
59. Nishimura N., Yoshikawa T., Ozaki T., Sun H., Goshima F., Nishiyama Y., et al. In vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression. *J. Med. Virol.* 2005; 75(1): 86–92. <https://doi.org/10.1002/jmv.20241>
60. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., Howard J., Atkinson C.E., Davies N.W., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(4): 1571–4. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006>
61. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., Amo K., Miyagawa H., Kondo K., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J. Med. Virol.* 2004; 73(3): 465–73. <https://doi.org/10.1002/jmv.20113>
62. Антонова Т.В., Ножкин М.С., Побегалова О.Е., Горчакова О.В., Сабадаш Н.В., Лиознов Д.А. Влияние реактивации цитомегаловирусной инфекции и инфекции вируса герпеса человека 6 типа на течение раннего периода после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у онкогематологических пациентов. *Журнал инфектологии*. 2022; 14(5): 41–50. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50> <https://elibrary.ru/khzvzr>
63. Handley G., Khawaja F., Kondapi D.S., Lee H.J., Kaufman G.P., Neelapu S.S., et al. Human herpesvirus 6 myelitis after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 112: 327–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.061>
64. Hu Y., Chen T., Liu M., Zhang L., Wang F., Zhao S., et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(8): 859–63. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>
65. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci. Rev.* 2020; 7(6): 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
66. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int. J. Hematol.* 2018; 108(5): 535–42. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2498-z>


REFERENCES

- Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F., Sturzenegger S., Kaplan M., et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*. 1986; 234(4776): 596–601. <https://doi.org/10.1126/science.2876520>
- Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K., Takahashi M., Kondo T., Asano Y., et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*. 1988; 331(8594): 1065–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91893-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91893-4)
- Abdel-Haq N.M., Asmar B.I. Human herpesvirus 6 (HHV6) infection. *Indian J. Pediatr.* 2004; 71(1): 89–96. <https://doi.org/10.1007/BF02725664>
- Ablashi D.V., Salahuddin S.Z., Josephs S.F., Imam F., Lusso P., Gallo R.C., et al. HBLV (or HHV-6) in human cell lines. *Nature*. 1987; 329(6136): 207. <https://doi.org/10.1038/329207a0>
- Adams M.J., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2012). *Arch. Virol.* 2012; 157(7): 1411–22. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1299-6>
- Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(3): 521–67. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.521>
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Proposals from the Herpesviridae study group. Available at: <https://ictv.global/filebrowser/download/1329>
- King O., Al Khalili Y. Herpes virus type 6. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J. Virol.* 2010; 84(23): 12100–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.01169-10>
- Nikol'skiy M.A., Golubtsova V.S. Ohromosomally integrated human herpesvirus 6. *Infektsiya i immunitet*. 2015; 5(1): 7–14. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2015-1-7-14> (in Russian)
- Yao K., Crawford J.R., Komaroff A.L., Ablashi D.V., Jacobson S. Review part 2: Human herpesvirus-6 in central nervous system diseases. *J. Med. Virol.* 2010; 82(10): 1669–78. <https://doi.org/10.1002/jmv.21861>
- Tang H., Serada S., Kawabata A., Ota M., Hayashi E., Naka T., et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013; 110(22): 9096–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305187110>
- Santoro F., Kennedy P.E., Locatelli G., Malnati M.S., Berger E.A., Lusso P. CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus 6. *Cell*. 1999; 99(7): 817–27. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81678-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81678-5)
- Ward K.N., Hill J.A., Hubacek P., de la Camara R., Crocchiolo R., Einsle H., et al. Guidelines for the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematologic malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155–63. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.223073>
- Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med. Mal. Infect.* 2017; 47(2): 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.09.004>
- De Bolle L., Naesens L., De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18(1): 217–45. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.1.217-245.2005>

17. Krueger G.R., Wassermann K., De Clerck L.S., Stevens W.J., Bourgeois N., Ablashi D.V., et al. Latent herpesvirus-6 in salivary and bronchial glands. *Lancet*. 1990; 336(8725): 1255–6. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92874-h](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92874-h)
18. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C., Caserta M.T., McIntyre K.M., Costanzo M.A., et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331(7): 432–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199408183310703>
19. Pruksananonda P., Hall C.B., Insel R.A., McIntyre K., Pellett P.E., Long C.E., et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(22): 1445–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205283262201>
20. Novosad E.V. Infectious mononucleosis associated with herpes virus type 6: abstract. Diss. Candid. Med. Sci. Moscow, 2010. <https://elibrary.ru/qgzxnv> (in Russian)
21. Demina O.I., Tikhomirov D.S., Chebotareva T.A., Mazankova L.N., Tupoleva T.A. Clinical relevance of virological verification methods for the etiology of infectious mononucleosis. *Detskije infektsii*. 2020; 19(2): 29–37. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-29-37> <https://elibrary.ru/eqbykn> (in Russian)
22. Ashrafpoor G., Andréoletti L., Bruneval P., Macron L., Azarine A., Lepillier A., et al. Fulminant human herpesvirus 6 myocarditis in an immunocompetent adult: role of cardiac magnetic resonance in a multidisciplinary approach. *Circulation*. 2013; 128(23): e445–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001801>
23. Charnot-Katsikas A., Baewer D., Cook L., David M.Z. Fulminant hepatic failure attributed to infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) in an immunocompetent woman: A case report and review of the literature. *J. Clin. Virol.* 2016; 75: 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.12.002>
24. Caselli E., Zatelli M.C., Rizzo R., Benedetti S., Martorelli D., Trasforini G., et al. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012; 8(10): e1002951. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002951>
25. Gentile I., Talamo M., Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2010; 10: 49. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-49>
26. Peppercorn A.F., Miller M.B., Fitzgerald D., Weber D.J., Groben P.A., Cairns B.A. High-level human herpesvirus-6 viremia associated with onset of Stevens-Johnson syndrome: report of two cases. *J. Burn. Care Res.* 2010; 31(2): 365–8. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181d0f48b>
27. Lundström W., Gustafsson R. Human herpesvirus 6A is a risk factor for multiple sclerosis. *Front. Immunol.* 2022; 13: 840753. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840753>
28. Tao C., Simpson-Yap S., Taylor B., Blizzard L., Lucas R., Ponsoby A.L., et al. Markers of Epstein-Barr virus and human herpesvirus-6 infection and multiple sclerosis clinical progression. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022; 59: 103561. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103561>
29. Potekaev N.N., Mardanly S.G., Frigo N.V., Zhukova O.V., Rotanov S.V., Mardanly S.S., et al. *Serological diagnosis of herpesvirus infections. Methodological recommendations [Serologicheskaya diagnostika gerpesvirusnykh infektsiy. Metodicheskie rekomendatsii]*. Orekhovo-Zuyevo: IP Kozachenko E.L., 2018. <http://elibrary.ru/qwzimp> (in Russian)
30. Anokhin V.A., Sabitova A.M. Infections caused by herpes virus type 6: modern features. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61(5): 127–31. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-5-127-131> <https://elibrary.ru/wxtvjf> (in Russian)
31. Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., Sadokhina T.S., Markarov P.V., Kugusheva A.E. Diagnostics and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2012; 5(3): 30–3. <https://elibrary.ru/qclmzx> (in Russian)
32. Krichevskaya G.I. The role of human herpesvirus-6 (HHV-6) in general pathology and ocular inflammatory disorders. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2016; 9(1): 98–104. <https://elibrary.ru/vwzuht> (in Russian)
33. Ljungman P., Singh N. Human herpesvirus-6 infection in solid organ and stem cell transplant recipients. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S87–91. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70018-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70018-X)
34. Razonable R.R., Paya C.V. The impact of human herpesvirus-6 and -7 infection on the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8(8): 651–8. <https://doi.org/10.1053/jlts.2002.34966>
35. Potenza L., Luppi M., Barozzi P., Rossi G., Cocchi S., Codeluppi M., et al. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(6): 593–602. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074479>
36. Rogers J., Rohal S., Carrigan D.R., Kusne S., Knox K.K., Gayowski T., et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation*. 2000; 69(12): 2566–73. <https://doi.org/10.1097/00007890-200006270-00016>
37. Dockrell D.H., Mendez J.C., Jones M., Harmsen W.S., Ilstrup D.M., Smith T.F., et al. Human herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation*. 1999; 67(3): 399–403. <https://doi.org/10.1097/00007890-199902150-00010>
38. Yasukawa M., Inoue Y., Ohminami H., Terada K., Fujita S. Apoptosis of CD4+ T lymphocytes in human herpesvirus-6 infection. *J. Gen. Virol.* 1998; 79(Pt. 1): 143–7. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-79-1-143>
39. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J. Clin. Virol.* 2006; 37(Suppl. 1): S4–10. [https://doi.org/10.1016/S1386-6532\(06\)70004-X](https://doi.org/10.1016/S1386-6532(06)70004-X)
40. Wang F., Yao K., Yin Q.Z., Zhou F., Ding C.L., Peng G.Y., et al. Human herpesvirus-6-specific interleukin 10-producing CD4+ T cells suppress the CD4+ T-cell response in infected individuals. *Microbiol. Immunol.* 2006; 50(10): 787–803. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2006.tb03855.x>
41. So T., Lee S.W., Croft M. Immune regulation and control of regulatory T cells by OX40 and 4-1BB. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(3-4): 253–62. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.04.003>
42. Tsukada N., Akiba H., Kobata T., Aizawa Y., Yagita H., Okumura K. Blockade of CD134 (OX40)-CD134L interaction ameliorates lethal acute graft-versus-host disease in a murine model of allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000; 95(7): 2434–9.
43. Blazar B.R., Sharpe A.H., Chen A.I., Panoskaltis-Mortari A., Lees C., Akiba H., et al. Ligation of OX40 (CD134) regulates graft-versus-host disease (GVHD) and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Blood*. 2003; 101(9): 3741–8. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3048>
44. De Pagter P.J., Schuurman R., Meijer E., van Baarle D., Sanders E.A., Boelens J.J. Human herpesvirus type 6 reactivation after haematopoietic stem cell transplantation. *J. Clin. Virol.* 2008; 43(4): 361–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.08.008>
45. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Kalugina M.Yu., Gorelov A.V., Chugunova O.L. Current concept of human herpesvirus type 6 infection. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2016; 6(1): 13–9. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-13-19> <https://elibrary.ru/toroaq> (in Russian)
46. The State Register of Medicines. Ganciclovir. Available at: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=1&андикловир&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (in Russian)
47. Nikol'skiy M.A., Vyazovaya A.A., Vedernikov V.E., Narvskaya O.V., Lioznov D.A., Smirnova N.N., et al. Molecular and biological characteristics of human herpes virus type 6 in patients with different variants of the disease course. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98(1): 53–6. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-53-56> <https://elibrary.ru/vrlulx> (in Russian)
48. Tremblay C. Virology, pathogenesis, and epidemiology of human herpesvirus 6 infection; 2016. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/virology-pathogenesis-and-epidemiology-of-human-herpesvirus-6-infection>
49. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Human herpesvirus 6 (including roseola) and 7. In: *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.
50. Freitas R.B., Monteiro T.A., Linhares A.C. Outbreaks of human-herpes virus 6 (HHV-6) infection in day-care centers in Belém, Pará, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 2000; 42(6): 305–11. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652000000600002>
51. Wang X., Patel S.A., Haddadin M., Cerny J. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation viral reactivations and viremias: a focused review on human herpesvirus-6, BK virus and adenovi-

- rus. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2021; 8: 20499361211018027. <https://doi.org/10.1177/20499361211018027>
52. Caserta M.T. 207 - Human Herpesviruses 6 and 7 (Roseola, Exanthem Subitum). In: Long S.S., Prober C.G., Fischer M., eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)*. Elsevier; 2018: 1081–8.e4. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2702-9.00209-9>
 53. Domonova E.A., Sil'veystrova O.Yu., Goptar' I.A., Kuleshov K.V., Paskhina I.N., Nikiforova A.V., et al. First laboratory confirmed case of hereditary transmission of chromosomally integrated human Betaherpesvirus 6a in the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni.* 2019; 17(3): 5–14. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2019-3-5-14> <https://elibrary.ru/ipbtel> (in Russian)
 54. Flamand L. Chromosomal integration by human herpesviruses 6A and 6B. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1045: 209–26. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7230-7_10
 55. Pantry S.N., Medveczky P.G. Latency, integration, and reactivation of human herpesvirus-6. *Viruses.* 2017; 9(7): 194. <https://doi.org/10.3390/v9070194>
 56. Melekhina E.V., Domonova E.A., Goptar' I.A., Shipulina O.Yu., Gorelov A.V. First verified case of hereditary transmission of chromosomally integrated human betaherpesvirus 6B. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2019; 14(1): 33–40. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-1-33-40> <https://elibrary.ru/wdayvg>
 57. Soldatova T.A., Tikhomirov D.S., Krylova A.Yu., Mis'ko O.N., Starkova O.G., Tupoleva T.A. 2022. Current problems in the diagnosis of active infection associated with human herpes virus 6 in hematological patients with an inherited chromosomally integrated form of the virus. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2023; 68(S2): 54–5. <https://elibrary.ru/bsmbls> (in Russian)
 58. Berneking L., Both A., Langebrake C., Aepfelbacher M., Lütgehetmann M., Kröger N., et al. Detection of human herpesvirus 6 DNA and chromosomal integration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective single center analysis. *Transpl. Infect. Dis.* 2022; 24(3): e13836. <https://doi.org/10.1111/tid.13836>
 59. Nishimura N., Yoshikawa T., Ozaki T., Sun H., Goshima F., Nishiyama Y., et al. In vitro and in vivo analysis of human herpesvirus-6 U90 protein expression. *J. Med. Virol.* 2005; 75(1): 86–92. <https://doi.org/10.1002/jmv.20241>
 60. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., Howard J., Atkinson C.E., Davies N.W., et al. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(4): 1571–4. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.4.1571-1574.2006>
 61. Tanaka-Taya K., Sashihara J., Kurahashi H., Amo K., Miyagawa H., Kondo K., et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6) is transmitted from parent to child in an integrated form and characterization of cases with chromosomally integrated HHV-6 DNA. *J. Med. Virol.* 2004; 73(3): 465–73. <https://doi.org/10.1002/jmv.20113>
 62. Antonova T.V., Nozhkin M.S., Pobegalova O.E., Gorchakova O.V., Sabadash N.V., Lioznov D.A. An impact of CMV and HHV-6 reactivation on the course of early period after hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Zhurnal infektologii.* 2022; 14(5): 41–50. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-5-41-50> (in Russian)
 63. Handley G., Khawaja F., Kondapi D.S., Lee H.J., Kaufman G.P., Neelapu S.S., et al. Human herpesvirus 6 myelitis after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 112: 327–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.061>
 64. Hu Y., Chen T., Liu M., Zhang L., Wang F., Zhao S., et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98(8): 859–63. <https://doi.org/10.1111/aos.14456>
 65. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat. Sci. Rev.* 2020; 7(6): 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
 66. Takano K., Ogata M., Kawano R., Satou T., Nashimoto Y., Shirao K. Comparison of HHV-6 DNA detection in plasma and whole blood in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: frequent false-positive results for active HHV-6 infection using whole blood samples. *Int. J. Hematol.* 2018; 108(5): 535–42. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2498-z>

Информация об авторах:

Сайдуллаева Инара Санджаровна  – врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: say-inara@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3144-8187>; SPIN: 1461-6486

Тихомиров Дмитрий Сергеевич – канд. биол. наук, заведующий лабораторией вирусологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: tihomirov.d@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>


Дроков Михаил Юрьевич – канд. мед. наук, врач-гематолог, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: mdrokov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Туполева Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, заведующая отделом вирусологии, заведующая отделением инфекционной безопасности трансфузий ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: tupoleva.t@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>;

Участие авторов: Сайдуллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю., Туполева Т.А. – поиск материала, написание и редактирование статьи.

Поступила 12.11.2023
Принята в печать 14.01.2024
Опубликована 28.02.2024

Information about the authors:

Inara S. Saydullayeva  – Clinical Hematologist, Department of Chemotherapy of Hemoblastosis and Bone Marrow Transplantation and Hematopoietic Stem Cells Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: say-inara@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-3144-8187>

Dmitry S. Tikhomirov – BD, PhD, Head of the Laboratory of Virology, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: tihomirov.d@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2553-6579>

Mikhail Yu. Drovkov – MD, PhD, Clinical Hematologist, Head of the Sector for Studying Immune Effects and Complications of HSCT, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: mdrokov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>

Tatiana A. Tupoleva – MD, PhD, Head of division of virology, Head of the Department for the Infectious Safety of Transfusions, National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation. E-mail: tupoleva.t@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4668-9379>

Contribution: Saydullayeva I.S., Tikhomirov D.S., Drovkov M.Yu., Tupoleva T.A. – collecting material, writing and editing of the article.

Received 12 November 2023
Accepted 14 January 2024
Published 28 February 2024

REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-209>

© ADEKOLA H.A., WAHAB K.A., ODUNSI O.E., ABESIN T.A., OYESANYA O.A., 2024



Current Diagnostics and Biomarkers for Arboviral Infections (a Review on Dengue, Zika, West Nile and Chikungunya Viruses)

Hafeez A. Adekola[✉], Kareem A. Wahab, Omotayo E. Odunsi, Tobiloba A. Abesin,
Oluwaseun A. Oyesanya

Department of Microbiology, Olabisi Onabanjo University, Ago Iwoye, Nigeria

Abstract

Arboviral infections, transmitted to humans primarily through arthropod vectors, constitute a significant global health threat. Arboviruses, such as Dengue, Zika, Chikungunya, and West Nile viruses, continue to cause widespread outbreaks, necessitating advanced diagnostic tools. Emerging technologies including Lab On A Chip (LOC), Lab On A Disc (LOAD), Microfluidic Paper-Based Analytical Devices (μ PADS), Lateral Flow Devices, CRISPR-CAS 12/13, Quartz crystal microbalance (QCM), and Nano-Technology are evaluated for their potential to enhance arboviral diagnosis, offering rapid, accurate, and point-of-care solutions. Furthermore, the identification of robust biomarkers, including Inflammatory Cytokines, Antibodies, Endothelial Activation Products and Indicators of Tissue or Organ Damage, is crucial for improving the understanding of disease pathogenesis, prognosis, and treatment response. A comprehensive analysis of potential diagnostics and biomarkers for arboviral infections sheds light on the evolving strategies to combat these medically significant diseases, ultimately contributing to more effective surveillance, diagnosis and management worldwide.

Keywords: *Diagnostics; Biomarkers; Zika; Dengue; West Nile; Chikungunya*

For citation: Adekola H.A., Wahab K.A., Odunsi O.E., Abesin T.A., Oyesanya O.A. Current Diagnostics and Biomarkers for Arboviral Infections (A Review On Dengue, Zika, West Nile And Chikungunya Viruses). *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 31–41. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-209> EDN: <https://elibrary.ru/xtgvns>

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-209>

Современная диагностика и биомаркеры арбовирусных инфекций (обзор вирусов денге, Зика, Западного Нила и чикунгунья)

Adekola H.A.[✉], Wahab K.A., Odunsi O.E., Abesin T.A., Oyesanya O.A.

Факультет микробиологии, Университет Олабиси Онабанджо, Аго-Ивойе, Нигерия

Резюме

Арбовирусные инфекции, передающиеся человеку в основном через членистоногих переносчиков, представляют собой значительную глобальную угрозу здоровью населения. Арбовирусы, такие как вирусы денге, Зика, чикунгунья и Западного Нила, продолжают вызывать широкомасштабные вспышки заболеваний, что требует применения современных средств диагностики. Новые технологии, такие как «Лаборатория на чипе» (LOC), «Лаборатория на диске» (LOAD), микрофлюидические аналитические устройства на бумажной основе (μ PADS), иммунохроматографический анализ (ИХА), CRISPR-CAS 12/13, кварцевые микровесы (QCM) и нанотехнологии, оцениваются с точки зрения их потенциала для улучшения диагностики арбовирусов, поскольку они предлагают быстрые, точные и точечные решения. Кроме того, выявление надежных биомаркеров, включая воспалительные цитокины, антитела, продукты активации эндотелия и индикаторы повреждения тканей или органов, имеет решающее значение для лучшего понимания патогенеза заболевания, прогноза и ответа на лечение. Всесторонний анализ потенциальных методов диагностики и биомаркеров арбовирусных инфекций проливает свет на развивающиеся стратегии борьбы с этими значимыми для медицины заболеваниями, что в конечном итоге способствует повышению эффективности надзора, диагностики и лечения во всем мире.

Ключевые слова: диагностика; биомаркеры; вирус Зика; вирус денге; вирус Западного Нила; вирус чикунгунья

Для цитирования: Adekola H.A., Wahab K.A., Odunsi O.E., Abesin T.A., Oyesanya O.A. Современная диагностика и биомаркеры арбовирусных инфекций (обзор вирусов денге, Зика, Западного Нила и чикунгунья). *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 31–41. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-209> EDN: <https://elibrary.ru/xtgvns>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Introduction

Arboviral infections (arthropod-borne viral infections) represent a category of viral diseases primarily transmitted to both humans and other animals through the bites of infected arthropods like mosquitoes, ticks, and sandflies [1]. These viruses exist within intricate cycles involving both arthropod vectors and vertebrate hosts [2]. Arboviral infections can provoke a broad spectrum of clinical symptoms, ranging from mild febrile illnesses to severe, potentially life-threatening conditions [3]. Arboviruses are transferred when an infected arthropod vector feeds on a susceptible host. The virus multiplies within the arthropod's body and subsequently enters the host's bloodstream when the feeding process happens. The infected host can exhibit symptoms and act as a source of infection for other vectors that feed on them [4].

The primary vectors responsible for arboviral transmission encompass mosquitoes, ticks, sandflies and midges [5]. Distinct arboviruses are associated with specific vector species. For instance, *Aedes* mosquitoes are recognized as transmitters of viruses such as dengue (DENV), Zika (ZIKV) and chikungunya (CHIKV), whereas *Culex* mosquitoes are vectors for West Nile virus (WNV) and Japanese encephalitis virus [6]. The distribution of arboviral infections is often influenced by the geographical range of these vector species [7]. Regions characterized by suitable climatic conditions and the presence of competent vectors are at a higher risk of experiencing outbreaks of these infections [8].

Symptoms of arboviral infections can vary widely but frequently include fever, headache, joint and muscle pain, rash and fatigue [9]. In more severe cases, these infections can lead to neurological complications, hemorrhagic fever, organ failure, and even death [10].

Global burden of arboviral infections

the global burden of arboviral infections is substantial, with millions of cases reported annually [11]. Dengue fever alone affects over 100 countries, causing an estimated 390 million infections each year [12]. Similarly, ZIKV, CHIKV and WNV also contribute to this burden, affecting various regions [11]. The DENV infection places a significant global burden, with approximately 3.9 billion people across more than 120 countries at risk of contracting dengue [13]. Annually, there are about 100 million symptomatic cases, with approximately 500,000 severe cases requiring hospitalization [14]. Compared to other arboviral diseases such as dengue, the global burden of ZIKV infection is relatively lower [15].

However, it gained significant attention due to its association with birth defects, especially microcephaly, in babies born to infected mothers [16]. Notably, Zika outbreaks occurred in various regions, particularly in the Americas, from 2015 to 2016 [17]. Determining the exact number of ZIKV infections is challenging because many cases are asymptomatic or present with mild symptoms [18]. Nevertheless, during the outbreaks, thousands of cases were reported, and ZIKV transmission remains a concern, especially for pregnant women and their unborn children [19]. Since the early 2000s, multiple chikungunya outbreaks have been reported, particularly in regions with favorable mosquito habitats [20]. These outbreaks have resulted in significant morbidity, affecting both local populations and travelers [21]. However, quantifying the exact number of cases is challenging due to underreporting and misdiagnosis. WNV has been known to cause neurological conditions like encephalitis and meningitis since its discovery in the 1930s [22]. Most WNV infections, however, are asymptomatic or result in mild flu-like symptoms. The virus has been found in various bird species and can spread to humans through mosquito vectors [23]. Although the majority of WNV infections are mild, severe cases can lead to significant morbidity and mortality, particularly among older adults and individuals with weakened immune systems [23]. Presently, the global expansion of the WNV to colder regions is attributed to climate change [24]. Outbreaks of WNV infection, particularly linked to significant bird migration routes, have been documented in various countries, including Russia, the United States, Greece, Romania, Canada and others [24]. A typical instance can be found in the enduring endemic region located in southern Russia, specifically in the Volgograd region. This area continues to grapple with the impact of the WNV, exhibiting the highest recorded number of cases in the country [25].

These infections can result in severe illness, long-term health complications and even death [26]. Additionally, the economic impact is significant due to healthcare costs, lost productivity and resources dedicated to control measures [27].

Potential diagnostics for arboviral infections

Lab On A Chip (LOC)

Devices known as «lab on a chip» (LOC) handle all stages of the process, starting from sample purification and continuing through detection and result interpretation. The chemicals required for sample testing are of-

ten pre-loaded onto the instrument or contained in easily insertable cartridges on the platform, and these systems typically make use of microfluidics [28].

LOC devices have found utility in diagnosing various arboviral diseases. Velders et al. (2018) developed an affordable, battery-operated device for on-site ZIKV detection [29]. Sharma et al. (2020) engineered a microfluidic platform employing magnetic beads and LAMP to detect ZIKV in approximately 40 minutes [30]. Song et al. (2016) devised a simple disposable microfluidics cassette that can detect ZIKV in saliva samples in under 40 minutes [31]. Lastly, Ganguli et al. (2017) designed a microfluidics card combined with LAMP for the detection of ZIKV, DENV and CHIKV in whole blood samples. This system uses dried chemicals and offers a smartphone read-out [32]. Consequently, LOC devices are well-suited for field testing, point-of-care applications and the diagnosis of arboviruses in resource-limited settings.

Lab On A Disc (LOAD)

Similar to LOC (Lab-on-a-Chip) equipment, LOAD (Lab-on-a-Disc) devices perform various tasks including sample preparation, amplification, and result reading. LOAD relies on centrifugal forces, often coupled with microfluidics, as described by Wang et al. in 2021, and utilizes specific detecting agents, setting it apart from other techniques [33]. An example of a commercially available LOAD system is Diasorin's LIASON®MDX, which has been utilized for the identification of pathogens such as DENV, SARS-CoV-2, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) and *Clostridium difficile*, among others, as reported by Diasorin in Cyprus, CA, USA [34]. Furthermore, an INAAT-based LOAD system has been developed as a portable, closed, computer-controlled solution for detecting highly pathogenic avian influenza virus. This system consists of a low-cost centrifugal microfluidic cartridge and a compact, portable processing unit [34]. Another noteworthy development is the LOAD system designed by Strohmeier et al. (2015). This system, aimed at identifying the Rift Valley fever and yellow fever viruses, comprises a low-cost centrifugal microfluidic cartridge paired with a small, portable processing unit [35]. In recent times, Hin et al. (2021) introduced the FeverDisc, a fully integrated LOAD system utilizing LAMP technology. It can detect a wide range of pathogens, including *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *Salmonella enterica Typhi*, *S. enterica Paratyphi A*, *Streptococcus pneumoniae*, CHIKV, DENV 1–4 and ZIKV. Users must manually add the sample into the cartridge, a process that takes approximately 5 minutes, and the results are generated within about 2 hours using lyophilized amplification reagents. Notably, this system eliminates the need for cold chain logistics, and although its price remains undisclosed, it is expected to be more cost-effective than existing methods [36].

Microfluidic Paper-Based Analytical Devices (μPADS)

The initial approach introduced in 2007 involves creating patterns of millimeter-sized channels on paper [37]. This method is both simple and cost-effective. Microfluidic

Paper Analytical Devices (μPADs) typically consist of a combination of hydrophilic and hydrophobic microstructures deposited on paper. These structures enable the storage of reagents and the manipulation of samples within the μPAD, including sorting, mixing, and detection. These features make μPADs especially valuable for field testing and other Point-of-Care (POC) applications [28]. μPADs present an excellent alternative to conventional techniques for several reasons. They do not require a power source, are economical to produce and are easy to transport. Notably, they have been employed in the detection of ZIKV and CHIKV using NS1 protein-based μPADs, as well as CHIKV detection in less than 10 minutes using a laser-cut glass fiber μPAD [38]. Furthermore, wax barriers have been proposed to partition individual chambers within μPAD devices for use in a SARS-CoV-2 detection system linked to Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) amplification. These chambers include a sample zone, buffer zone, LAMP master mix zone, mixing zone and a sensor zone [39]. These cost-effective and straightforward methods can be applied to Point-of-Care settings to detect arboviral infections and other diseases.

Lateral Flow Devices

Since they have been utilized in POC applications for so long, lateral flow devices (LFDs) are perhaps the most popular platforms for the creation of such assays. Their wide use in POC development is a direct result of their affordability, usability, speedy results and straightforward interpretation. Heart illness, monitoring food toxins, food poisoning, bacterial infection, viral infection and many other conditions are examples of applications for LFDs [40–44].

Despite the fact that LFDs have been used widely for a long time, they typically lack the sensitivity and specificity of molecular techniques like RT-PCR and INAAT. Lateral flow detection has been used for the detection of various viral pathogens such as influenza virus, Japanese encephalitis virus, ZIKV, SARS-CoV-2, monkeypox virus, African swine fever virus and Heartland virus, LFDs have been coupled with LAMP and RPA amplification [40, 45–47].

CRISPR-Cas 12/13

Detection of pathogens through CRISPR-Cas technology relies on the inherent properties of CRISPR proteins. Bacteria employ a group of proteins called clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPRs) to execute an immune response, eliminating foreign DNA through sequence-specific RNA molecules known as crRNA [48]. Thanks to its intrinsic precision, the CRISPR-Cas9 system has found extensive utility in biology, both for genome editing and the identification of DNA and RNA molecules. This technique hinges on two catalytic domains, RuvC and HNH, which induce targeted cleavage at locations matching the guide RNA [49]. In contrast, the CRISPR-Cas12 system, unlike its Cas9 counterparts, employs a single catalytic domain, RuvC, to induce double-stranded DNA breaks, guided by crRNA. In order to trigger these breaks, Cas12a enzymes identify a T-rich protospacer adjacent motif (PAM) [50]. In this process, single-stranded DNA or RNA reporter mol-

ecules, potentially labeled with biotin or fluorescent tags, are introduced to generate a readable signal [48]. These assays, which include techniques like LAMP, RPA, HDA and SDA, have been integrated with isothermal nucleic acid amplification tests (INAAT) to produce cost-effective, field-deployable assays suitable for point-of-care (POC) applications. Notably, the CRISPR-Cas-12/13 systems have successfully detected various significant arboviruses, such as DENV, WNV, ZIKV, Japanese encephalitis virus, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and severe fever with thrombocytopenia syndrome virus to date [51–54].

Quartz crystal microbalance (QCM)

QCM is a label-free, very mass-sensitive device that uses the piezoelectric effect to detect binding events between minute amounts of medically relevant analytes and receptors on its surface [55]. Better sensitivity, usability, interaction with small analytical instruments, and economics are some of the benefits of QCM over other transducer types claimed [55]. In one study, a QCM-based immunochip was created to detect dengue viral antigens [56]. A piezoelectric transducer was coated with two distinct monoclonal antibodies that were utilized to identify DENV antigens in buffer [57]. The antibodies were directed against the glycoprotein-E and NS1 proteins, respectively [57]. The sensitivity was increased by multi-antibody coating, which enabled the collection of multiple antigens. Sensitivity was increased much more by the addition of a protein A layer that helped immobilized antibodies find their orientation [58]. Five DENV serotype 2 (DENV-2) positive and ten DENV serotype 1 negative sera were evaluated along with spiking samples, clinical specimens, and optimally pretreated samples. The developed immunochips could differentiate samples that were DENV-2 positive from samples that were DENV-negative [58]. The NS1 antigen ELISA had similar sensitivity. The immunosensors that are described in these two publications are distinguished by modest technical requirements for the test site, simple result interpretation and quick availability of results. Dilution or other pretreatments are frequently not necessary for the examination of samples [58]. The assay's shelf life may be increased by substituting these artificial binding sites for monoclonal antibodies, and the assay's specificity may be more precisely controlled [58]. This DNA-QCM approach is label-free and doesn't need expensive equipment, but it has similar sensitivity and specificity to fluorescent real-time PCR. Although QCM chips have been used successfully in protein tests, their usage with clinical samples may be constrained by interference from serum proteins, intricate interactions between interfacial parameters, and environmental factors [58]. Therefore, future work with this technology will focus on making more improvements that address the robustness issue.

Nano-Technology

Recently, progress has been made in the diagnosis of arboviruses using nanostructures, including carbon nanotubes, metal nanoparticles, liposomes, and others, for the

creation of biosensors [59]. Researchers have become interested in this technology since it may allow for quick and affordable detection outside of the lab as well as increased amplification and sensitivity. Eivazzadeh-Keihan et al. (2019) states that the use of nanobiosensors enables us to considerably optimize the amount of samples used, the analysis duration, the detection limit, and the potential detection of analytes in samples unusable by conventional methods. In order to aid in the quick identification of critical mosquito-borne diseases like dengue, chikungunya, zika and yellow fever, the development of new diagnostic procedures using nanotechnology has received considerable attention [60]. To diagnose arboviruses, for instance, metallic nanoparticles linked to electrochemical biosensors have been produced [61]. Metallic nanoparticles (MNP) are tiny metal particles, such as zinc, iron, gold and silver, that are created at the nanoscale. Due to their distinctive magnetic and mechanical properties, as well as unique technological traits like melting point and surface, as well as pharmaceutical applications and biological properties of MNP, these materials have begun to stand out with the development of. MNP is therefore a promising approach for developing improved diagnostic tools and nanomedicines [61]. For instance, Simao et al (2020) showed how metallic nanoparticles connected to electrochemical biosensors could be used as arbovirus diagnostic tools. In serological samples from infected patients, the new approach demonstrated good viability and sensitivity when interacting with viral glycoproteins [62].

Potential biomarkers for arboviral infections

Despite numerous procedures or platforms that have been developed for early detection of arboviruses, they remain suboptimal and the gold standard remain isolation and identification of viral particles but it can be time consuming, so biomarkers for diagnosis still play significant roles in arboviral infections [63, 64]. Most times disease progression is characterized by engagement of host defense pathways which include inflammation, angiogenesis, coagulation and endothelial activation [63, 64]. Biomarkers from this immunopathological pathways can be used in combination with clinical laboratory test for early detection of pathogens.

Inflammatory Cytokines

Most arboviral infections are immune-mediated and induces cytokine storm which contributes to the pathogenesis of the viral infections. Cytokines could be activated by virus infected cells or other cells of the immune systems such as the mast cells or T cells [65]. These cytokines play a crucial role in modulating the immune response during DENV infection [65]. A study conducted by Zhao et al. (2021) demonstrated that elevated levels of IL-6, IL-10 and TNF- α are associated with severe dengue cases, indicating their potential as predictive biomarkers for disease severity. Furthermore, a research conducted by Puc et al. (2021) highlighted the role of IL-10 in distinguishing dengue from other febrile illnesses, emphasizing its potential diagnostic

value. Notably, a comprehensive meta-analysis by Soo et al. (2017) consolidated evidence from multiple studies and supported the significance of IL-8, IL-10 and IL-18 in predicting severe dengue outcomes. A meta-analysis by Tran et al. (2021) also indicated the significance of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 and IL-17 in the pathogenesis of developing a severe reaction in dengue fever. Collectively, these recent studies underscore the value of inflammatory cytokines as promising biomarkers for both diagnosing dengue infection and predicting its severity, offering a more precise approach to patient management and disease surveillance.

Recent studies have shed significant light on the role of inflammatory cytokines as potential biomarkers for ZIKV infection. These studies have collectively highlighted the intricate relationship between the virus and the host immune response. A study Chang et al. (2020) found a distinct pattern of cytokine expression in response to ZIKV infection, with elevated levels of interferons (IFNs), interleukins (ILs), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). This cytokine profile, particularly increased levels of IFN- β and IL-10, correlated with disease severity [71, 72]. Another study by Vinhaes et al. (2020) identified a strong correlation between IL-6 and IL-10 levels and fetal microcephaly in ZIKV-infected pregnant women, underscoring the potential of these cytokines as a predictive biomarker for adverse outcomes. Moreover, research by infection Camacho-Zavala et al. (2021) and Naveca et al. (2018) demonstrated the significance of chemokines such as CXCL10 as crucial mediators of immune responses during ZIKV infection. These chemokines were found to be upregulated in the serum of pregnant women and fetal brain cells, suggesting their role in microcephaly associated with the viral infection [76]. The high levels of these pro-inflammatory biomarkers increase the permeability of the blood-brain barrier and may facilitate the transmission of the virus from the circulation to the central nervous system during virus clearance [77]. Furthermore, a study by Zuñiga et al. (2020) focused unique immune signature of serum cytokine and chemokine dynamics in patients with ZIKV infection. They noted a pattern of cytokine expression, with acute stages infection marked by IL-9, IL-17A and CXCL10, while the recovery stages showed a shift towards elevated serum levels of CCL4 and CCL5.

In West Nile infection, Benzarti et al. (2023) in a study outlining the roles of interleukins, chemokines and Tumor Necrosis Factor Superfamily ligands in the pathogenesis of WNV infection. It was reported that WNV induces the release of at least 22 ILs in mammalian hosts, but only IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-22 and IL-23 has been directly investigated in previous studies [79]. Chemokines such as CCL2, CCL7 and CXCL10 were also correlated with disease severity as a result of the expression of chemokine receptors including Ccr2, Ccr5, Ccr7, Cxcr2, Cxcr3, Cxcr4 and Cx3cr1 in WNV-infected models. Upregulation of TNF- α was also linked to cases of WNV infection in humans [79]. These observations demonstrate strong association with

progression of the infection, suggest that monitoring the levels of these cytokines could serve as indicators of disease severity and aid in early intervention. A recent case report by Leis et al. (2020) reported the role of interferon-gamma (IFN- γ) in WNV infection. The study indicated that elevated levels of IFN- γ were present in patients with WNV infection, and its persistence was associated with prolonged disease duration due to lingering symptoms to WNV infection. This emphasizes the potential of IFN- γ as a prognostic biomarker for disease progression. Unsurprisingly elevated levels of TNF- α , IL-2, IL-13 were reported along with IFN- γ , several months after onset of symptoms [80]. This evidently supports coincidental role of the inflammatory cells in the development protracted or delayed symptoms of the infection [80]. Elevated levels of cytokines such as IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10, and IFN- γ have been correlated with disease severity, neurological complications, and disease progression. Monitoring these cytokines could potentially aid in timely diagnosis, risk assessment, and management strategies for WNV infections.

In recent studies, there is growing evidence highlighting the potential of inflammatory cytokines as valuable biomarkers for Chikungunya infection. A study conducted by Ninla-aesong et al. (2019) found that elevated levels of pro-inflammatory cytokines such as interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), MMP-1 and MMP-3 levels in patients with persistent arthralgia in comparison to healthy controls and a significant increase in TNF- α , MMP-1 and MMP-3 levels in patients with persistent arthralgia in comparison to patients who had fully recovered. This suggests that monitoring these cytokines could serve as an indicator of disease progression. Additionally, a study by [82] revealed that Chikungunya virus infection triggers elevated levels of IL-18 and IL-18BP levels chikungunya infection. Both IL-18 and IL-18BP was induced following CHIKV infection. IL-18BP was increased to regulate the activity of IL-18. TNF- α , MCP-1, IL-4, IL-6, and IL-10 levels have been reported to be maximal in the symptomatic phase, and these maximal levels were maintained in the recovery phase. An association between these cytokine levels and disease severity were reported in recent studies [83, 84]. Furthermore, a study by Sharma et al. (2021) demonstrated that the levels of IL-8, a chemokine involved in recruiting immune cells to the site of infection, were significantly elevated in patients with acute Chikungunya infection. This finding suggests that IL-8 could potentially serve as a diagnostic marker for early detection of the disease. Collectively, these studies underscore the potential of inflammatory cytokines as biomarkers for Chikungunya infection. Monitoring the levels of specific cytokines such as IL-6, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-18, and IL-8 could provide valuable insights into disease severity, progression, and early diagnosis. However, further research is warranted to validate the clinical utility of these cytokines as biomarkers and to establish standardized protocols for their measurement in clinical settings.

Endothelial Activation Products

Recent studies have shed light on the significance of endothelial activation products such as sVCAM-1, sICAM-1, and Ang-2, as potential biomarkers for early diagnosis and prognosis of arboviral infections, offering valuable insights for improving clinical management strategies.

Elevated levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), both endothelial activation products, have been associated with severe dengue [86–88]. Nolitriani et al. (2021) demonstrated that endothelial cell activation contributes to vascular leakage in dengue. Furthermore, a 2019 study by Mapalagamage et al. (2020) highlighted the potential of serum angiopoietin-2 (Ang-2), another marker of endothelial activation, as a predictor of severe dengue. Mariko et al. (2019) also used Angiopoietin-2 levels to differentiate between dengue hemorrhagic fever patients with or without shock. Elevated von Willebrand factor levels have also been considered as a biomarker for dengue [92].

Endothelial activation is a key component of the pathogenesis of ZIKV, as the virus is known to directly infect endothelial cells [93]. A study conducted by Clé et al. (2020) found that ZIKV infection leads to an upregulation of various endothelial activation markers, including vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1). These molecules play critical roles in leukocyte adhesion and transmigration, which are essential processes in the immune response to viral infections. Clé et al. (2020) also found out the marked increase of E-selectin in his study, which also demonstrates the potentials of E-selectin as a promising biomarker for ZIKV infection. The study carried out by Fares-Gusmao et al. (2019) also demonstrates the E-selectin as a biomarker for ZIKV infection.

WNV infection have also linked with inducement and upregulation of endothelial activation products. Roe et al. (2014) findings demonstrated a significant elevation in ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in human endothelial cells and infected mice brain. This suggests that endothelial activation may play a pivotal role in the pathogenesis of WNV and that these biomarkers could serve as indicators of disease severity. Similar report was also made by Constant et al. (2023) in a study observing the differential effects of Usutu and West Nile viruses on neuroinflammation, immune cell recruitment and blood–brain barrier integrity

Recent studies on endothelial activation products as biomarkers for Chikungunya infection have provided valuable insights into the pathogenesis and diagnosis of this viral disease [98]. One notable study conducted by Wauquier et al. (2011) explored the role of soluble adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1 as indicators of endothelial activation during Chikungunya infection. The research demonstrated a significant increase in serum levels of these molecules in Chikungunya-infected individuals compared to healthy controls. Similar findings was also reported by Chirathaworn et al. (2022) in the study investigating IL-1Ra and sVCAM-1

in CHIKV infection. In addition, the involvement of von Willebrand factor (vWF) in Chikungunya pathogenesis was established by Marques et al. (2017). The case report highlighted the relationship between deep venous thrombosis and CHIKV infection and reported elevated vWF levels in the infected patient, emphasizing its potential as a biomarker for endothelial dysfunction.

Indicators of Tissue or Organ Damage

Elevated liver enzymes can be used as reliable indicators of liver damage in dengue patients [102]. This was observed in a retrospective study carried out by Swamy et al. (2021) correlating liver function in dengue patients with disease severity. The study observed that increased levels of serum glutamic-oxaloacetic transaminase and serum glutamic-pyruvic transaminase were associated with dengue hemorrhagic fever and severe dengue cases. Elevated serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were observed in another dengue study carried out by Goweda & Faisal (2020). Elevated levels of alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP) were also similarly reported in the study carried out by Sibia et al. (2023).

Additionally, cardiac biomarkers can also be reportedly utilized the diagnosis and management of dengue patients. Lee et al. (2022) and Teo et al. (2022) reported elevated levels of cardiac troponin and brain natriuretic peptide (BNP) respectively in individuals with severe dengue, indicating myocardial and cardiac stress. Kidney injury biomarkers have also been explored in several studies on severe dengue patients, carried out by Kosaraju et al. (2023), Koshy et al. (2021), Niroshini (2020). The studies identified elevated levels of serum creatinine and urinary albumin as potential indicators of kidney damage in severe dengue cases.

Fernandez et al. (2022) shed light on the significance of microRNAs (miRNAs) as potential biomarkers. They found that certain miRNAs, such as miR-146a and miR-155, were altered in ZIKV-infected individuals. These miRNAs are known to be involved in regulating immune responses and inflammation, suggesting their utility as indicators of tissue damage. Tabari et al. (2020) also reported the dysregulation of numerous miRNAs, including miR-4792, which were dysregulated at the intracellular level during ZIKV infection. These miRNAs are also involved in oxidative stress and neurodevelopmental processes. Recently, Bhagat et al. (2021) highlighted the importance of assessing markers of neuronal injury, such as glial fibrillary acidic protein (GFAP). Elevated levels of GFAP in cerebrospinal fluid (CSF) have been associated with ZIKV-induced neurologic complications, making them promising candidates for monitoring neural tissue damage.

He et al. (2009) highlighted the importance of monitoring serum levels of neuron-specific enolase (NSE) as a potential biomarker for neurological damage in WNV patients. Elevation of NSE in patients with severe neurological symptoms, suggesting its utility in assessing brain involvement. Studies linking cardiac troponin to

WNV associated cardiac damage have also been reported. Gao et al. (2022) and Lei et al. (2022) both reported elevated cardiac troponin in their studies on rare cases of WNV associated cardiac infections, indicating the virus's impact on cardiac tissues. Additionally, investigations into liver function biomarkers in studies such as Castaldo et al. (2020), Geerling et al. (2021) and Urošević et al. (2016) revealed that serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were significantly elevated in WNV infection with hepatic involvement. These liver enzymes could serve as early indicators of hepatic damage, prompting timely interventions. Furthermore, kidney injury molecule-1 (KIM-1) has been reported to facilitate cellular uptake of WNV, and can be used to assess renal damage in WNV-infected individuals [120].

Increased concentration of creatine kinase (CK) in CHIKV-infected individuals is one of the significant biomarkers for chikungunya infection. Studies carried out by Acosta-Reyes et al. (2023), Elfert et al. (2019), and Patwardhan et al. (2021) showed that CK levels were significantly higher in patients with chikungunya virus infection, suggesting muscle damage as a consequence of the infection. The potential of microRNAs (miRNAs) as biomarkers for chikungunya-induced organ damage have also been explored [124]. Parashar et al. (2018) and Selvamani et al. (2014) revealed that specific miRNAs, such as miR-155 and miR-146a, were upregulated in chikungunya patients indicating their involvement in the regulation of immune responses and tissue damage.

Conclusion

Arboviral infections continue to pose a significant global burden, with their impact increasing due to factors like climate change and urbanization. The development of effective diagnostics is crucial for timely detection and management of these infections. Emerging technologies, such as Lab On A Chip (LOC), Lab On A Disc (LOAD), Microfluidic Paper-Based Analytical Devices (μ PADS), Lateral Flow Devices, CRISPR-CAS 12/13, Quartz crystal microbalance (QCM) and Nano-Technology, offer promising avenues for rapid and accurate diagnosis. Furthermore, identifying suitable biomarkers, including inflammatory cytokines, antibodies, endothelial activation products and indicators of tissue or organ damage, can aid in assessing disease severity and monitoring patient response to treatment. Collaborative efforts between researchers, healthcare professionals and policymakers are essential to harness the potential of these diagnostics and biomarkers, ultimately mitigating the impact of arboviral infections on public health worldwide.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Raksakoon C., Potiwat R. Current arboviral threats and their potential vectors in Thailand. *Pathogens*. 2021; 10(1): 80. <https://doi.org/10.3390/pathogens10010080>
- Weaver S.C., Forrester N.L., Liu J., Vasilakis N. Population bottlenecks and founder effects: implications for mosquito-borne arboviral emergence. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 184–95. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00482-8>
- Wang W.H., Urbina A.N., Chang M.R., Assavalapsakul W., Lu P.L., Chen Y.H., et al. Dengue hemorrhagic fever - A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53(6): 963–78. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.007>
- Parija S.C. Arboviruses (arthropod-borne viruses) and rodent-borne viruses. In: *Textbook of Microbiology and Immunology*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2023: 825–46. https://doi.org/10.1007/978-981-19-3315-8_58
- Socha W., Kwasnik M., Larska M., Rola J., Rozek W. Vector-borne viral diseases as a current threat for human and animal health-one health perspective. *J. Clin. Med.* 2022; 11(11): 3026. <https://doi.org/10.3390/jcm11113026>
- Kain M.P., Skinner E.B., Athni T.S., Ramirez A.L., Mordecai E.A., van den Hurk A.F. Not all mosquitoes are created equal: A synthesis of vector competence experiments reinforces virus associations of Australian mosquitoes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16(10): e0010768. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010768>
- Gómez M., Martínez D., Muñoz M., Ramírez J.D. Aedes aegypti and Ae. albopictus microbiome/virome: new strategies for controlling arboviral transmission? *Parasit. Vectors.* 2022; 15(1): 287. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05401-9>
- Bruguera S., Fernández-Martínez B., Martínez-de la Puente J., Figuerola J., Porro T.M., Rius C., et al. Environmental drivers, climate change and emergent diseases transmitted by mosquitoes and their vectors in southern Europe: A systematic review. *Environ. Res.* 2020; 191: 110038. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110038>
- Hale G.L. Flaviviruses and the traveler: around the world and to your stage. a review of West Nile, yellow fever, dengue, and Zika Viruses for the practicing pathologist. *Mod. Pathol.* 2023; 36(6): 100188. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2023.100188>
- McEntire C.R.S., Song K.W., McInnis R.P., Rhee J.Y., Young M., Williams E., et al. Neurologic manifestations of the World Health Organization's list of pandemic and epidemic diseases. *Front. Neurol.* 2021; 12: 634827. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.634827>
- Puntasecca C.J., King C.H., LaBeaud A.D. Measuring the global burden of chikungunya and Zika viruses: A systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(3): e0009055. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009055>
- Loe M.W.C., Hao E., Chen M., Li C., Lee R.C.H., Zhu I.X.Y., et al. Betulinic acid exhibits antiviral effects against dengue virus infection. *Antiviral. Res.* 2020; 184: 104954. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104954>
- Nikookar S.H., Moosazadeh M., Fazeli-Dinan M., Zaim M., Sedaghat M.M., Enayati A. Knowledge, attitude, and practice of healthcare workers regarding dengue fever in Mazandaran Province, northern Iran. *Front. Public Health.* 2023; 11: 1129056. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1129056>
- Khan A.W., Noor T., Memon U.A.A., Shakil A. Carica papaya extract: a new leaf in treating dengue? *Int. J. Surg. Glob. Heal.* 2023; 6(4): e0188. <https://doi.org/10.1097/gh9.0000000000000188>
- Ushijima Y., Abe H., Nguema Ondo G., Bikangui R., Massinga Loembé M., Zadeh V.R., et al. Surveillance of the major pathogenic arboviruses of public health concern in Gabon, Central Africa: increased risk of West Nile virus and dengue virus infections. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 265. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05960-9>
- Bhat E.A., Ali T., Sajjad N., Kumar R., Bron P. Insights into the structure, functional perspective, and pathogenesis of ZIKV: an updated review. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 165: 115175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115175>
- Adams L.E., Martin S.W., Lindsey N.P., Lehman J.A., Rivera A., Kolsin J., et al. Epidemiology of dengue, chikungunya, and Zika virus disease in U.S. States and territories, 2017. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019; 101(4): 884–90. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0309>
- Auriti C., De Rose D.U., Santisi A., Martini L., Piersigilli F., Bersani I., et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021; 1867(10): 166198. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166198>
- Leontini E., Maloney S., Ramirez M., Mazariegos L.M., Juárez Chávez E., Kumar D., et al. Community perspectives on Zika virus disease prevention in Guatemala: A qualitative study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 102(5): 971–81. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0578>

20. Bonifay T., Le Turnier P., Epelboin Y., Carvalho L., De Thoisy B., Djossou F., et al. Review on main arboviruses circulating on French Guiana, an ultra-peripheral European region in South America. *Viruses*. 2023; 15(6): 1268. <https://doi.org/10.3390/v15061268>
21. Simon F., Caumes E., Jelinek T., Lopez-Velez R., Steffen R., Chen L.H. Chikungunya: risks for travellers. *J. Travel. Med.* 2023; 30(2): taad008. <https://doi.org/10.1093/jtm/taad008>
22. Fehér O.E., Fehérvári P., Tolnai C.H., Forgách P., Malik P., Jerzsele Á., et al. Epidemiology and clinical manifestation of West Nile virus infections of equines in Hungary, 2007–2020. *Viruses*. 2022; 14(11): 2551. <https://doi.org/10.3390/v14112551>
23. Pierson T.C., Diamond M.S. The continued threat of emerging flaviviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(6): 796–812. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0714-0>
24. Klingelhöfer D., Braun M., Kramer I.M., Reuss F., Müller R., Groneberg D.A., et al. A virus becomes a global concern: research activities on West-Nile virus. *Emerg. Microbes Infect.* 2023; 12(2): 2256424. <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2256424>
25. Shartova N., Mironova V., Zelikhina S., Korennoy F., Grishchenko M. Spatial patterns of West Nile virus distribution in the Volgograd region of Russia, a territory with long-existing foci. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16(1): e0010145. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010145>
26. Mbim E.N., Edet U.O., Okoroiwu H.U., Nwaokorie F.O., Edet A.E., Owolabi A., et al. Arbovirus and its potential to lead the next global pandemic from sub-Saharan Africa: What lessons have we learned from COVID-19? *Germes*. 2022; 12(4): 538–47. <https://doi.org/10.18683/germes.2022.1358>
27. Castilho de Arruda L.D., Giovanetti M., Fonseca V., Zardin M.C.S.U., Lichs G.G.C., Asato S., et al. Dengue fever surveillance in Mato Grosso do Sul: Insights from genomic analysis and implications for public health strategies. *Viruses*. 2023; 15(9): 1790. <https://doi.org/10.3390/v15091790>
28. Wang J., Jiang C., Jin J., Huang L., Yu W., Su B., et al. Ratiometric fluorescent lateral flow immunoassay for point-of-care testing of acute myocardial infarction. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021; 60(23): 13042–9. <https://doi.org/10.1002/anie.202103458>
29. Velders A.H., Schoen C., Saggiomo V. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) shield for Arduino DNA detection. *BMC Res. Notes*. 2018; 11(1): 93. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3197-9>
30. Sharma S., Kabir M.A., Asghar W. Lab-on-a-chip Zika detection with reverse transcription loop-mediated isothermal amplification-based assay for point-of-care settings. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020; 144(11): 1335–43. <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0667-OA>
31. Song J., Mauk M.G., Hackett B.A., Cherry S., Bau H.H., Liu C. Instrument-free point-of-care molecular detection of Zika virus. *Anal. Chem.* 2016; 88(14): 7289–94. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01632>
32. Ganguli A., Ornob A., Yu H., Damhorst G.L., Chen W., Sun F., et al. Hands-free smartphone-based diagnostics for simultaneous detection of Zika, Chikungunya, and Dengue at point-of-care. *Biomed. Microdevices*. 2017; 19(4): 73. <https://doi.org/10.1007/s10544-017-0209-9>
33. Wang C., Liu M., Wang Z., Li S., Deng Y., He N. Point-of-care diagnostics for infectious diseases: From methods to devices. *Nano Today*. 2021; 37: 101092. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101092>
34. Liu Q., Zhang X., Chen L., Yao Y., Ke S., Zhao W., et al. A sample-to-answer labdisc platform integrated novel membrane-resistance valves for detection of highly pathogenic avian influenza viruses. *Sensor. Actuat. B. Chem.* 2018; 270: 371–81. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.05.044>
35. Strohmeier O., Keil S., Kanat B., Patel P., Niedrig M., Weidmann M., et al. Automated nucleic acid extraction from whole blood, *B. subtilis*, *E. coli*, and Rift Valley fever virus on a centrifugal microfluidic LabDisk. *RSC Adv.* 2015; 5(41): 32144–50. <https://doi.org/10.1039/c5ra03399c>
36. Hin S., Lopez-Jimena B., Bakheit M., Klein V., Stack S., Fall C., et al. Fully automated point-of-care differential diagnosis of acute febrile illness. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(2): e0009177. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009177>
37. Martinez A.W., Phillips S.T., Butte M.J., Whitesides G.M. Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2007; 46(8): 1318–20. <https://doi.org/10.1002/anie.200603817>
38. Theillet G., Grard G., Galla M., Maise C., Enguehard M., Cresson M., et al. Detection of chikungunya virus-specific IgM on laser-cut paper-based device using pseudo-particles as capture antigen. *J. Med. Virol.* 2019; 91(6): 899–910. <https://doi.org/10.1002/jmv.25420>
39. Chowdury M.A., Khalid F. Application of microfluidic paper-based analytical device (μ PAD) to detect COVID-19 in energy deprived countries. *Int. J. Energy Res.* 2021; 45(12): 18275–80. <https://doi.org/10.1002/er.6958>
40. Wang Z., Yu W., Xie R., Yang S., Chen A. A strip of lateral flow gene assay using gold nanoparticles for point-of-care diagnosis of African swine fever virus in limited environment. *Anal. Bioanal. Chem.* 2021; 413(18): 4665–72. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03408-2>
41. Zheng S., Yang X., Zhang B., Cheng S., Han H., Jin Q., et al. Sensitive detection of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella typhimurium* in food samples using two-channel fluorescence lateral flow assay with liquid Si@quantum dot. *Food Chem.* 2021; 363: 130400. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130400>
42. Fogaça M.B.T., Bhunia A.K., Lopes-Luz L., de Almeida E.P.R.P., Vieira J.D.G., Bühner-Sékula S. Antibody- and nucleic acid-based lateral flow immunoassay for *Listeria monocytogenes* detection. *Anal. Bioanal. Chem.* 2021; 413(16): 4161–80. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03402-8>
43. Salvador M., Marqués-Fernández J.L., Bunge A., Martínez-García J.C., Turcu R., Peddis D., et al. Magnetic nanoclusters increase the sensitivity of lateral flow immunoassays for protein detection: application to pneumolysin as a biomarker for *Streptococcus pneumoniae*. *Nanomaterials (Basel)*. 2022; 12(12): 2044. <https://doi.org/10.3390/nano12122044>
44. Grant B.D., Anderson C.E., Alonzo L.F., Garing S.H., Williford J.R., Baughman T.A., et al. A SARS-CoV-2 coronavirus nucleocapsid protein antigen-detecting lateral flow assay. *PLoS One*. 2021; 16(11): e0258819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258819>
45. Ge Y., Wu B., Qi X., Zhao K., Guo X., Zhu Y., et al. Rapid and sensitive detection of novel avian-origin influenza A (H7N9) virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with a lateral-flow device. *PLoS One*. 2013; 8(8): e69941. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069941>
46. Mao L., Ying J., Selekon B., Gonofio E., Wang X., Nakoune E., et al. Development and characterization of recombinase-based isothermal amplification assays (RPA/RAA) for the rapid detection of monkeypox virus. *Viruses*. 2022; 14(10): 2112. <https://doi.org/10.3390/v14102112>
47. Shelite T.R., Bopp N.E., Moncayo A., Reynolds E.S., Thangamani S., Melby P.C., et al. Isothermal recombinase polymerase amplification-lateral flow point-of-care diagnostic test for Heartland virus. *Vector. Borne Zoonotic Dis.* 2021; 21(2): 110–5. <https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2670>
48. Xiong D., Dai W., Gong J., Li G., Liu N., Wu W., et al. Rapid detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-Cas12a. *PLoS Biol.* 2020; 18(12): e3000978. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000978>
49. Zhou W., Hu L., Ying L., Zhao Z., Chu P.K., Yu X.F. A CRISPR-Cas9-triggered strand displacement amplification method for ultrasensitive DNA detection. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 5012. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07324-5>
50. Chen J.S., Ma E., Harrington L.B., Da Costa M., Tian X., Palefsky J.M., et al. CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*. 2018; 360(6387): 436–9. <https://doi.org/10.1126/science.aar6245>
51. Mann J.G., Pitts R.J. PrimedSherlock: a tool for rapid design of highly specific CRISPR-Cas12 crRNAs. *BMC Bioinformatics*. 2022; 23(1): 428. <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04968-5>
52. Xu B., Gong P., Zhang Y., Wang Y., Tao D., Fu L., et al. A one-tube rapid visual CRISPR assay for the field detection of Japanese encephalitis virus. *Virus Res.* 2022; 319: 198869. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198869>
53. Li H., Bello A., Smith G., Kielich D.M.S., Strong J.E., Pickering B.S. Degenerate sequence-based CRISPR diagnostic for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16(3): e0010285. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010285>
54. Park B.J., Yoo J.R., Heo S.T., Kim M., Lee K.H., Song Y.J. A CRISPR-Cas12a-based diagnostic method for multiple genotypes of severe

- fever with thrombocytopenia syndrome virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16(8): e0010666. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010666>
55. Prakrankamanant P. Quartz crystal microbalance biosensors: prospects for point-of-care diagnostics. *J. Med. Assoc. Thai.* 2014; 97(Suppl. 4): S56–64.
 56. Narita F., Wang Z., Kurita H., Li Z., Shi Y., Jia Y., et al. A review of piezoelectric and magnetostrictive biosensor materials for detection of COVID-19 and other viruses. *Adv. Mater.* 2021; 33(1): e2005448. <https://doi.org/10.1002/adma.202005448>
 57. Hegde S.S., Bhat B.R. Dengue detection: Advances and challenges in diagnostic technology. *Biosens. Bioelectron. X.* 2022; 10: 100100. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2021.100100>
 58. Wu T.Z., Su C.C., Chen L.K., Yang H.H., Tai D.F., Peng K.C. Piezoelectric immunochip for the detection of dengue fever in viremia phase. *Biosens. Bioelectron.* 2005; 21(5): 689–95. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2004.12.019>
 59. Duarte J.L., Filippo L.D.D., Araujo V.H.S., Oliveira A.E.M.F.M., de Araújo J.T.C., Silva F.B.D.R., et al. Nanotechnology as a tool for detection and treatment of arbovirus infections. *Acta Trop.* 2021; 216: 105848. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105848>
 60. Eivazzadeh-Keihan R., Pashazadeh-Panahi P., Mahmoudi T., Chenab K.K., Baradaran B., Hashemzaei M., et al. Dengue virus: a review on advances in detection and trends – from conventional methods to novel biosensors. *Mikrochim. Acta.* 2019; 186(6): 329. <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3420-y>
 61. Khan N.T., Khan M.J. Metallic nanoparticles fabrication methods – a brief overview. *SunKrisst Nanotechnol. Nanosci. J.* 2020; 2: 1–6. <https://doi.org/10.46940/snnj.02.1002>
 62. Simão E.P., Silva D.B.S., Cordeiro M.T., Gil L.H.V., Andrade C.A.S., Oliveira M.D.L. Nanostructured impedimetric lectin-based biosensor for arboviruses detection. *Talanta.* 2020; 208: 120338. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120338>
 63. John D.V., Lin Y.S., Perng G.C. Biomarkers of severe dengue disease – a review. *J. Biomed. Sci.* 2015; 22: 83. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0191-6>
 64. Conroy A.L., Gélvez M., Hawkes M., Rajwans N., Liles W.C., Villar-Centeno L.A., et al. Host biomarkers distinguish dengue from leptospirosis in Colombia: a case-control study. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-35>
 65. Rathore A.P., Farouk F.S., St. John A.L. Risk factors and biomarkers of severe dengue. *Curr. Opin. Virol.* 2020; 43: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.06.008>
 66. Zhao L., Hong W., Qiu S., Wang J., Tan X., Zhang F. The relationship between level of cytokines and onset of severe dengue and their role as early warning signs. *Chinese J. Microbiol. Immunol.* 2021; 12(12): 778–83. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112309-20210421-00131>
 67. Puc I., Ho T.C., Yen K.L., Vats A., Tsai J.J., Chen P.L., et al. Cytokine signature of dengue patients at different severity of the disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(6): 2879. <https://doi.org/10.3390/ijms22062879>
 68. Soo K.M., Khalid B., Ching S.M., Tham C.L., Basir R., Chee H.Y. Meta-analysis of biomarkers for severe dengue infections. *PeerJ.* 2017; 5: e3589. <https://doi.org/10.7717/peerj.3589>
 69. Tran L., Radwan I., Minh L.H.N., Low S.K., Hashan M.R., Gomaa M.D., et al. Role of cytokines produced by T helper immune-modulators in dengue pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Trop.* 2021; 216: 105823. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105823>
 70. Chang Y., Jiang Y., Li C., Wang Q., Zhang F., Qin C.F., et al. Different gene networks are disturbed by Zika virus infection in a mouse microcephaly model. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2020; 18(6): 737–48. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2019.06.004>
 71. da Silva M.H.M., Moises R.N.C., Alves B.E.B., Pereira H.W.B., de Paiva A.A.P., Morais I.C., et al. Innate immune response in patients with acute Zika virus infection. *Med. Microbiol. Immunol.* 2019; 208(6): 703–14. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00588-8>
 72. Rabelo K., Gonçalves A.J.D.S., Souza L.J., Sales A.P., Lima S.M.B., Trindade G.F., et al. Zika virus infects human placental mast cells and the HMC-1 cell line, and triggers degranulation, cytokine release and ultrastructural changes. *Cells.* 2020; 9(4): 975. <https://doi.org/10.3390/cells9040975>
 73. Vinhaes C.L., Arriaga M.B., de Almeida B.L., Oliveira J.V., Santos C.S., Calcagno J.I., et al. Newborns with Zika virus-associated microcephaly exhibit marked systemic inflammatory imbalance. *J. Infect. Dis.* 2020; 222(4): 670–80. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa197>
 74. Camacho-Zavala E., Santacruz-Tinoco C., Muñoz E., Chacón-Salinas R., Salazar-Sanchez M.I., Grajales C., et al. Pregnant women infected with Zika virus show higher viral load and immunoregulatory cytokines profile with CXCL10 increase. *Viruses.* 2021; 13(1): 80. <https://doi.org/10.3390/v13010080>
 75. Naveca F.G., Pontes G.S., Chang A.Y., Silva G.A.V.D., Nascimento V.A.D., Monteiro D.C.D.S., et al. Analysis of the immunological biomarker profile during acute Zika virus infection reveals the overexpression of CXCL10, a chemokine linked to neuronal damage. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2018; 113(6): e170542. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170542>
 76. Adekola H.A., Ojo D.A., Balogun S.A., Dipeolu M.A. Serum proteogenomic investigation of C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) and Zika virus RNA in pregnant women of Nigerian tertiary teaching hospitals; 2022. Available at: <https://ssrn.com/abstract=4313703>
 77. Manickam C., Sugawara S., Reeves R.K. Friends or foes? The knowns and unknowns of natural killer cell biology in COVID-19 and other coronaviruses in July 2020. *PLoS Pathog.* 2020; 16(8): e1008820. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008820>
 78. Zuñiga J., Choreño-Parra J.A., Jiménez-Alvarez L., Cruz-Lagunas A., Márquez-García J.E., Ramírez-Martínez G., et al. A unique immune signature of serum cytokine and chemokine dynamics in patients with Zika virus infection from a tropical region in Southern Mexico. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 4–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.014>
 79. Benzarti E., Murray K.O., Ronca S.E. Interleukins, chemokines, and tumor necrosis factor superfamily ligands in the pathogenesis of West Nile virus infection. *Viruses.* 2023; 15(3): 806. <https://doi.org/10.3390/v15030806>
 80. Leis A.A., Grill M.F., Goodman B.P., Sadiq S.B., Sinclair D.J., Vig P.J.S., et al. Tumor necrosis factor-alpha signaling may contribute to chronic West Nile virus post-infectious proinflammatory state. *Front. Med. (Lausanne).* 2020; 7: 164. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00164>
 81. Ninla-Aesong P., Mitarnun W., Noipha K. Proinflammatory cytokines and chemokines as biomarkers of persistent arthralgia and severe disease after Chikungunya virus infection: A 5-year follow-up study in Southern Thailand. *Viral. Immunol.* 2019; 32(10): 442–52. <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0064>
 82. Chirathaworn C., Rianthavorn P., Wuttirattanakowit N., Poovorawan Y. Serum IL-18 and IL-18BP levels in patients with Chikungunya virus infection. *Viral. Immunol.* 2010; 23(1): 113–7. <https://doi.org/10.1089/vim.2009.0077>
 83. Venugopalan A., Ghorpade R.P., Chopra A. Cytokines in acute chikungunya. *PLoS One.* 2014; 9(10): e111305. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111305>
 84. Chirathaworn C., Chansaenroj J., Poovorawan Y. Cytokines and chemokines in Chikungunya virus infection: protection or induction of pathology. *Pathogens.* 2020; 9(6): 415. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060415>
 85. Sharma M., Chattopadhyaya D., Chakravarti A., Gill S., Yumnam H. Role of pro-inflammatory IL-8 and anti-inflammatory IL-10 cytokines in dengue severity. *J. Commun. Dis.* 2021; 53(2): 69–75. <https://doi.org/10.24321/0019.5138.202128>
 86. Liao B., Tang Y., Hu F., Zhou W., Yao X., Hong W., et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecules may correlate with the severity of dengue virus-1 infection in adults. *Emerg. Microbes. Infect.* 2015; 4(4): e24. <https://doi.org/10.1038/emi.2015.24>
 87. Tayal A., Kabra S.K., Lodha R. Management of dengue: an updated review. *Indian J. Pediatr.* 2023; 90(2): 168–77. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04394-8>
 88. Sivasubramanian S., Mohandas S., Gopalan V., Vimal Raj V., Govindan K., Varadarajan P., et al. The utility of inflammatory and endothelial factors in the prognosis of severe dengue. *Immunobiology.* 2022; 227(6): 152289. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152289>
 89. Nolitriani N., Mariko R., Mayetti M. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels and severity of dengue hemorrhagic fever in children. *Paediatr. Indones.* 2021; 61(6): 328–35. <https://doi.org/10.14238/pi61.6.2021.328-35>
 90. Mapalagamage M., Handunnetti S.M., Wickremasinghe A.R., Premawansa G., Thillainathan S., Fernando T., et al. High levels of serum angiotensin II and angiotensin II/1 ratio at the critical stage of dengue hemorrhagic fever in patients and association with clinical and biochemical parameters. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 58(4): e00436–19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00436-19>

91. Mariko R., Darwin E., Yanwirasti Y., Hadinegoro S.R. The difference of angiopoietin-2 levels between dengue hemorrhagic fever patients with shock and without shock. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019; 7(13): 2119–22. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.569>
92. Ferreira A.S., Baldoni N.R., Cardoso C.S., Oliveira C.D.L. Biomarkers of severity and chronification in chikungunya fever: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2021; 63: e16. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163016>
93. Kaur G., Pant P., Bhagat R., Seth P. Zika virus E protein modulates functions of human brain microvascular endothelial cells and astrocytes: implications on blood-brain barrier properties. *Front. Cell. Neurosci.* 2023; 17: 1173120. <https://doi.org/10.3389/fnecel.2023.1173120>
94. Clé M., Desmetz C., Barthelemy J., Martin M.F., Constant O., Maarifi G., et al. Zika virus infection promotes local inflammation, cell adhesion molecule upregulation, and leukocyte recruitment at the blood-brain barrier. *mBio.* 2020; 11(4): e01183–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.01183-20>
95. Fares-Gusmao R., Rocha B.C., Sippert E., Lanteri M.C., Áñez G., Rios M. Differential pattern of soluble immune markers in asymptomatic dengue, West Nile and Zika virus infections. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 17172. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53645-w>
96. Roe K., Orillo B., Verma S. West Nile virus-induced cell adhesion molecules on human brain microvascular endothelial cells regulate leukocyte adhesion and modulate permeability of the in vitro blood-brain barrier model. *PLoS One.* 2014; 9(7): e102598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102598>
97. Constant O., Maarifi G., Barthelemy J., Martin M.F., Tinto B., Savini G., et al. Differential effects of Usutu and West Nile viruses on neuroinflammation, immune cell recruitment and blood-brain barrier integrity. *Emerg. Microbes. Infect.* 2023; 12(1): 2156815. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2156815>
98. Tanabe I.S.B., Tanabe E.L.L., Santos E.C., Martins W.V., Araújo I.M.T.C., Cavalcante M.C.A., et al. Cellular and molecular immune response to chikungunya virus infection. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018; 8: 345. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00345>
99. Wauquier N., Becquart P., Nkoghe D., Padilla C., Ndjoyi-Mbiguino A., Leroy E.M. The acute phase of chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(1): 115–23. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiq006>
100. Chirathaworn C., Chansaenroj J., Chaisuriyong W., Lertmaharit S., Poovorawan Y. IL-1Ra and sVCAM-1 in chikungunya virus infection. *Acta Trop.* 2022; 233: 106548. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106548>
101. Marques M.A., Adami de Sá F.P., Lupi O., Brasil P., von Ristow A. Trombose venosa profunda e vírus chikungunya. *J. Vasc. Bras.* 2017; 16(1): 60–2. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.009616> (in Portuguese)
102. Kalluru P.K.R., Mamilla M., Valisekka S.S., Mandyam S., Calderon Martinez E., Posani S., et al. Aminotransferases in relation to the severity of dengue: a systematic review. *Cureus.* 2023; 15(5): e39436. <https://doi.org/10.7759/cureus.39436>
103. Swamy A.M., Mahesh P.Y., Rajashekar S.T. Liver function in dengue and its correlation with disease severity: a retrospective cross-sectional observational study in a tertiary care center in Coastal India. *Pan. Afr. Med. J.* 2021; 40: 261. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.40.261.29795>
104. Goweda R., Faisal A. A study of clinical features and laboratory profile of dengue fever in outpatient setting. *Malays. J. Public Health Med.* 2020; 20(2): 94–100. <https://doi.org/10.37268/mjphm/vol.20/no.2/art.422>
105. Sibia R.S., Sood A., Subedi A., Sharma A., Mittal A., Singh G., et al. Elevated serum PAR-1 levels as an emerging biomarker of inflammation to predict the dengue infection severity. *J. Med. Virol.* 2023; 95(1): e28152. <https://doi.org/10.1002/jmv.28152>
106. Lee I.K., Chen Y.H., Huang C.H., Hsu J.C., Chang Y.C., Kuo H.J., et al. A multicenter cohort study of severe dengue and critically ill influenza patients with elevated cardiac troponin-I: Difference clinical features and high mortality. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2022; 47: 102281. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102281>
107. Teo A., Chia P.Y., Ramireddi G.K., Khoo S.K.M., Yeo T.W. Clinical and prognostic relevance of sST2 in adults with dengue-associated cardiac impairment and severe dengue. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16(10): e0010864. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010864>
108. Koshy K.G., Suresh M.K., Suresh M.M., Koshy D.I. The incidence and clinical profile of dengue hemorrhagic fever among patients diagnosed with dengue fever in a tertiary care centre in south India. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2021; 9(4): 1050. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20211349>
109. Niroshini N.J. *To establish urine protein creatinine ratio as a predictor of disease severity in pediatric dengue fever:* Diss. Madurai; 2020.
110. Kosaraju A., Suresh S., Elumalai R., Matcha J., Manikantan S. #5688 Clinical Profile and Outcomes of Dengue-Induced Acute Kidney Injury (Daki): a Tertiary Centre Experience From South India. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2023; 38(Suppl. 1): gfad063c_5688. https://doi.org/10.1093/ndt/gfad063c_5688
111. Fernandez G.J., Ramirez-Mejia J.M., Urcuqui-Inchima S. Transcriptional and post-transcriptional mechanisms that regulate the genetic program in Zika virus-infected macrophages. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2022; 153: 106312. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2022.106312>
112. Tabari D., Scholl C., Steffens M., Weickhardt S., Elgner F., Bender D., et al. Impact of Zika virus infection on human neural stem Cell MicroRNA signatures. *Viruses.* 2020; 12(11): 1219. <https://doi.org/10.3390/v12111219>
113. Bhagat R., Kaur G., Seth P. Molecular mechanisms of zika virus pathogenesis: An update. *Indian J. Med. Res.* 2021; 154(3): 433–45. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_169_20
114. He X., Ren J., Xu F., Ferguson M.R., Li G. Localization of West Nile virus in monkey brain: double staining antigens immunohistochemically of neurons, neuroglia cells and West Nile Virus. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2009; 3(2): 156–61.
115. Gao A.R., Nichols L., Mannuru D. A rare case of West Nile virus-associated cardiomyopathy. *Cureus.* 2022; 14(8): e28473. <https://doi.org/10.7759/cureus.28473>
116. Lei K., Ji W., Bhaya B., Ahsan C. A rare case of cardiac recovery after acute myocarditis from West Nile virus infection: a review of the current literature. *Case Rep. Cardiol.* 2022; 2022: 8517728. <https://doi.org/10.1155/2022/8517728>
117. Geerling E., Stone E.T., Steffen T.L., Hassert M., Brien J.D., Pinto A.K. Obesity enhances disease severity in female mice following West Nile virus infection. *Front. Immunol.* 2021; 12: 739025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.739025>
118. Castaldo N., Graziano E., Peghin M., Gallo T., D'Agaro P., Sartor A., et al. Neuroinvasive West Nile infection with an unusual clinical presentation: a single-center case series. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2020; 5(3): 138. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5030138>
119. Urošević A., Dulović O., Milošević B., Maksić N., Popović N., Milošević I., et al. The importance of haematological and biochemical findings in patients with West Nile virus neuroinvasive disease. *J. Med. Biochem.* 2016; 35(4): 451–7. <https://doi.org/10.1515/jomb-2016-0022>
120. Jemielity S., Wang J.J., Chan Y.K., Ahmed A.A., Li W., Monahan S., et al. TIM-family proteins promote infection of multiple enveloped viruses through virion-associated phosphatidylserine. *PLoS Pathog.* 2013; 9(3): e1003232. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003232>
121. Acosta-Reyes J., Rico A., Bayona-Pacheco B., Navarro-Lechuga E., Muñoz F.L., Campo A., et al. High levels of cardiovascular biomarkers in fatal Chikungunya virus infection. *Acta Trop.* 2023; 237: 106705. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106705>
122. Elfert K.A., Abdelwahed M., Chi G. Chikungunya virus infection-related rhabdomyolysis: a case report. *Cureus.* 2019; 11(2): e4036. <https://doi.org/10.7759/cureus.4036>
123. Patwardhan A., Nalini A., Baishya P.P., Kulanthaivelu K., Krishnareddy H., Dutta D., et al. Case report: post-chikungunya-associated myeloneuropathy. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021; 105(4): 942–5. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1277>
124. Roy E., Byrareddy S.N., Reid S.P. Role of microRNAs in bone pathology during chikungunya virus infection. *Viruses.* 2020; 12(11): 1207. <https://doi.org/10.3390/v12111207>
125. Parashar D., Paingankar M.S., More A., Patil P., Amdekar S. Altered microRNA expression signature in chikungunya-infected mammalian fibroblast cells. *Virus Genes.* 2018; 54(4): 502–13. <https://doi.org/10.1007/s11262-018-1578-8>
126. Selvamani S.P., Mishra R., Singh S.K. Chikungunya virus exploits miR-146a to regulate NF-κB pathway in human synovial fibroblasts. *PLoS One.* 2014; 9(8): e103624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103624>

Information about the authors:

Hafeez A. Adekola ✉ – University lecturer, PhD, Medical Microbiology and Public Health, Olabisi Onabanjo University, Ago Iwoye, Nigeria. E-mail: haderinsayor@gmail.com, Adekola.hafeez@oouagoiwoye.edu.ng; <https://orcid.org/0000-0003-3132-3315>

Kareem A. Wahab – Graduate BSc (Hons) Microbiology, Olabisi Onabanjo University, Ago Iwoye, Nigeria. E-mail: wahabkareem273@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-9542-3817>

Omotayo E. Odunsi – Graduate BSc (Hons) Microbiology, Olabisi Onabanjo University, Ago Iwoye, Nigeria. E-mail: odunsiomotayo17@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2653-4401>

Tobiloba A. Abesin – Graduate BSc (Hons) Microbiology, Olabisi Onabanjo University, Ago Iwoye, Nigeria. E-mail: tobilobadeboss@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-2676-4700>

Oluwaseun A. Oyesanya – Graduate BSc (Hons) Microbiology, Olabisi Onabanjo University, Ago Iwoye, Nigeria. E-mail: Oluwaseunoyesanya2018@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1474-9679>

Contribution: Adekola H.A., Wahab K.A., Odunsi O.E., Abesin T.A., Oyesanya O.A. – collecting material and writing a review.

Received 26 November 2023

Accepted 20 January 2024

Published 28 February 2024

Информация об авторах

Hafeez A. Adekola ✉ – кандидат медицинских наук, лектор университета, Факультет микробиологии, Университет Олабиси Онабанджо, Аго-Ивойе, Нигерия. E-mail: haderinsayor@gmail.com, Adekola.hafeez@oouagoiwoye.edu.ng; <https://orcid.org/0000-0003-3132-3315>

Kareem A. Wahab – Выпускник бакалавриата (с отличием) по микробиологии, Факультет микробиологии, Университет Олабиси Онабанджо, Аго-Ивойе, Нигерия. E-mail: wahabkareem273@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-9542-3817>

Omotayo E. Odunsi – Выпускник бакалавриата (с отличием) по микробиологии, Факультет микробиологии, Университет Олабиси Онабанджо, Аго-Ивойе, Нигерия. E-mail: odunsiomotayo17@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-2653-4401>

Tobiloba A. Abesin – Выпускник бакалавриата (с отличием) по микробиологии, Факультет микробиологии, Университет Олабиси Онабанджо, Аго-Ивойе, Нигерия. E-mail: tobilobadeboss@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-2676-4700>

Oluwaseun A. Oyesanya – Выпускник бакалавриата (с отличием) по микробиологии, Факультет микробиологии, Университет Олабиси Онабанджо, Аго-Ивойе, Нигерия. E-mail: Oluwaseunoyesanya2018@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1474-9679>

Участие авторов: Adekola H.A., Wahab K.A., Odunsi O.E., Abesin T.A., Oyesanya O.A. – сбор материала и написание обзора.

Поступила 26.11.2023

Принята в печать 20.01.2024

Опубликована 28.02.2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211>

© БУРЦЕВА Е.И., КОЛОБУХИНА Л.В., ПАНОВА А.Д., МУКАШЕВА Е.А., КРАСНОСЛОБОДЦЕВ К.Г., КИРИЛЛОВА Е.С., БРЕСЛАВ Н.В., ТРУШАКОВА С.В., КОМАРОВА И.А., ФЕОДОРИТОВА Е.Л., МЕРКУЛОВА Л.Н., ХЛОПОВА И.Н., КРУЖКОВА И.С., ИГНАТЬЕВА А.В., КРЕПКАЯ А.С., КОМИССАРОВ А.Б., ПОЧТОВЫЙ А.А., КУСТОВА Д.Д., ГУЩИН В.А., ТЮРИН И.Н., САМКОВ А.А., АНТИПЯТ Н.А., 2024

Свойства вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России и странах мира в 2022–2023 гг. Эффективность вакцинопрофилактики

Бурцева Е.И.¹✉, Колобухина Л.В.¹, Панова А.Д.¹, Мукашева Е.А.¹, Краснослободцев К.Г.¹, Кириллова Е.С.¹, Бреслав Н.В.¹, Трушакова С.В.¹, Комарова И.А.², Феодоритова Е.Л.¹, Меркулова Л.Н.¹, Хлопова И.Н.¹, Кружкова И.С.¹, Игнатъева А.В.¹, Крепкая А.С.¹, Комиссаров А.Б.³, Почтовый А.А.¹, Кустова Д.Д.¹, Гущин В.А.¹, Тюрин И.Н.⁴, Самков А.А.⁴, Антипят Н.А.⁴

¹ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, г. Владивосток, Россия;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородиной» Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» Департамента здравоохранения города Москвы, 125310, г. Москва, Россия

Резюме

Основная цель настоящей работы заключалась в определении особенностей циркуляции разных вирусных респираторных патогенов в период эпидемического сезона 2022–2023 гг. на фоне продолжающейся эволюционной изменчивости вируса SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В статье использованы методы, применяемые в «традиционном» и «госпитальном» эпидемиологическом надзоре за ОРВИ.

Результаты и обсуждение. На фоне относительно низкой активности SARS-CoV-2 и его новых вариантов период с октября 2022 г. по сентябрь 2023 г. характеризовался ранней и высокой активностью вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (ноябрь–декабрь), на смену которому пришел вирус гриппа В (январь–март); активность вируса гриппа А(Н3N2) была крайне низкой. По антигенным свойствам популяции эпидемических штаммов были близкородственны вирусам, входившим в состав гриппозных вакцин и рекомендованных экспертами Всемирной организации здравоохранения для текущего сезона в странах Северного полушария. Подтверждена эффективность вакцинопрофилактики гриппа у привитых (75,0%). Все изученные штаммы вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В сохранили чувствительность к препаратам с антинейраминидазной активностью. Структура и долевое участие других возбудителей ОРВИ по сравнению с предыдущим сезоном несколько изменились: выявлена тенденция к росту активности HAdV и HMPV, практически равнозначная активность HRsV, HRV, HCoV и HBoV и снижение активности HPIV. При этом частота других возбудителей ОРВИ не достигла показателей предпандемического по COVID-19 периода. Дано обоснование актуализации состава гриппозных вакцин для стран Северного полушария в сезоне 2023–2024 гг.

Ключевые слова: эпидемический сезон 2022–2023 гг.; грипп; SARS-CoV-2; ОРВИ; антигенные свойства; генетические свойства; состав гриппозных вакцин для стран Северного (2023–2024 гг.) и Южного полушарий (2024 г.)

Для цитирования: Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Панова А.Д., Мукашева Е.А., Краснослободцев К.Г., Кириллова Е.С., Бреслав Н.В., Трушакова С.В., Комарова И.А., Феодоритова Е.Л., Меркулова Л.Н., Хлопова И.Н., Кружкова И.С., Игнатъева А.В., Крепкая А.С., Комиссаров А.Б., Почтовый А.А., Кустова Д.Д., Гущин В.А., Тюрин И.Н., Самков А.А., Антипят Н.А. Свойства вирусов гриппа, вызвавших эпидемические подъемы заболеваемости в России и странах мира в 2022–2023 гг. Эффективность вакцинопрофилактики. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 42–55. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211> EDN: <https://elibrary.ru/zqtfnx>

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения темы Государственного задания в период 2022–2024 гг. «Создание панели стандартных образцов (клинических, вирусных, бактериальных) для валидации и актуализации тест-систем, используемых в диагностике, прогнозировании течения заболевания и оценке эффективности лечения и профилактики SARS-CoV-2, гриппа и других ОРЗ».

Благодарности. За многолетнее сотрудничество в надзоре за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации авторы глубоко благодарны коллегам 10 опорных баз, представленных Территориальными управлениями и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора в Европейской части (Харламову М.В., г. Новгород Великий; Савельеву С.И., г. Липецк; Буланову М.В., г. Владимир; Карпову Н.Л., г. Ярославль; Рябининой Т.В., г. Пенза; Московской С.В., г. Чебоксары), на Урале (Верещагину Н.Н., г. Оренбург), в Сибири (Шихину А.В., г. Томск) и на Дальнем Востоке (Букликову А.В., г. Биробиджан; Романовой Л.Б., г. Владивосток).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» (Протокол № 8 от 28.12.2022).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211>

Properties of influenza viruses that caused epidemic increases in morbidity in Russia and countries of the world during 2022–2023. The effectiveness of vaccine prophylaxis

Elena I. Burtseva¹✉, Ludmila V. Kolobukhina¹, Anna D. Panova¹, Evgeniya A. Mukasheva¹, Kirill G. Krasnoslobodtsev¹, Elena S. Kirillova¹, Natalia V. Breslav¹, Svetlana V. Trushakova¹, Irina A. Komarova², Elena L. Feodoritova¹, Liliya N. Merkulova¹, Irina N. Khlopova¹, Irina S. Kruzhkova¹, Anna V. Ignatieva¹, Anastasia S. Krepkaia¹, Andrey B. Komissarov³, Andrei A. Pochtovyi¹, Daria D. Kustova¹, Vladimir A. Gushchin¹, Igor N. Tyurin⁴, Alexey A. Samkov⁴, Natalya A. Antipyat⁴

¹National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, 123098, Moscow, Russia;

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 690002, Primorsky Krai, Vladivostok, Russia;

³Research institute of influenza named after A.A. Smorodintsev of Ministry of Health, 197022, St. Petersburg, Russia;

⁴Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, 125367, Moscow, Russia

Abstract

The purpose of this work was to determine the characteristics of the circulation of various viral respiratory pathogens during the epidemic season 2022–2023 against the background of the ongoing evolutionary variability of SARS-CoV-2.

Materials and methods. The article uses methods used in «traditional» and «hospital» epidemiological surveillance of acute respiratory viral infections.

Results and discussion. The period from October 2022 to September 2023 was characterized by early and high activity of influenza A(H1N1)pdm09 virus, which was replaced by influenza B virus. The antigenic and genetic properties of strains were closely related to influenza vaccines viruses recommended by WHO experts for the current season. The effectiveness of influenza vaccines was confirmed (75.0%). All of the studied influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B epidemic strains retained sensitivity to drugs with antineuraminidase activity. The structure and share of other ARVI pathogens have changed somewhat compared to the previous season: There was a tendency to increase the activity of HAdV and HMPV; almost equivalent activity of HRsV, HRV, HCoV and HBoV; and a decrease in HPIV activity. At the same time, the frequency of other ARVI pathogens did not reach the indicators of the pre-pandemic COVID-19 period. The rationale for updating the composition of influenza vaccines for the countries of the Northern Hemisphere in the 2023–2024 season is given.

Keywords: *epidemic season 2021–2022; influenza; SARS-CoV-2; ARVI; co-infections; the composition of influenza vaccines for the countries of the Northern Hemisphere (2023–2024) and Southern Hemisphere (2024)*

For citation: Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Panova A.D., Mukasheva E.A., Krasnoslobodtsev K.G., Kirillova E.S., Breslav N.V., Trushakova S.V., Komarova I.A., Feodoritova E.L., Merkulova L.N., Khlopova I.N., Kruzhkova I.S., Ignatieva A.V., Krepkaia A.S., Komissarov A.B., Pochtovyi A.A., Kustova D.D., Gushchin V.A., Tyurin I.N., Samkov A.A., Antipyat N.A. Properties of influenza viruses that caused epidemic increases in morbidity in Russia and countries of the world during 2022–2023. The effectiveness of vaccine prophylaxis. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 42–55. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-211> EDN: <https://elibrary.ru/zqtfnx>

Funding. The study was conducted as part of the implementation of the topic of the State task in the period 2022–2024. Creation of a panel of reference samples (clinical, viral, bacterial) for validation and updating of test systems used in

the diagnosis, prognosis of the course of the disease and evaluation of the effectiveness of treatment and prevention of SARS-CoV-2, influenza and other acute respiratory infections.

Acknowledgement. For the long-term cooperation in the supervision of the circulation of influenza viruses in the Russian Federation the authors are deeply grateful to the colleagues of 10 reference bases represented by the Territorial Administrations and the Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor in the European part (Kharlamov M.V., Novgorod the Great; Savelyev S.I., Lipetsk; Bulanov M.V., Vladimir; Karpov N.L., Yaroslavl; Ryabinina T.V., Penza; Moskovskaya S.V., Cheboksary), in the Urals (Vereshchagin N.N., Orenburg), Siberia (Shikhin A.V., Tomsk) and the Far East (Buklikov A.V., Birobidzhan and Romanova L.B., Vladivostok).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The protocol of the study was approved by the Ethics Committee of the Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Health (Protocol No. 8 dated 12/28/2022).

Введение

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о начале пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, а 5 мая 2023 г. – о том, что этот вирус перестал представлять чрезвычайную угрозу в области здравоохранения для всех стран мира, однако наносимый им ущерб продолжает вызывать опасения [1]. Пандемия COVID-19 стала причиной серьезных социально-экономических последствий, затронула практически все сферы деятельности человека, включая трудовую, научно-образовательную, спортивную, политическую, культурную и др. В связи с введением карантинно-ограничительных мероприятий изменилась структура инфекционной заболеваемости, и прежде всего, интенсивность эпидемий гриппа, долевое участие других респираторных вирусных патогенов, вовлеченность возрастных групп, эффективность профилактики [1–6]. Многими исследователями было показано, что в период 2020–2022 гг. интенсивность эпидемических подъемов заболеваемости напрямую была связана с активностью SARS-CoV-2 и его новыми вариантами (в особенности вариантов Omicron), подавлением активности других респираторных вирусных патогенов вплоть до спорадических случаев (вирусы гриппа в сезоне 2020–2021 гг.), большим вовлечением в эпидпроцесс взрослого населения, высокими показателями госпитализации, тяжелых форм острых респираторных инфекций (ТОРИ), осложненный и летальности. Необходимо отметить также, что существующие рекомендации и правила по ежегодной актуализации штаммового состава гриппозных вакцин с применением традиционных технологий не были поддержаны в отношении вакцин против COVID-19 и требуют проведения дополнительных клинических исследований при смене штамма, что на сегодняшний день представляет определенную проблему в связи с низкой эффективностью вакцин на основе первого «Уханьского» варианта в отношении новых вариантов Omicron.

Эпидемический сезон 2022–2023 гг. – третий сезон с начала циркуляции SARS-CoV-2. Стало очевидным, что, несмотря на продолжающуюся эволюционную изменчивость нового коронавируса, он в определенной степени занял свою «нишу» в структуре циркулирующих острых респираторных вирусных заболеваний (ОРВИ), снизив свою вирулентность и патогенность,

приобретя статус «сезонного респираторного патогена». Каждый из «постковидных» эпидемических сезонов имел свои особенности, в связи с чем определенный интерес представляло оценить развитие эпидемии гриппа и частоту случаев других респираторных патогенов у пациентов с ОРВИ в сезоне 2022–2023 гг., что явилось **целью** настоящей работы.

Материалы и методы

Был выполнен сбор данных по заболеваемости и лабораторной диагностике возбудителей ОРВИ. В рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа и ОРВИ в РФ Центр экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в сотрудничестве с 10 опорными базами, представленными территориальными управлениями и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора в Европейской части (Новгород Великий, Липецк, Владимир, Ярославль, Пенза, Чебоксары), на Урале (Оренбург), в Сибири (Томск) и на Дальнем Востоке (Биробиджан и Владивосток), провел анализ показателей заболеваемости, госпитализации, этиологически связанной с возбудителями ОРВИ, в разных возрастных группах населения, а также результатов лабораторной диагностики. Наблюдения проводили с 40-й недели (октябрь) 2022 г. по 39-ю неделю (сентябрь) 2023 г.

Анализ заболеваемости гриппом и ОРВИ в разных возрастных группах, изоляция вирусов гриппа, постановка полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), реакции торможения гемагглютинации, оценка чувствительности к противогриппозным препаратам, а также статистическая обработка полученных результатов описаны ранее [5, 6]. В рамках традиционного надзора объем исследований с помощью лабораторных методов составил: на вирусы гриппа – 39 745 образцов, ОРВИ – 35 340 образцов и SARS-CoV-2 – 18 873 образцов; в рамках дозорного надзора (только Москва) – 719 образцов на все патогены.

Эффективность вакцинопрофилактики гриппа оценивали у госпитализированных пациентов с симптомами ОРВИ по анамнестическим данным (со слов пациента) согласно рекомендациям ВОЗ, используя тест-негативный подход (test-negative design approach) [7].

Полногеномная амплификация вирусов гриппа А и В была проведена по ранее описанной методике [8, 9]. Библиотека комплементарной ДНК была приготовлена с использованием набора SQK-LSK109 (Oxford Nanopore, Великобритания) с последующим секвенированием на приборе MinION (Oxford Nanopore, Великобритания). Биоинформационную обработку данных осуществляли с использованием пакетов программного обеспечения guppy ver.6.3.8, porechop ver.0.2.4, nanofilt ver.2.3.0, minimap2 ver.2.24, medaka ver.1.7.2 и bcftools ver.1.13, MEGA 7.0.26.

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы» (Протокол № 8 от 28.12.2022).

Результаты

В период с октября 2022 г. (40-я неделя) по сентябрь 2023 г. (39-я неделя) на сотрудничающих с ЦЭЭГ территориях превышения эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (72,6 на 10 тыс. населения) регистрировали в периоды 46–52 недель 2022 г. (за счет активности вируса гриппа А(H1N1)pdm09), 5–9 нед 2023 г. (роста активности вируса гриппа В), 37–39 нед 2023 г. (активности ОРВИ негриппозной этиологии). Максимальную заболеваемость по совокупному населению (среднее значение по данным 10 городов РФ) регистрировали на 50-й неделе 2022 г. (157,0 на 10 тыс.), в течение которой частота положительных проб на SARS-CoV-2 составила 7,3%, ОРВИ – 15,6% (ПЦР) и гриппа – 28,3%.

Необходимо отметить, что средний показатель заболеваемости ОРВИ был незначительно ниже по сравнению с показателем предыдущего сезона (71,6 на 10 тыс. населения), в то же время регистрировали его некоторый рост у детей 0–2 лет (среднее значение 294,4 с интервалом 9,2–475,2 и среднее – 246,8 (7,3–423,2) соответственно) и 3–6 лет (273,9 (10,5–425,4) и 223,4 (8,3–437,1) соответственно). Заболеваемость у школьников была сравнима с показателями предыдущего года (141,8 (9,4–218,3)); при этом отмечено его снижение у взрослых (43,6 (19,4–54,3) и 51,1 (35,3–77,8) соответственно).

Клинический диагноз «грипп» был выставлен 9531 пациенту, 2563 (27,0%) из которых были госпитализированы, в том числе в возрасте 0–2 года – 529 (20,0%), 3–6 лет – 417 (16,0%), 7–14 лет – 404 (15,8%) и 65 лет и старше – 1213 (47,3%). Поступила информация о 6 случаях гриппозной инфекции с летальными исходами: мужчина 18 лет, лабораторно подтвержден грипп А(H1N1)pdm09 (Пенза, декабрь 2022 г.); женщина 73 лет, диагноз выставлен по клинико-эпидемиологическим данным (Липецк, декабрь 2022 г.); мужчина 81 года и женщина 84 лет, диагноз выставлен по клинико-эпидемиологическим данным (Оренбург, декабрь 2022 г.); женщина 33 лет и женщина 81 года, лабораторно подтвержден грипп А(H1N1)pdm09 (Оренбург, январь 2023 г.).

Динамика частоты положительных находок на вирусы гриппа А и В, SARS-CoV-2 и ОРВИ (в том числе НPIV, HAdV, HRsV, HRV, HBoV, HMPV, HCoV) методом ОТ-ПЦР в период с октября 2022 г. по сентябрь 2023 г. представлена на **рис. 1**.

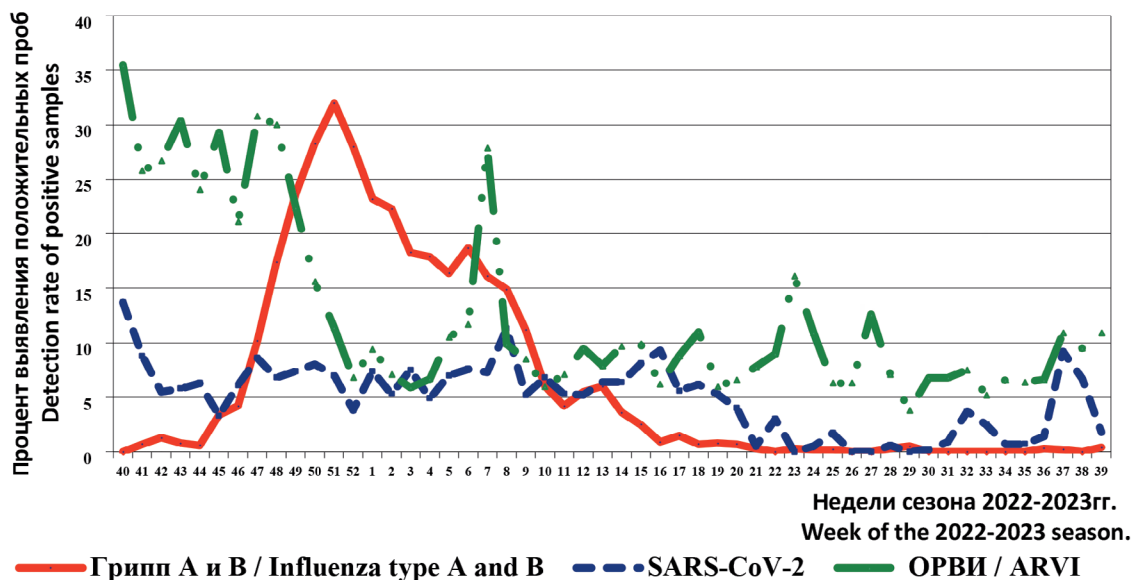


Рис. 1. Частота выявления положительных проб на грипп, SARS-CoV-2 и ОРВИ в период эпидемического сезона 2022–2023 гг. на отдельных территориях РФ.

Fig. 1. The frequency of positive samples for influenza, SARS-CoV-2 and ARVI during the epidemic season 2022–2023 in certain territories of the Russian Federation

Таблица 1. Результаты ПЦР-диагностики гриппа, SARS-CoV-2 и некоторых ОРВИ в период октября 2022 г. – сентября 2023 г. в ЦЭЭГ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и на сотрудничающих с ним территориях РФ

Table 1. The results of PCR diagnostics of influenza, SARS-CoV-2 and some acute respiratory infections in the period October 2022 – September 2023 at the National Research Centre of N.F. Gamaleya and in the territories of the Russian Federation cooperating the Center

Центры гигиены и эпидемиологии городов, областей, республик Centers of Hygiene and Epidemiology of cities, regions, republics	Число образцов, изученных на наличие респираторных патогенов методом ОТ-ПЦР The number of samples examined for the presence of respiratory pathogens by RT-PCR											
	грипп influenza viruses		ОРВИ, сезонные Acute respiratory infections, seasonal								SARS-CoV-2	
	число образцов number of samples	% «+»	число образцов number of samples	HPiV % «+»	HAAdV % «+»	HRsV % «+»	HRV % «+»	HCoV % «+»	HBoV % «+»	HMPV % «+»	число образцов number of samples	% «+»
ЦЭЭГ, Москва Center for Ecology and Epidemiology of Influenza, Moscow	1222	14,5	596	2,7	2,5	4,0	12,9	3,0	1,3	2,2	1224	8,5
Великий Новгород Veliky Novgorod	1728	7,7	1349			1,1						
Липецк Lipetsk	1214	5,5	1214	2,1	3,3	2,7	1,6	0,2	0,7	1,0	1214	
Владимир Vladimir	1481	17,3	971	2,4	6,3	6,5	15,9	3,6	2,3	3,4	972	
Ярославль Yaroslavl	3578	17,3	1683	1,0	1,3	6,6	12,7	2,3	1,1	3,6	2083	5,9
Пенза Penza	1875	10,1	1136	1,8	2,4	3,5	11,6	2,6	2,0	2,6	1136	5,0
Чебоксары Cheboksary	3448	20,1	3443	0,2	0,3	0,7		0,2		0,3	6121	9,0
Оренбург Orenburg	19 194	4,0	19 320	0,3	0,2	0,9	1,6	0,6	0,3	0,6		
Томск Tomsk	2062	13,8	2062	1,6	2,3	4,4	6,9	3,2	0,5	1,4	2062	9,5
Владивосток Vladivostok	2241	15,2	2241	0,8	1,9	1,5	4,0	0,8	0,5	0,6	2241	0,9
Биробиджан Birbidzhan	1702	16,6	1325	14,6	4,6	8,5	16	4,8	4,2	2,6	1820	6,3
Всего Total	39 745	9,6	35 340	1,2	1,0	2,0	3,8	1,1	0,6	1,0	18 873	6,2
% из числа положительных % of the positive samples				10,9	9,4	18,8	35,6	10,3	5,8	9,2		

Эпидемический сезон 2022–2023 гг. стартовал с относительно высоких показателей частоты положительных проб на ОРВИ негриппозной этиологии (40-я неделя 2022 г. – 35,5%). В то же время в этот период частота выявления положительных проб на SARS-CoV-2 была значительно ниже (13,7%), а вирусы гриппа не детектировали.

На фоне снижающейся активности патогенов ОРВИ негриппозной этиологии и относительно «стабильной» частоты выявления положительных проб на SARS-CoV-2 (до 8,6%) в период 40–52-й недель 2022 г. отмечен относительно ранний и резкий рост числа положительных проб на грипп, в основном подтипа A(H1N1)pdm09. Первые случаи гриппа A(H1N1)pdm09 были детектированы в октябре 2022 г. в городах Европейской части РФ (2-я неделя октября),

несколько позже – на Урале, в Сибири и на Дальнем Востоке (2-я половина ноября 2022 г.). В декабре все сотрудничающие с ЦЭЭГ города РФ регистрировали рост активности вируса гриппа A(H1N1)pdm09 (до 30,3% положительных проб) и спорадические случаи гриппа В (до 3,0%). Эти тенденции коррелировали с динамикой показателей заболеваемости ОРВИ, пиковые значения которой были отмечены в декабре 2022 г.

С началом 2023 г. активность вирусов гриппа стала снижаться, при этом показатели выявления положительных проб выше 10% регистрировали до начала марта 2023 г. Интересным, но закономерным является факт поочередной активности вирусов гриппа: на смену вирусу гриппа A(H1N1)pdm09 в январе 2023 г. пришел вирус гриппа В, при этом его наиболее высоко

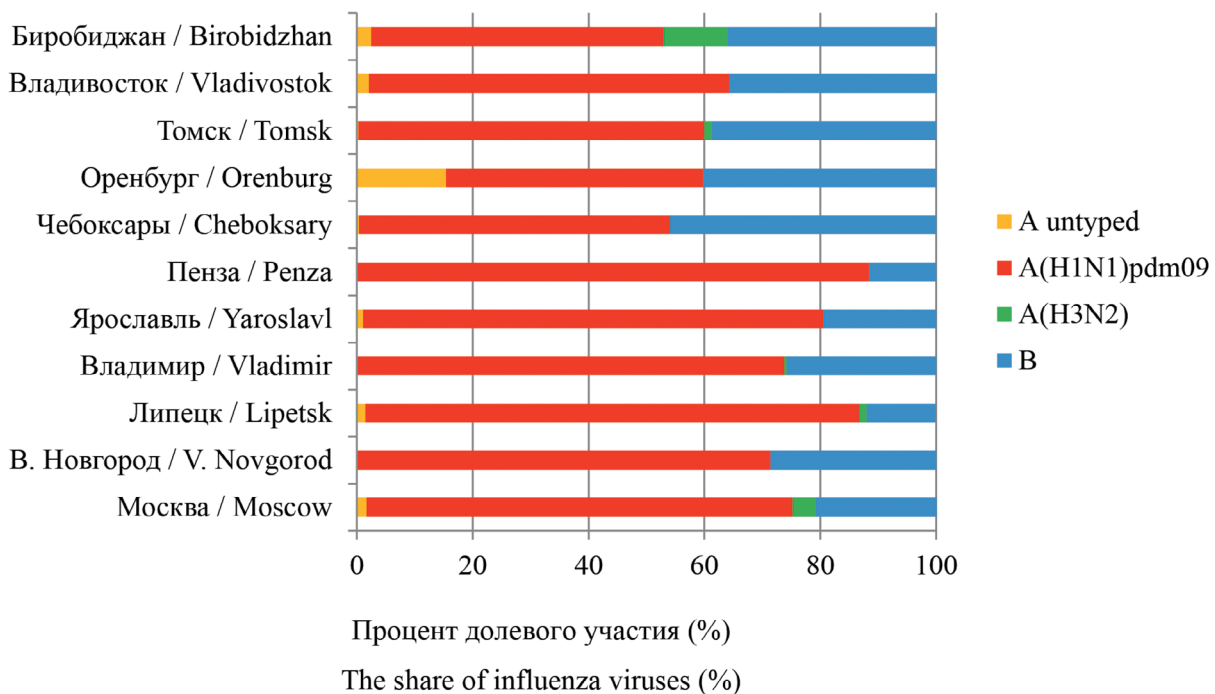


Рис. 2. Долевое участие вирусов гриппа в период эпидемического сезона 2022–2023 гг. в разных регионах РФ (по данным центров гигиены и эпидемиологии городов, областей, республик).

Fig. 2. The share of influenza viruses during the epidemic season 2022–2023 in different regions of the Russian Federation (according to the Centers of Hygiene and Epidemiology of cities, regions, republics).

кая частота в период одной недели была значительно ниже (14,3%). Последние случаи были детектированы в июне–июле 2023 г. в г. Москве и июне–июле, сентябре – в Оренбурге.

Вторая, менее высокая и краткосрочная волна роста активности возбудителей ОРВИ была отмечена во время 7-й недели 2023 г. с максимальной частотой выявления числа положительных проб (27,9%). В период этой недели в отличие от предыдущих и последующих была отмечена высокая частота положительных проб на HRsV (9,9%) и HRV (6,5%) в Оренбурге и Владивостоке.

С 20-й недели 2023 г. на фоне снижения активности вирусов гриппа и SARS-CoV-2 регистрировали относительно небольшой рост активности других патогенов ОРВИ (до 16,1% в начале мая 2023 г.). С середины сентября 2023 г. отмечали также рост числа положительных проб на SARS-CoV-2 (до 9,2%).

Частота положительных находок по результатам ПЦР в анализируемый период в целом за эпидемический сезон 2022–2023 гг. составила: грипп – 9,6% (из 39 746 обследованных), ОРВИ – 10,7% (из 35 340 обследованных) и SARS-CoV-2 – 6,2% (из 18 873 обследованных). При этом их активность различалась в разных городах РФ (табл. 1).

Наиболее высокая частота выявления положительных проб на грипп была отмечена в Чебоксарах, Владимире и Ярославле; сезонных ОРВИ – в Биробиджане, SARS-CoV-2 – в Москве, Чебоксарах и Томске. Тройку «лидеров» в структуре сезонных ОРВИ составили HRV (35,6%), HRsV (18,8%) и HPIV (10,9%).

В рамках дозорного надзора частота выявления положительных проб составила (из 719 обследованных): грипп – 18,0%, SARS-CoV-2 – 4,2% и ОРВИ – 22,3% (в том числе, HRsV – 4,7% и HRV – 5,9%).

Регионы России отличались также и по долевого участию типов/подтипов вируса гриппа (рис. 2). Представленные данные показывают, что вирус гриппа А доминировал в сезоне 2022–2023 гг. на всех территориях, сотрудничающих с ЦЭЭГ. В структуре вируса гриппа А большую активность проявил A(H1N1)pdm09, долевого участие которого составило 67%; вирус гриппа A(H3N2) детектировали в единичных случаях не на всех сотрудничающих территориях, и его долевого участие составило 3,4%. Штаммы вируса гриппа В выявляли в 1/3 (33,0%) случаев, при этом в отдельных городах (Чебоксары, Оренбург, Томск, Владивосток и Биробиджан) его активность была выше по сравнению с другими городами Европейской части РФ.

В рамках дозорного надзора долевого участие вируса гриппа A(H1N1)pdm09 составило 77,0%.

Результаты антигенной характеристики 150 штаммов определили родство 118 из них к вирусу гриппа A(H1N1)pdm09, 9 – к A(H3N2) и 23 – к вирусу гриппа типа В (табл. 2). Исследования проводили в отношении вирусов гриппа, вошедших в состав гриппозных вакцин в сезоне 2022–2023 гг. для стран Северного полушария [8].

Штаммы A(H1N1)pdm09 были выделены во всех лабораториях, проводивших изоляцию. Первый штамм был выделен от пациента, заболевшего 24.10.2022 (Москва), последний – 31.01.2023 (Москва). По дан-

Таблица 2. Антигенные свойства эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В, выделенных в эпидемическом сезоне 2022–2023 гг.

Table 2. Antigenic properties of epidemic strains of influenza A and B viruses isolated in the epidemic season 2022–2023

Тип/подтип вируса гриппа Type/subtype of the influenza virus	Штаммы вирусов гриппа, вошедшие в состав гриппозных вакцин в сезоне 2022–2023 гг. (отношение к гомологичному титру) Influenza virus strains included in influenza vaccines in the 2022–2023 season (relative to homologous titer)	Число штаммов, близкородственных эталонной сыворотке/число изученных The number of strains closely related to the reference serum/the number of studied	Общее число изученных штаммов The total number of strains studied
A(H1N1)pdm09	A/Виктория/2570/19 A/Victoria/2570/19 (1-1/2 : 1/4)	116 (98,0%)/ 2 (2,0%)	119
	Дрейф-вариант Drift variant (< 1/4)	0	
A(H3N2)	A/Дарвин/9/21 A/Darwin/9/21 (1-1/2 : 1/4)	3 (33,3%)/ 3 (33,3%)	9
	Дрейф-вариант Drift variant (< 1/4)	3 (33,3%)	
В	Линия Виктория-подобных Victoria-Like Line В/Австрия/135941/21(D3) (1-1/2) В/Austria/135941/21	6 (25,0%)/ 15 (65,0%)	23
	Линия Виктория-подобных Victoria-Like Line Дрейф-вариант Drift variant (< 1/4)	2 (9,0%)	
	Линия В/Ямагата-подобных Line В/Yamagata-like В/Пхукет/3073/13 В/Phuket/3073/13	0	

ным взаимодействия в РТГА со спектром диагностических сывороток, определено близкое родство всех 118 штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 референс-вирусу А/Виктория/2570/19 (вакцинный штамм в сезоне 2022–2023 гг.).

Штаммы А(H3N2) были выделены от спорадических случаев и не во всех сотрудничающих лабораториях. Первый штамм был выделен в Биробиджане от пациента, заболевшего 15.01.2023; последний – в Москве от пациента, заболевшего 20.09.2023. Три (33,3%) из 9 изученных штаммов взаимодействовали с сывороткой к вирусу А/Дарвин/9/21 (вакцинный) от 1/2 до полного гомологичного титра; 3 (33,3%) изоляты взаимодействовали до 1/4 гомологичного титра и 3 (33,3%) – до 1/8 гомологичного титра.

Из 23 выделенных штаммов вируса гриппа В (первый – в октябре 2022 г., Ярославль; последний – 17.03.2023, Москва) 6 (25,0%) были близкородственны эталону В/Австрия/135941/21 (вакцинный) и взаимодействовали с сывороткой к этому вирусу до полного гомологичного титра; 15 (65,0%) штаммов взаимодействовали до 1/4 гомологичного титра и 2 (9,0%) – до 1/8 гомологичного титра.

В рамках проведения мониторинга чувствительности популяции циркулирующих штаммов вируса гриппа были изучены свойства 72 эпидемических штаммов вирусов гриппа, в том числе 53 штамма

А(H1N1)pdm09, 2 – А(H3N2) и 17 – гриппа В, к препаратам с антинейраминидазной активностью. Штаммы были выделены в разных регионах РФ, и у всех из них обнаружена нормальная чувствительность к озельтамивиру и занамивиру; средняя концентрация препаратов (IC₅₀) составила 0,47 и 0,42 нМ соответственно для штаммов А(H1N1)pdm09; 0,3 и 0,6 нМ соответственно для штаммов вируса гриппа А(H3N2) и 39,25 и 6,12 нМ соответственно для штаммов вируса гриппа В.

Молекулярно-генетические исследования были проведены в отношении 52 эпидемических штаммов, в том числе 30 штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09, 20 штаммов вируса гриппа В и 2 штаммов вируса гриппа А(H3N2), выделенных в разных регионах РФ.

Эпидемические штаммы вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 были выделены в Москве (26), Ярославле (1), Оренбурге (2), Томске (1): EPI_ISL_16738404, EPI_ISL_16738405, EPI_ISL_16738406, EPI_ISL_16738407, EPI_ISL_16738408, EPI_ISL_16738409, EPI_ISL_16738410, EPI_ISL_16738411, EPI_ISL_16738412, EPI_ISL_16738413, EPI_ISL_16738414, EPI_ISL_16738415, EPI_ISL_17395563, EPI_ISL_17395562, EPI_ISL_17395561, EPI_ISL_17395560, EPI_ISL_17395559, EPI_ISL_17395558, EPI_ISL_17395557, EPI_ISL_17395556, EPI_ISL_17395555,

EPI_ISL_17395554, EPI_ISL_17831605, EPI_ISL_17831604, EPI_ISL_17831603, EPI_ISL_17831602, EPI_ISL_17831601, EPI_ISL_17831600, EPI_ISL_18054497, EPI_ISL_18054498. Все они были отнесены к клайду 6B.1A.5a.2a и несли дополнительные мутации K54Q, A186T, Q189E, E224A, R259K, K308R, I418V в гемагглютинине (HA) по отношению к вакцинному штамму А/Висконсин/588/2019 (культуральный аналог эмбрионального вакцинного вируса А/Виктория/2570/19). Два штамма (А/Москва/46/2022 и А/Москва/32/2022) также несли мутацию D222N в HA. Один штамм (А/Москва/32/2022) нес дополнительные мутации V152I и E172K (сайт Ca1 в HA). При исследовании двух штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09, изолированных на клеточных линиях MDCK и пассированных на куриных эмбрионах (А/Москва/32/2022, А/Москва/37/2022), были обнаружены мутации N162K, D222G.

Вирусы гриппа А(H3N2) были выделены в Москве (1) и Биробиджане (1) и отнесены к клайду 3C.2a1b.2a.2b (2b), представленному вирусом А/Дарвин/6/2021 с дополнительными мутациями в HA (E50K, G53D, F79I, T135A(-GLY), I140K, S156H, S262N): EPI_ISL_17395564 и EPI_ISL_17831606.

Эпидемические штаммы вирусов гриппа В были выделены в Москве (8), Ярославле (1), Оренбурге (1), Томске (1), Биробиджане (2) и Владивостоке (5), Великом Новгороде (2): EPI_ISL_17395553, EPI_ISL_17395552, EPI_ISL_17395551, EPI_ISL_17395550, EPI_ISL_17395549, EPI_ISL_17831599, EPI_ISL_17831598, EPI_ISL_17831597, EPI_ISL_17831596, EPI_ISL_17831595, EPI_ISL_18054497, EPI_ISL_18054498, EPI_ISL_18054490, EPI_ISL_18054491, EPI_ISL_18054492, EPI_ISL_18054493, EPI_ISL_18054494, EPI_ISL_18054495, EPI_ISL_18054499. Все они были отнесены к генетической линии В/Виктория-подобных (клайд V1A.3a.2), представленному В/Австрия/1359417/2021. В ходе филогенетического анализа была обнаружена генетическая гетерогенность вирусов гриппа В: часть штаммов несли замены в HA по отношению к вакцинному В/Австрия/1359417/2021; 12 штаммов – замены E128K, A154E, S205P, из них 3 штамма (В/В.Новгород/6/2023, В/В.Новгород/7/2023, В/Москва/5/2023) несли дополнительные мутации V87I и T121N. Другие 5 штаммов несли замену D194E из них 1 штамм из Биробиджана (В/Биробиджан/2/2023) нес дополнительные замены R80G, E181K.

Среди исследованных штаммов вирусов гриппа не было выявлено генетических маркеров резистентности к противовирусным препаратам группы ингибиторов нейраминидазы.

В рамках проведения дозорного надзора за пациентами с ОРВИ были получены данные об эффективности вакцинопрофилактики гриппа среди госпитализированных пациентов. Из числа госпитализированных (719 пациентов) 15 пациентов имели в анамнезе вакцинацию против гриппа; при этом только у 3 из них была подтверждена гриппозная инфекция (у 2 – А(H1N1)pdm09 и у 1 – грипп В).

Эффективность вакцинации, согласно расчету с применением тест-негативного подхода (ВОЗ), составила 75,0%. Это в первую очередь подтверждает тот факт, что вакцинация может предупредить развитие более тяжелых форм гриппозной инфекции, требующих госпитализации пациентов. Оценить эффективность вакцинопрофилактики по другим показателям, таким как тяжесть течения заболевания, частота осложнений, летальность, в данной работе не представилось возможным по причине небольшой выборки привитых пациентов с лабораторно подтвержденной гриппозной инфекцией.

Обсуждение

В отличие от предыдущего сезона в России, как и в странах Северного полушария, в период эпидемического сезона 2022–2023 гг. был зафиксирован относительно ранний рост активности вирусов гриппа и, несмотря на увеличение объема тестируемых образцов, частота положительных проб на грипп не достигла показателей предпандемического по SARS-CoV-2 сезона 2018–2019 гг. [5, 10, 12]. Однако по сравнению с предыдущими эпидемическими сезонами (2020–2022 гг.) отмечена более высокая активность вирусов гриппа как в России, так и других странах мира с характерной цикличностью смены доминирующего подтипа вируса гриппа А.

Другая особенность рассматриваемого периода заключается в том, что активность нового коронавируса во всех странах была значительно ниже по сравнению с предыдущим сезоном, за исключением стран Тихоокеанского региона, где в период декабря 2022 г. – января 2023 г. регистрировали резкий рост активности SARS-CoV-2 [1].

По данным ВОЗ, с 1 октября 2022 г. по 30 июня 2023 г. во всех странах мира было проведено исследование около 9 млн образцов клинических материалов, из которых 11,2% оказались положительными на вирусы гриппа [13]. Активность вирусов гриппа имела двухволновый характер, что было обусловлено этиологически разными подтипами гриппа А: первая волна была отмечена в ноябре 2022 г. – январе 2023 г. (с пиковыми показателями до 21,0% положительных проб в период 48–52-й недели 2022 г.) и связана с большей активностью вируса гриппа А(H3N2); вторую волну регистрировали в период марта–апреля 2023 г. (с пиковыми показателями до 11,0% положительных проб в период 9–12-й недели), и она была связана с большей активностью вируса гриппа А(H1N1)pdm09 и гриппа В. К 26-й неделе 2023 г. частота положительных проб на вирусы гриппа из числа тестируемых составила 2,6%, за исключением нескольких стран, где показатели были выше, среди которых Норвегия (до 25,0%), Ирак (до 25,0%), Сенегал (до 40,0%) и др.; частота положительных проб на SARS-CoV-2 составила 9,2%, за исключением нескольких стран, таких как Норвегия (до 44,0%), Украина (до 57,0%), Чили (до 49,0%) и др.

За весь анализируемый период долевое участие распределилось следующим образом: грипп типа А – 82,8% и грипп типа В – 17,2%; 51,0% среди

субтипированных вирусов гриппа А пришлось на А(Н1N1)pdm09 и 49,0% – на А(Н3N2); все из изученных образцов, положительных на вирус гриппа В, были отнесены к линии В/Виктория-подобных.

Были прослежены, как и в предыдущие сезоны, различия по долевого участию вирусов гриппа в странах и регионах ВОЗ.

В странах Европейского региона ВОЗ активность вирусов различалась в том числе по доминирующему вирусу гриппа [11]. В таких странах, как Швейцария, Турция, Люксембург, Словакия, Испания и Швеция, в начале сезона доминировал вирус гриппа А(Н3N2), на смену которому в феврале–марте 2023 г. пришел вирус гриппа В; в Норвегии, Молдавии, Румынии и Великобритании, как и в России, вирус гриппа В сменил вирус гриппа А(Н1N1)pdm09; этиологию эпидемий на Мальте и в Португалии вызвал вирус гриппа А(Н3N2), в Сербии – А(Н1N1)pdm09.

В большинстве стран Американского региона ВОЗ доминировал вирус гриппа А(Н3N2), исключение составили Аргентина (грипп В), Венесуэла (А(Н1N1)pdm09) и Канада (А(Н1N1)pdm09+А(Н3N2)) [14, 15].

В странах Юго-Восточного региона ВОЗ была прослежена активность всех 3 вирусов гриппа; долевого участие вируса гриппа А(Н3N2) было доминирующим в период с октября 2022 г. до середины марта 2023 г., далее отмечалась социркуляция вирусов гриппа А(Н3N2) и В. При этом в Бангладеш доминировал вирус гриппа В, в Индии – во второй половине сезона регистрировали социркуляцию всех 3 вирусов [15].

В странах Западного Тихоокеанского региона ВОЗ была зафиксирована социркуляция А(Н1N1)pdm09 (доминировал) и А(Н3N2) [15].

В странах Африканского региона ВОЗ с октября 2022 г. регистрировали большую активность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, в апреле – социркуляцию вирусов гриппа А, в мае – большую активность вируса гриппа А(Н3N2); вирус гриппа В диагностировали в спорадических случаях [15].

В странах Восточного Средиземноморского региона ВОЗ в рассматриваемый период было установлено доминирование вируса гриппа А (преимущественно А(Н3N2)), причем в ряде стран была отмечена большая активность вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 – в Афганистане, Иордании и Пакистане; социркуляцию А(Н1N1)pdm09 и В регистрировали в Тунисе и Ираке; грипп В – в Саудовской Аравии [15].

Изучение антигенных и генетических свойств популяции циркулировавших штаммов (более 10 тыс. в США и странах европейского региона) продемонстрировало в основном их полное соответствие штаммам, входившим в состав гриппозных вакцин в сезоне 2022–2023 гг. для стран Северного полушария (исключение составил вирус гриппа А(Н1N1)pdm09) [11, 14]. При этом выявленные мутации не изменяли антигенных свойств эпидемических штаммов популяции в целом, что также не повлияло на эффективность вакцин.

В работе наших коллег ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России представ-

лены данные по оценке эффективности вакцинопрофилактики гриппа в контексте данных, полученных при изучении антигенных и генетических свойств вирусов гриппа, циркулировавших в России в сезоне 2022–2023 гг. [10]. Образцы были взяты от пациентов в рамках выполнения дозорного (ТОРИ – 1631 пациент) и традиционного надзоров (гриппоподобное заболевание и ОРИ – 1178 пациентов). Авторы отметили низкий охват прививками пациентов обеих групп (0,7% – ТОРИ и 6,6% – гриппоподобное заболевание и ОРИ), при этом эффективность вакцинопрофилактики среди привитых пациентов составила 92,7 и 54,7% соответственно (в среднем – 80,0%). Эти данные согласуются с результатами настоящего исследования по эффективности вакцинопрофилактики в отношении частоты госпитализации пациентов с гриппозной инфекцией, хотя и были получены на меньшей выборке пациентов.

К февралю 2023 г. популяция эпидемических штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 была представлена двумя филогенетическими кладами: 5a.1 и 5a.2, с большей частотой представительства последнего из кладов. С 2022 г. были прослежены дальнейшие процессы в приобретении новых мутаций в НА представителей клада 5a.2 с формированием субкладов: 5a.2a (+K54Q, A186T, Q189E, E224A, R259K и K308R в сайте Sb); 5a.2a.1, представленный А/Висконсин/67/22 (P137S, K142R, D260E, T277A и для большинства из них – T216A). При изучении уровней специфических антител, приобретенных добровольцами после вакцинации рекомендованным составом на эпидемический сезон 2022–2023 гг., в феврале 2023 г. регистрировали значительное снижение средней геометрических титров (СГТ) в большинстве образцов к циркулирующим штаммам вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 субкладов 5a.2a и 5a.2a.1. В связи с этим эксперты ВОЗ пересмотрели состав гриппозных вакцин для стран Северного полушария в 2023–2024 гг. с заменой только одного из компонентов – А(Н1N1)pdm09 (А/Виктория/2579/2019 на А/Виктория/4897/2022). 25 февраля 2023 г. ВОЗ опубликовала рекомендации по составу гриппозных вакцин для стран Северного полушария в сезоне 2023–2024 гг. [16]. Трехвалентные вакцины на основе куриного эмбриона будут содержать вирус, подобный А/Виктория/4897/2022 (Н1N1)pdm09; вирус, подобный А/Дарвин/9/2021 (Н3N2), и вирус, подобный В/Австрия/1359417/2021 (линия В/Виктория-подобных). В состав четырехвалентных вакцин на основе куриного эмбриона рекомендован вирус гриппа В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата-подобных).

К сентябрю 2023 г. стало очевидным, что популяция штаммов вируса гриппа А(Н3N2), клайд 3С.2a1b.2a2 также изменилась по отношению к последнему из эталонных вариантов – А/Дарвин/16/2021 (2a), и была представлена генетическими группами 2a (с вариантами 2a–2d) и доминирующей 2a.3a.1 (А/Таиланд/8/2022). Для стран мира были отмечены различия по доминированию того или иного варианта вируса гриппа А(Н3N2): варианты 2a1b циркулировали

в основном в странах Европы и Северной Америки; 2a.3a.1 – в странах Африки, Азии, Северной Америки и Океании; 2b – во всех странах мира. При изучении уровней специфических антител, приобретенных добровольцами после вакцинации рекомендованным составом на эпидемический сезон 2022–2023 гг. (Северное полушарие) и 2023 г. (Южное полушарие), регистрировали значительное снижение СГТ в большинстве образцов к циркулирующим штаммам вируса гриппа A(H3N2)pdm09 субклайда 2a.3a.1. В связи с этим эксперты ВОЗ пересмотрели состав гриппозных вакцин для стран Южного полушария в 2024 г. с заменой компонента вируса гриппа A(H3N2)pdm09 (А/Дарвин/16/2021 на А/Таиланд/8/2022) [17]. Эти изменения в свойствах вируса гриппа A(H3N2) могут стать причиной более низкой эффективности гриппозных вакцин (ЭГВ) в странах Северного полушария в текущем сезоне (2023–2024), и особенно в тех странах, где его активность будет доминирующей (например, в России).

Был проведен анализ 6 исследований по оценке ЭГВ в сезоне 2022–2023 гг. на основе данных, полученных 16 европейскими странами в период мониторинга гриппа среди амбулаторных и госпитализированных пациентов, в том числе в отделения интенсивной терапии [18]. Как уже упоминалось выше, доленое участие вирусов гриппа в период эпидемического подъема различалось по странам Европейского региона, в частности, частота положительных проб на грипп А была в пределах от 17,0 до 95,0%. Предварительные данные показали, что эффективность вакцинопрофилактики в отношении гриппа этого типа вируса составляла от 27,0 до 44,0%, вируса гриппа В – более 50,0%, при этом показатель был выше у детей (50,0–90,0%) по сравнению со взрослыми (12,0–49,0%). В отношении вируса гриппа А(H1N1)pdm09 ЭГВ варьировала от 28,0 до 46,0%, в то же время отмечались такие же различия у детей (49,0–77,0%) и взрослых (21,0–56,0%); в отношении вируса гриппа А(H3N2) показатели колебались от 2,0 до 44,0% и в возрастных группах составляли 62,0–70,0 и 36,0–42,0% соответственно; в отношении гриппа В показатели были представлены в работе только для детей младше 18 лет (88,0–90,0%) и 2–6 лет (87,0–95,0%). Авторы отметили близкое родство эпидемических штаммов по антигенным свойствам к вакцинному вирусу (А/Дарвин/6/2021) и их принадлежность к клайду 3С.2a1b.2a.2, при этом с достаточно высокой частотой генетического разнообразия популяции в целом, что могло повлиять на различия, полученные другими авторами. Например, канадские исследователи привели данные, несколько отличные от вышеупомянутых по странам европейского региона: эффективность вакцины в отношении вируса гриппа А(H3N2) среди всех пациентов составила 58,0–59,0% (выше) и у детей – 47,0% (ниже) [19]. Авторы сделали предположение о возможном влиянии мутации (Т135К) в НА с потерей сайта гликозилирования, которая с большей частотой встречалась в популяции эпидемических штаммов, выделенных от пациентов младше 25 лет.

В странах Европейского региона вирусы гриппа В имели относительно низкую активность в период эпидемических подъемов, начиная с 2019–2020 гг., при этом эффективность вакцин была более высокой [20]. Такие же данные по В-вирусному компоненту вакцин были получены и в других странах мира (Канада и США) [21, 22]. Результаты молекулярно-генетических исследований популяции штаммов вируса гриппа В в период 2020–2023 гг. показали их принадлежность к линии В/Виктория-подобных, кладе V1A.3a.2 [11, 14, 19]. Эпидемические штаммы последних лет содержали замены в позициях, приводящих к фенотипической «реверсии» к вирусам со сходными антигенными свойствами, циркулировавшими более 50 лет назад [23]. Различия по эффективности гриппозных вакцин в разных возрастных группах могут быть также объяснены потенциальными эффектами импринтинга (иммунологическая память человека о ранее встречаемых вирусах гриппа).

Как уже упоминалось выше, современные четырехвалентные гриппозные вакцины содержат два вируса гриппа (А(H1N1)pdm09 и А(H3N2)) и два вируса гриппа В разных эволюционных линий (В/Виктория-подобный и В/Ямагата-подобный), разделение которых произошло в 1970-х годах и с этого периода регистрировали их социркуляцию [24, 25]. С марта 2020 г. все страны мира, осуществляющие надзор за циркуляцией вирусов гриппа, начали отмечать отсутствие в активной циркуляции вирусов гриппа В/Ямагата-подобных. В связи с этим ВОЗ рекомендует не приостанавливать надзор за этим вариантом вируса гриппа В и расширить молекулярно-генетические исследования (секвенирование) в отношении образцов, не типизируемых тест-системами, которые применяют в практическом здравоохранении. В случае официального признания исчезновения вируса гриппа В линии В/Ямагата-подобных актуальность четырехвалентных вакцин может быть пересмотрена, например, с переходом на трехвалентные препараты или добавлением какого-либо компонента других типов/подтипов вируса гриппа [24].

Исследования более 13 тыс. образцов эпидемических штаммов вирусов гриппа, изученных в США и странах Европейского региона, определили их благоприятный профиль чувствительности к препаратам с антинейраминидазной активностью (озельтамивиру и занамивиру) и ингибитору фермента в полимеразной кислой субъединице комплекса вирусной РНК-полимеразы (балоксавиру): пониженную чувствительность к препаратам регистрировали в единичных случаях, что составляло не более 1,0% [10, 13]. Необходимо отметить, что только в отношении вирусов гриппа А и В разработаны и применяются препараты с прямым механизмом действия, эффективность которых доказана многими исследователями, сделаны стратегические запасы на случай новой пандемии гриппа [26, 27].

Кроме того, очевидным на сегодняшний день является комплексный подход в вопросе прогнозирования развития эпидемического процесса ОРВИ на фоне

появления новых возбудителей (болезнь X) с привлечением таких возможных методов, как наблюдение, дескриптивные (описательно – оценочные модели/методы), аналитические и экспериментальные методы, математическое моделирование.

Заключение

Эпидемический сезон 2022–2023 гг. имел свои особенности и, в частности, на фоне относительно низкой активности SARS-CoV-2 и его новых вариантов характеризовался более ранним началом, наибольшей активностью вируса гриппа А, причем страны мира различались по доминирующему подтипу (А(Н1N) pdm09 и А(Н3N2)), а также доле участия вируса гриппа В линии В/Виктория-подобных; вирус гриппа В линии В/Ямагата-подобных не проявляет свою активность с марта 2020 г. В зависимости от активности типа/подтипа вируса гриппа в определенные периоды сезона отмечены различия по показателям заболеваемости, вовлеченности возрастных групп, летальности и эффективности гриппозных вакцин. По антигенным и молекулярно-генетическим свойствам популяция эпидемических штаммов вирусов гриппа была близка вирусам, входившим в состав гриппозных вакцин, рекомендованных экспертами ВОЗ в сезоне 2022–2023 гг., при этом более высокая эффективность была зафиксирована в отношении компонента А(Н1N) pdm09 (особенно в странах, где он доминировал), более низкая – в отношении компонента А(Н3N2), что стало причиной его замены в составе вакцин для стран Южного полушария на сезон 2024 г.; сохранен благоприятный профиль чувствительности к препаратам с антинейраминидазной активностью, а также ингибитору фермента, синтезирующего матричную РНК вируса гриппа. Все вышесказанное указывает на актуальность исследований и полученных данных в рамках проводимого надзора за циркулирующей вирусом гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Available at: <https://who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Sanz I., Perez D., Rojo S., Dominguez-Gil M., de Lejarazu R.O., Eiros J.M. Coinfections of influenza and other respiratory viruses are associated to children. *An. Pediatr. (Engl. Ed)*. 2022; 96(4): 334–41. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.03.002>
3. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А., Карпова Л.С., Бакаев М.И., Леванюк Т.П. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 20(4): 28–39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39> <https://elibrary.ru/cdrnsj>
4. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., Углева С.В., Семенов Т.А., Пшеничная Н.Ю. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение 1: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(3): 269–86. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276> <https://elibrary.ru/xzgtfd>
5. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л., Игнатьева А.В., Мукашева Е.А., Панова А.Д. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21(4): 16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26> <https://elibrary.ru/rnyfoi>
6. Бурцева Е.И., Панова А.Д., Колобухина Л.В., Игнатьева А.В., Кириллова Е.С., Бреслав Н.В. и др. Эпидемический сезон 2021–2022 годов. Частота ко-инфекции респираторными вирусными патогенами. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2023; 28(2): 67–77. <https://doi.org/10.17816/EID321873> <https://elibrary.ru/mdoeta>
7. WHO. Evaluation of influenza vaccine effectiveness. A guide to the design and interpretation of observational studies; 2017. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9789241512121>
8. Zhou B., Lin X., Wang W., Halpin R.A., Bera J., Stockwell T.B., et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(5): 1330–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.03265-13>
9. Zhou B., Donnelly M.E., Scholes D.T., St. George K., Hatta M., Kawaoka Y., et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza A viruses. *J. Virol.* 2009; 83(19): 10309–13. <https://doi.org/10.1128/JVI.01109-09>
10. Somnina A., Danilenko D., Komissarov A.B., Pisareva M., Fadeev A., Konovalova N., et al. Assessing the intense influenza A(H1N1)pdm09 epidemic and vaccine effectiveness in the post-COVID season in the Russian Federation. *Viruses*. 2023; 15(8): 1780. <https://doi.org/10.3390/v15081780>
11. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2022–2023 northern hemisphere influenza season; 2022. Available at: <https://who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>
12. ECDC. Seasonal influenza – Annual epidemiological report for 2022/2023. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-20222023>
13. WHO. Global influenza programme. Influenza updates. Available at: <https://who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-updates>
14. CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report; 2024. Available at: <http://cdc.gov/flu/weekly/index.htm/>
15. WHO. Global influenza programme. Influenza surveillance outputs. Available at: <https://who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-surveillance-outputs>
16. ВОЗ. Объявлен состав вакцин против гриппа, рекомендованных для применения в Северном полушарии в сезон гриппа 2023–2024 гг.; 2023. Available at: <https://who.int/ru/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season>
17. ВОЗ. Объявлен состав вакцин против гриппа, рекомендованных для применения в Южном полушарии в сезон гриппа 2023–2024 гг.; 2023. Available at: <https://who.int/ru/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-southern-hemisphere-influenza-season>
18. Kissling E., Maurel M., Emborg H.D., Whitaker H., McMena-min J., Howard J., et al. Interim 2022/23 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2022 to January 2023. *Euro Surveill.* 2023; 28(21): 2300116. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.21.2300116>
19. Skowronski D.M., Chuang E.S., Sabaiduc S., Kaweski S.E., Kim S., Dickinson J.A., et al. Vaccine effectiveness estimates from an early-season influenza A(H3N2) epidemic, including unique genetic diversity with reassortment, Canada, 2022/23. *Euro Surveill.* 2023; 28(5): 2300043. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.5.2300043>
20. Rose A., Kissling E., Emborg H.D., Larrauri A., McMena-min J., Pozo F., et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(10): 2000153. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153>
21. Skowronski D.M., Zou M., Sabaiduc S., Murti M., Olsha R., Dickinson J.A., et al. Interim estimates of 2019/20 vaccine effectiveness during early-season co-circulation of influenza A and B viruses, Canada, February 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(7): 2000103. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.7.2000103>
22. Dawood F.S., Chung J.R., Kim S.S., Zimmerman R.K., Nowalk M.P., Jackson M.L., et al. Interim Estimates of 2019–20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness – United States, February 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69(7): 177–82. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6907a1>

23. Rosu M.E., Lexmond P., Bestebroer T.M., Hauser B.M., Smith D.J., Herfst S., et al. Substitutions near the HA receptor binding site explain the origin and major antigenic change of the B/Victoria and B/Yamagata lineages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2022; 119(42): e2211616119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2211616119>
 24. Paget J., Caini S., Del Riccio M., van Waarden W., Meijer A. Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? *Euro Surveill*. 2022; 27(39): 2200753. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.39.2200753>
 25. Virk R.K., Jayakumar J., Mendenhall I.H., Moorthy M., Lam P., Linster M., et al. Divergent evolutionary trajectories of influenza B viruses underlie their contemporaneous epidemic activity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(1): 619–28. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916585116>
 26. CDC. Influenza Antiviral Medications: Summary for clinicians. Available at: <https://cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
 27. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Fry A.M., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin. Infect. Dis*. 2019; 68(6): 895–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>
- REFERENCES**
1. Coronavirus infection (COVID-19). Available at: <https://who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
 2. Sanz I., Perez D., Rojo S., Dominguez-Gil M., de Lejarazu R.O., Eiros J.M. Coinfections of influenza and other respiratory viruses are associated to children. *An. Pediatr. (Engl. Ed)*. 2022; 96(4): 334–41. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.03.002>
 3. Somnina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A., Karpova L.S., Bakaev M.I., Levanyuk T.P., et al. Interference of SARS-CoV-2 with other respiratory viral infections agents during pandemic. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2021; 20(4): 28–39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39> <https://elibrary.ru/cdrnsj> (in Russian)
 4. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskireva A.A., Ugleva S.V., Semnenko T.A., Pshenichnaya N.Yu., et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the covid-19 epidemic process. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022; 99(3): 269–86. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276> <https://elibrary.ru/xzgtfd> (in Russian)
 5. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignat'eva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D., et al. Features of the circulation of ARVI pathogens during of emergence and widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2022; 21(4): 16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26> <https://elibrary.ru/rnyfoi> (in Russian)
 6. Burtseva E.I., Panova A.D., Kolobukhina L.V., Ignat'eva A.V., Kirillova E.S., Breslav N.V., et al. Epidemic season 2021–2022: frequency of co-infection by respiratory viral pathogens. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2023; 28(2): 67–77. <https://doi.org/10.17816/EID321873> <https://elibrary.ru/mdoeta> (in Russian)
 7. WHO. Evaluation of influenza vaccine effectiveness. A guide to the design and interpretation of observational studies; 2017. Available at: <https://who.int/publications/i/item/9789241512121>
 8. Zhou B., Lin X., Wang W., Halpin R.A., Bera J., Stockwell T.B., et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J. Clin. Microbiol*. 2014; 52(5): 1330–7. <https://doi.org/10.1128/JCM.03265-13>
 9. Zhou B., Donnelly M.E., Scholes D.T., St. George K., Hatta M., Kawaoka Y., et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza A viruses. *J. Virol*. 2009; 83(19): 10309–13. <https://doi.org/10.1128/JVI.01109-09>
 10. Somnina A., Danilenko D., Komissarov A.B., Pisareva M., Fadeev A., Konovalova N., et al. Assessing the intense influenza A(H1N1)pdm09 epidemic and vaccine effectiveness in the post-COVID season in the Russian Federation. *Viruses*. 2023; 15(8): 1780. <https://doi.org/10.3390/v15081780>
 11. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2022–2023 northern hemisphere influenza season; 2022. Available at: <https://who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>
 12. ECDC. Seasonal influenza – Annual epidemiological report for 2022/2023. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-20222023>
 13. WHO. Global influenza programme. Influenza updates. Available at: <https://who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-updates>
 14. CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report; 2024. Available at: <http://cdc.gov/flu/weekly/index.htm/>
 15. WHO. Global influenza programme. Influenza surveillance outputs. Available at: <https://who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-surveillance-outputs>
 16. WHO. Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2023-2024 northern hemisphere influenza season. Available at: <https://who.int/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-southern-hemisphere-influenza-season>
 17. WHO. Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2023-2024 southern hemisphere influenza season. Available at: <https://who.int/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season>
 18. Kissling E., Maurel M., Emborg H.D., Whitaker H., McMenamin J., Howard J., et al. Interim 2022/23 influenza vaccine effectiveness: six European studies, October 2022 to January 2023. *Euro Surveill*. 2023; 28(21): 2300116. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.21.2300116>
 19. Skowronski D.M., Chuang E.S., Sabaiduc S., Kaweski S.E., Kim S., Dickinson J.A., et al. Vaccine effectiveness estimates from an early-season influenza A(H3N2) epidemic, including unique genetic diversity with reassortment, Canada, 2022/23. *Euro Surveill*. 2023; 28(5): 2300043. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.5.2300043>
 20. Rose A., Kissling E., Emborg H.D., Larrauri A., McMenamin J., Pozo F., et al. Interim 2019/20 influenza vaccine effectiveness: six European studies, September 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(10): 2000153. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000153>
 21. Skowronski D.M., Zou M., Sabaiduc S., Murti M., Olsha R., Dickinson J.A., et al. Interim estimates of 2019/20 vaccine effectiveness during early-season co-circulation of influenza A and B viruses, Canada, February 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(7): 2000103. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.7.2000103>
 22. Dawood F.S., Chung J.R., Kim S.S., Zimmerman R.K., Nowalk M.P., Jackson M.L., et al. Interim Estimates of 2019–20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness – United States, February 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020; 69(7): 177–82. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6907a1>
 23. Rosu M.E., Lexmond P., Bestebroer T.M., Hauser B.M., Smith D.J., Herfst S., et al. Substitutions near the HA receptor binding site explain the origin and major antigenic change of the B/Victoria and B/Yamagata lineages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2022; 119(42): e2211616119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2211616119>
 24. Paget J., Caini S., Del Riccio M., van Waarden W., Meijer A. Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? *Euro Surveill*. 2022; 27(39): 2200753. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.39.2200753>
 25. Virk R.K., Jayakumar J., Mendenhall I.H., Moorthy M., Lam P., Linster M., et al. Divergent evolutionary trajectories of influenza B viruses underlie their contemporaneous epidemic activity. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(1): 619–28. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916585116>
 26. CDC. Influenza Antiviral Medications: Summary for clinicians. Available at: <https://cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>
 27. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Fry A.M., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin. Infect. Dis*. 2019; 68(6): 895–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy874>

Информация об авторах:

Бурцева Елена Ивановна[✉] – д-р мед. наук, руководитель лаборатории ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: elena-burtseva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Колобухина Людмила Васильевна – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: kolobuchina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>

Панова Анна Дмитриевна – младший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: ainushgnomello@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Мукашева Евгения Андреевна – научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: mukasheva_evgeniya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Краснослободцев Кирилл Геннадьевич – научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: kk87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>

Кириллова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: esshevchenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7977-7530>

Бреслав Наталья Владимировна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: n.belyakova1983@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6946-5119>

Трушакова Светлана Викторовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: s.trushakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>

Комарова Ирина Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия. E-mail: mikhaira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0483-7433>

Феодоритова Елена Леонидовна – научный сотрудник «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: flulab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1472-1357>

Меркулова Лилия Николаевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: merkulova0320@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7260-0879>

Хлопова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: khloпова.ira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7419-590X>

Кружкова Ирина Сергеевна – младший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: irina-kru@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1983-481X>

Игнатъева Анна Викторовна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: valgella@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2299>

Крепкая Анастасия Сергеевна, младший научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: nasya18-96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородиной» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>

Почтовый Андрей Андреевич – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: a.pochtovyy@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-1107-9351>

Кустова Дарья Дмитриевна – младший научный сотрудник лаборатории механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; аспирант кафедры вирусологии Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия. E-mail: kustovad70@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8382-275X>

Гущин Владимир Алексеевич – д-р биол. наук, заведующий лабораторией механизмов популяционной изменчивости патогенных микроорганизмов и референс-центра по коронавирусной инфекции ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России; старший научный сотрудник каф. вирусологии Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия. E-mail: wowaniada@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-9397-3762>

Тюрин Игорь Николаевич – канд. мед. наук, главный врач ГБУЗ «ИКБ № 1» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

Самков Алексей Александрович – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ИКБ № 1» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. E-mail: a.a.samkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Антипят Наталья Александровна – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ИКБ № 1» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия. E-mail: natadoc70@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Участие авторов: Бурцева Е.И. – организация и дизайн исследования, анализ результатов, подготовка статьи; Колобухина Л.В. – организация и дизайн исследования, сбор материала; Панова А.Д. – анализ и статистическая обработка полученных результатов; Мукашева Е.А. – ПЦР-исследования; изучение антигенных свойств эпидемических штаммов; Краснослободцев К.Г. – ПЦР-исследования, депонирование данных в GenBank; Кириллова Е.С. – изоляция и типирование эпидемических штаммов; Бреслав Н.В. – изучение чувствительности эпидемических штаммов к противогриппозным препаратам; Трушакова С.В. – ПЦР-исследования, пробоподготовка к секвенированию; Комарова И.А. – сбор и обработка данных по заболеваемости и госпитализации; Феодоритова Е.Л. – сбор и обработка данных по заболеваемости и госпитализации, данным лабораторной диагностики; Меркулова Л.Н. – сбор клинических материалов и информации по ТОРИ; Хлопова И.Н. – сбор клинических материалов и информации по ТОРИ; Кружкова И.С. – сбор клинических образцов; Игнатъева А.В. – изоляция и типирование эпидемических штаммов; Крепкая А.С. – изоляция и типирование эпидемических штаммов; Комиссаров А.Б. – секвенирование эпидемических штаммов; Почтовый А.А. – секвенирование эпидемических штаммов; Кустова Д.Д. – секвенирование эпидемических штаммов; Гущин В.А. – секвенирование эпидемических штаммов; Тюрин И.Н. – организационно-методическая работа по дизайну исследования; Самков А.А. – организационно-методическая работа по дизайну исследования; Антипят Н.А. – организационно-методическая работа по дизайну исследования.

Information about the authors:

Elena I. Burtseva[✉] – Dr. Sci. (Medicine), Head of influenza etiology and epidemiology laboratory National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: elena-burtseva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2518-6801>

Ludmila V. Kolobukhina – Dr. Sci. (Medicine), prof., Head of Department, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: kolobukhina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5775-3343>

Anna D. Panova – junior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: ainushgnomello@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Evgeniya A. Mukasheva – researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: mukasheva_evgeniya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5688-5309>

Kirill G. Krasnoslobodtsev – researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: kkg_87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1745-9128>

Elena S. Kirillova – PhD (Medicine), leading researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: esshevchenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7977-7530>

Natalia V. Breslav – PhD (Biology), senior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: n.belyakova1983@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6946-5119>

Svetlana V. Trushakova – PhD (Biology), senior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: s.trushakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9610-3041>

Irina A. Komarova – assistant, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Primorsky Krai, Vladivostok, Russia. E-mail: mikhaira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0483-7433>

Elena L. Feodoritova – researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: flulab@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1472-1357>

Liliya N. Merkulova – PhD (Medicine), leading researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: merkulova0320@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7260-0879>

Irina N. Khlopova – PhD (Medicine), leading researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: khlopova.ira@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7419-590X>

Irina S. Kruzhkova – junior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: irina-kru@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1983-481X>

Anna V. Ignatieva – PhD (Biology), senior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: valgella@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2299>

Anastasia S. Krepkaya – junior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: nastya18-96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7272-4011>

Andrey B. Komissarov – Head of molecular virology laboratory, Research institute of influenza named after A.A. Smorodintsev of Ministry of Health, St. Petersburg, Russia. E-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>

Andrei A. Pochtovyi – PhD (Biology), senior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: a.pochtovyi@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-1107-9351>

Daria D. Kustova – junior researcher, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: kustovad70@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8382-275X>

Vladimir A. Gushchin – Dr. Sci. (Biology), Head of laboratory, National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya of Ministry of Health, Moscow, Russia. E-mail: wowaniada@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9397-3762>

Igor N. Tyurin – PhD (Medicine), chief physician, Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. E-mail: tyurin.dti@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5696-1586>

Alexey A. Samkov – deputy chief physician, Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. E-mail: a.a.samkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Natalya A. Antipyat – deputy chief physician, Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Department of Health of Moscow, Moscow, Russia. E-mail: natadoc70@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8578-2838>

Contribution: Burtseva E.I. – organization and design of the study, analysis of the results, preparation of the article; Kolobukhina L.V. – organization and design of the study, collection of material; Panova A.D. – analysis and statistical processing of the results; Mukasheva E.A. – PCR studies; study of antigenic properties of epidemic strains; Krasnoslobodtsev K.G. – PCR studies, depositing data in GenBank; Kirillova E.S. – isolation and typing of epidemic strains; Breslav N.V. – study of the sensitivity of epidemic strains to anti-influenza drugs; Trushakova S.V. – PCR studies, sample preparation for sequencing; Komarova I.A. – collection and processing of data on morbidity and hospitalization; Feodoritova E.L. – collection and processing of data on morbidity and hospitalization, laboratory diagnostic data; Merkulova L.N. – collection of clinical materials and information on TORI; Khlopova I.N. – collection of clinical materials and information on TORI; Kruzhkova I.S. – collection of clinical samples; Ignatieva A.V. – isolation and typing of epidemic strains; Krepkaya A.S. – isolation and typing of epidemic strains; Komissarov A.B. – sequencing of epidemic strains; Pochtovyi A.A. – sequencing of epidemic strains; Kustova D.D. – sequencing of epidemic strains; Gushchin V.A. – sequencing of epidemic strains; Tyurin I.N. – organizational and methodological work on research design; Samkov A.A. – organizational and methodological work on research design; Antipyat N.A. – organizational and methodological work on research design.

Received 28 December 2023

Accepted 08 February 2024

Published 28 February 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-214>

© ГУРЦЕВИЧ В.Э., ЛУБЕНСКАЯ А.К., СЕНЮТА Н.Б., СМИРНОВА К.В., 2024



Вирус Эпштейна–Барр (Orthoherpesviridae: *Lymphocryptovirus*) у этносов России: распространенность типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2), варианты гена *LMP1* и злокачественные опухоли

Гурцевич В.Э.¹✉, Лубенская А.К.¹, Сенюта Н.Б.¹, Смирнова К.В.¹⁻³¹НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Россия;³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

Резюме

Введение. Открытие двух типов вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) – ВЭБ-1 и ВЭБ-2 – стимулировало изучение их распространенности в популяциях и связи со злокачественными опухолями.

Цель исследования. Изучить персистенцию ВЭБ-1 и ВЭБ-2 среди этносов России, проанализировать ПЦР-продукты гена *LMP1* в изолятах вируса и оценить вклад типов ВЭБ в заболеваемость злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Изоляты ВЭБ, амплифицированные из смывов ротовой полости представителей республик Адыгея, Калмыкия, Татарстан и Московской области (МО), изучали методом гнездовой ПЦР на принадлежность к ВЭБ-1 и ВЭБ-2. Ампликоны *LMP1*, полученные с помощью ПЦР в реальном времени из ДНК вирусных изолятов, подвергали классификации и секвенированию на автоматическом секвенаторе ДНК ABI PRISM 3100-Avant (США), а результаты секвенирования анализировали с помощью программ Chromas 230 и Vector NT (Invitrogen, США). Достоверность полученных данных оценивали с помощью статистических пакетов Statistica for Windows 10.0.

Результаты. Показатели распространенности ВЭБ-1 и ВЭБ-2 у представителей четырех этносов сравнивали с уровнями заболеваемости некоторыми опухолями у населения трех республик и МО. Доминирующая персистенция трансформирующего *in vitro* ВЭБ-1 у представителей Татарстана и МО коррелировала среди населения этих территорий с высокой заболеваемостью раком желудка и лимфомами. Напротив, преобладающее инфицирование не трансформирующим *in vitro* ВЭБ-2 представителей Адыгеи и обоими типами вируса примерно у одинакового процента представителей Калмыкии коррелировало с более низкой заболеваемостью вышеуказанными опухолями населения этих республик. Различия между показателями заболеваемости указанными новообразованиями в сравниваемых этнических популяциях были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Обнаруженные варианты *LMP1* не отражали ни уровень персистенции типов ВЭБ, ни частоту возникновения опухолей.

Заключение. Инфицированность этносов ВЭБ-1 и ВЭБ-2 может существенно различаться под влиянием разных факторов. Преобладание в популяции трансформирующего *in vitro* ВЭБ-1 не увеличивает заболеваемость опухолями за счет случаев, ассоциированных с доминирующим типом вируса.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ); типы ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2); латентный мембранный белок 1 (*LMP1*); секвенный анализ; адыгейцы; калмыки; татары; славяне; ПЦР в реальном времени; злокачественные опухоли

Для цитирования: Гурцевич В.Э., Лубенская А.К., Сенюта Н.Б., Смирнова К.В. Вирус Эпштейна–Барр (Orthoherpesviridae: *Lymphocryptovirus*) у этносов России: распространенность типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2), варианты гена *LMP1* и злокачественные опухоли. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 56–64. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-214> EDN: <https://elibrary.ru/fibzll>

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00435).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Протокол № 512 от 10.11.2021).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-214>

Epstein–Barr virus (Orthoherpesviridae: *Lymphocryptovirus*) among Russian ethnic groups: Prevalence of EBV types (EBV-1 and EBV-2), *LMP1* gene variants and malignancies

Vladimir E. Gurtsevitch¹✉, Alexandra K. Lubenskaya¹, Natalia B. Senyuta¹,
Ksenia V. Smirnova^{1–3}

¹Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 115478, Moscow, Russia;

²The Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University); 117998, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), 117997, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The discovery of two EBV types (EBV-1 and EBV-2) has stimulated the study of their prevalence in populations and association with malignancies.

Objective. To study the prevalence of EBV-1 and EBV-2 types among ethnic groups in Russia, to analyze PCR products of the *LMP1* gene in virus isolates, and to evaluate the contribution of EBV types to the incidence of malignant neoplasms.

Materials and methods. EBV isolates from oral lavages of the Republics Adygea, Kalmykia, Tatarstan and the Moscow Region (MR) representatives were studied by nested PCR for the belonging to EBV-1 and EBV-2 types. *LMP1* amplicons obtained by real-time PCR from viral isolates DNA were classified and sequenced on an automatic DNA sequencer ABI PRISM 3100-Avant (USA). The sequencing results were analyzed using Chromas 230 and Vector NT programs (Invitrogen, USA). The reliability of the obtained data was assessed using statistical packages Statistica for Windows, 10.0.

Results. The prevalence rates of EBV-1 and EBV-2 in representatives of four ethnic groups were compared with the incidence rates of some tumors in the population of three Republics and MR.

The dominant persistence of the transforming *in vitro* EBV-1 type in representatives of the Republic of Tatarstan and MR correlated with a high incidence of gastric cancer and lymphomas in the population of these territories. On the contrary, predominant infection of the non-transforming *in vitro* EBV-2 type and both types of the virus in approximately the same percentage of representatives of Adygea and Kalmykia, respectively, correlated with a lower level incidence of above tumors in populations of these Republics. The differences between the incidence rates of neoplasms in the compared ethnic populations were statistically insignificant ($p > 0.05$). *LMP1* variants of viral isolates did not reflect either the level of EBV persistence types or the incidence of tumors.

Conclusion. Infection of ethnic groups with EBV-1 and EBV-2 may vary significantly under the influence of various factors. The predominance of the *in vitro* transforming EBV-1 type in the population did not increase the incidence of tumors due to cases associated with the dominant virus type.

Keywords: Epstein-Barr virus (EBV); EBV-1 and EBV-2 types; latent membrane protein 1 (*LMP1*); sequence analysis; Adygeians; Kalmyks; Tatars; Slavs; real-time PCR; malignant tumors

For citation: Gurtsevitch V.E., Lubenskaya A.K., Senyuta N.B., Smirnova K.V. Epstein-Barr virus (Orthoherpesviridae: *Lymphocryptovirus*) among Russian ethnic groups: Prevalence of EBV types (EBV-1 and EBV-2), *LMP1* gene variants and malignancies. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 56–64. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-214> EDN: <https://elibrary.ru/fibzll>

Financing. Russian Scientific Foundation (RSF), project No. 23-25-00435, supported the research.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Protocol No. 512 of November 10, 2021).

Введение

Эпидемиологические данные позволяют предположить, что в мире с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) связано возникновение около 200 тыс. опухолей в год [1]. При этом биологическая особенность ВЭБ заключается в его способности индуцировать неоплазии различного клеточного происхождения, в то время как опухоли, вызываемые другими онкогенными вирусами, возникают только в клетках их тканей-мишеней. С другой стороны, известно, что ВЭБ инфицировано более 90% населения планеты, однако его присутствие в организме человека не является обязательным условием возникновения опухоли. Для реализации онкогенных потенциалов вируса необходимы дополнительные условия: как общие, так и отличающиеся для разных типов опухолей.

В частности, доказано, что риск возникновения эндемичной лимфомы Беркитта в странах Экваториальной Африки связан с высокой нагрузкой ВЭБ-инфекции у детей при рождении в сочетании с заражением малярийным плазмодием, оказывающим мутагенное действие на В-клетки [2]. Кроме того, риску развития рака носоглотки (РНГ) способствуют интенсивное заражение в младенчестве ВЭБ и особенности питания с первых лет жизни ребенка, характерные для культуры Южного Китая, – кормление детей соленой рыбой, богатой преканцерогенами (нитрозаминами) [3]. Нарушение иммунитета, изменяющего баланс между вирусом и хозяином в пользу вируса, также является важной предпосылкой для возникновения обоих типов опухолей.

В возникновении некоторых опухолей, например, РНГ, определенную роль играет и генетический фактор. Случаи так называемого «семейного» рака встречаются примерно в 10% случаев среди населения эндемичных по РНГ южных провинций Китая [4]. Несколько аллельных детерминант чувствительности, наиболее тесно связанных с областью HLA класса I, обнаружены также у больных РНГ вне эндемичных регионов [5].

С открытием двух типов ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2), различающихся генами, кодирующими ядерные антигены (EBNA-2, 3А, 3В, 3С), и биологическими свойствами, стали проводить исследования, цель которых состояла в выяснении роли каждого типа вируса в ВЭБ-ассоциированном канцерогенезе. Эти исследования базировались на фактах, согласно которым ВЭБ-1, в отличие от ВЭБ-2, способен трансформировать В-лимфоциты *in vitro* [6], и на результатах экспериментальных исследований, показавших более медленный рост лимфобластоидных клеточных линий, инфицированных ВЭБ-2, по сравнению с ВЭБ-1. Оказалось, однако, что оба типа вируса способны вызывать В-клеточные лимфомы у мышей линии СВН [7].

Отличаются оба типа вируса и по степени распространенности среди разных групп населения. В частности, показано, что население европеоидной расы характеризуется инфицированием преимущественно 1-м типом вируса (~74%), у здоровых лиц азиат-

ского происхождения отмечено еще большее его преобладание (~85%) [8, 9]. Имеются также данные, указывающие на достаточно широкое распространение ВЭБ-2 среди отдельных групп населения, например лиц, бессимптомно инфицированных ВИЧ (50%) [10], больных с прогрессирующей формой ВИЧ-инфекции (62%), больных СПИДом с неходжкинской лимфомой (53%), и даже среди доноров в некоторых штатах Америки (50%) [11]. Однако вопрос о том, являются ли ВЭБ-1 и ВЭБ-2 опухоль-специфическими, остается пока без ответа.

Поиски опухоль-специфических штаммов ВЭБ велись и на базе генетического разнообразия генов латентного мембранного белка 1 (latent membrane protein 1, LMP1) – *LMP1*, отнесенных по общепризнанной классификации R. Edwards и соавт. к 7 разным вариантам вне зависимости от типа вируса [12]. В частности, было обнаружено, что почти все изоляты ВЭБ китайского происхождения, относящиеся к 1-му типу, содержат делецию 30 п.н. с характерными аминокислотными заменами в его белковом варианте – *LMP1* [13]. В популяциях из других географических регионов, таких как Япония, делеция 30 п.н., обнаруживаемая в *LMP1*, была связана преимущественно с вирусом 2-го типа. [14]. Важно отметить, что большинство молекулярных полиморфизмов, обнаруженных в изолятах ВЭБ от здоровых вирусоносителей, с одинаковой частотой обнаруживались и в вирус-ассоциированных опухолях пациентов из того же географического региона. [15].

Возникает вопрос, могут ли типы ВЭБ и/или варианты *LMP1* вируса влиять на заболеваемость определенными формами опухолей или частота последних определяется главным образом генетическими особенностями популяции и/или другими факторами. В связи с этим было бы важно изучить молекулярный профиль, а также опухоль-индуцирующие свойства изолятов ВЭБ среди разных этносов, представляющих генетически различающиеся группы населения и подвергающиеся воздействию различных факторов окружающей среды.

На основании вышеизложенного **целью** настоящего исследования был анализ распространенности типов ВЭБ и вариантов *LMP1* у представителей четырех генетически отличающихся этносов (адыгейцев, калмыков, татар и славян) – жителей разных климатических зон и географических территорий России со своим национальным бытом и культурой. Важно было также выяснить, существует ли корреляция между доминированием одного из типов ВЭБ и вариантов *LMP1* и частотой возникновения злокачественных опухолей.

Материалы и методы

Объекты исследования

Изучены смывы полости рта у представителей четырех этносов (адыгейцев, калмыков, татар и славян) – жителей трех республик Российской Федерации и Московской области (МО) соответственно.

Таблица 1. Характеристика представителей этносов, участвовавших в исследовании**Table 1.** Characteristics of ethnic group representatives involved in the study

Представители этносов Representatives of ethnic groups	Религия Religion	Географический регион Geographical region	Число обследованных лиц Number of investigated persons	Гендерное соотношение: М/Ж Gender ratio: M/F	Средний возраст, лет Average age, years
Адыгейцы Adygeans	Ислам Islam	г. Майкоп, Республика Адыгея Maykop town, Republic of Adygea	59	24/34	41,4
Калмыки Kalmyks	Буддизм Buddhism	г. Элиста, Республика Калмыкия Elista town, Republic of Kalmykia	50	19/31	21,4
Татары Tatars	Ислам Islam	г. Казань, Республика Татарстан Kazan city, Republic of Tatarstan	60	15/45	21,5
Славяне Slavs	Православие Orthodoxy	Московская область, районы Small towns, Moscow region	40	21/19	47,5

Подробная характеристика лиц, принявших участие в исследовании, представлена в **табл. 1**. Все участники были практически здоровыми людьми и представителями вышеуказанных этнических групп не менее чем в трех поколениях. Каждый смыв представлял собой клеточную суспензию, полученную индивидуально после полоскания рта в течение 30 с 15 мл стерильного физиологического раствора. Пробы смывов, собранные в герметично закрытые пластиковые пробирки, хранили при температуре +4 °С не более 2 сут до исследования. Информированное согласие было получено от всех обследованных лиц. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Протокол № 512 от 10.11.2021).

Экстракция ДНК и амплификация гена LMP1

Из собранных после центрифугирования клеток смывов полости рта выделяли тотальную ДНК методом фенол-хлороформной депротеинизации. Наличие и концентрацию ДНК ВЭБ, амплифицированную из образцов тотальной ДНК, анализировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ), описанным нами ранее [16]. Амплификацию гена *LMP1* из вирусной ДНК проводили в два этапа с внешними и внутренними праймерами по ранее принятой нами методике [17]. Каждый ПЦР-продукт очищали на мини-колонке QIAGEN (QIAquick PCR Purification kit, cat. 28104, Германия) согласно инструкции производителя. Для реакции использовали примерно 100–200 нг ПЦР-продукта, а концентрацию ДНК оценивали визуально в агарозном геле. В качестве положительного контроля применяли ДНК, выделенную из линии В95-8, а в качестве отрицательного контроля – воду.

Типирование ВЭБ методом гнездовой ПЦР гена EBNA-2

Типирование изолятов ВЭБ на 1-й и 2-й типы (ВЭБ-1 и ВЭБ-2) проводили с помощью гнездовой ПЦР, следуя описанному ранее методу [18] с незначительными модификациями. Используемые праймеры продемонстрировали высокую специфичность и отсут-

ствие перекрестной реактивности с геномом человека и другими вирусами или микроорганизмами [19].

Секвенирование ПЦР-продуктов LMP1

Ампликоны *LMP1* секвенировали в обоих направлениях. Секвенирование проводили с помощью набора реактивов ABI PRISM BigDye Terminator v. 3.1 (США) с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ДНК ABI PRISM 3100-Avant (США). Обработку данных секвенирования выполняли с помощью программ Chromas 230 и Vector NT (Invitrogen, США).

Классификация LMP1

Нуклеотидные последовательности образцов *LMP1*, амплифицированные из ВЭБ-изолятов, полученных из смывов полости рта, были транслированы в *LMP1*-аминокислотные последовательности и подверглись анализу с помощью принятой в литературе классификации R. Edwards и соавт. [12].

Статистический анализ

Количество копий ВЭБ-1 и ВЭБ-2 в смывах полости рта лиц исследуемых групп оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни. С помощью точного теста Фишера (Fisher's exact test) рассчитывали значение *p* при сравнении числа лиц, инфицированных ВЭБ 1-го или 2-го типов; различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Вычисления проводили с помощью статистических пакетов Statistica for Windows 10.0.

Результаты

Типы ВЭБ

Образцы ВЭБ, амплифицированные из клеточных суспензий смывов полости рта представителей четырех этнических групп, были протестированы на типы вируса ВЭБ – ВЭБ-1 и ВЭБ-2. Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе славян и татар доминирует ВЭБ-1 (81%, 30/37 и 83%, 43/52 соответственно), а в группе адыгейцев – ВЭБ-2 (81%; 48/59) (**рис. 1**). Представители калмыков были инфицирова-

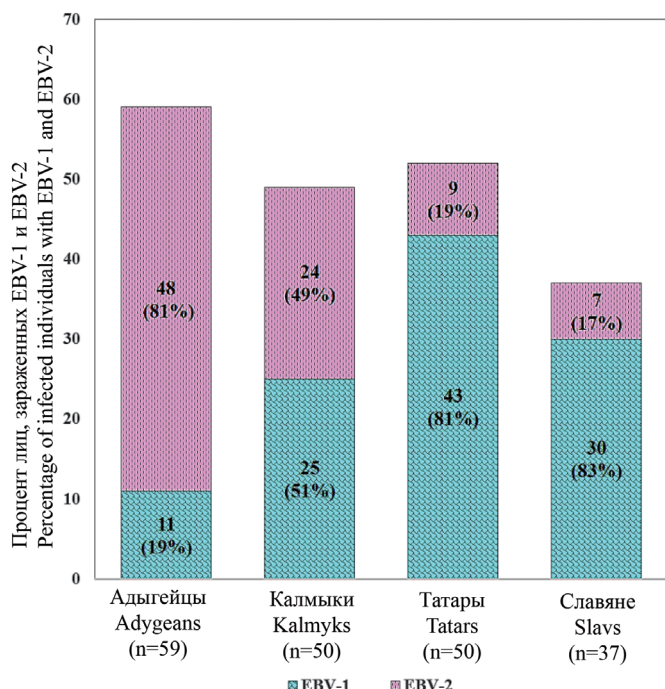


Рис. 1. Соотношение ВЭБ-1 и ВЭБ-2 в смывах полости рта представителей четырех этносов: адыгейцев, калмыков, татар и славян.

Fig. 1. The ratio of EBV-1 and EBV-2 in oral lavages of four ethnic groups' representatives: Adygeans, Kalmyks, Tatars and Slavs.

ны обоими типами вируса примерно в равном соотношении (51%, 25/49 с 1-м типом и 49%, 24/49 с 2-м типом). По одному случаю одновременного заражения обоими типами вируса обнаружено в группах калмыков, славян и татар.

Полиморфизм образцов гена LMP1 ВЭБ

Нуклеотидные последовательности гена *LMP1* были транслированы в аминокислотные со последующим определением варианта для каждого образца *LMP1* с помощью классификации R. Edwards и соавт. [12]. Обнаруженные варианты *LMP1*, а также результаты их секвенирования представлены в **табл. 2**. Из таблицы следует, что низко трансформирующий *in vitro* вариант *LMP1*-95.8 был характерен для 100% вирусных изолятов адыгейцев. Этот вариант *LMP1* был также широко представлен среди вирусных изолятов калмыков и славян (75,9 и 82,5% соответственно) и в меньшей степени – среди татар (34,1%). Вариант *LMP1*-China-1, аналог высоко трансформирующего *in vitro* китайского варианта *LMP1*-Сао, был идентифицирован в вирусных изолятах калмыков (17,2%), славян (7,5%) и татар (9,8%). Вариант *LMP1*-Med– в вирусных изолятах представителей вышеуказанных этносов встречался в 3,4, 2,5 и 14,6% случаев соответственно, а вариант *LMP1*-NC – только у представителей калмыков (3,4%) и славян (7,5%).

По классификации R. Edwards и соавт. [12] у представителей татар из 41 образца *LMP1* его белковые

варианты *LMP1* были идентифицированы в 24 случаях. Остальные 17 (41,5%) образцов не могли быть интерпретированы с помощью этой классификации, что позволило нам обозначить их в качестве образцов «вне классификации» (ВК). Среди 17 неидентифицированных образцов *LMP1* 8 образцов характеризовались совокупным содержанием делеций 5 аа в кодонах 312–316 и 382–386, не характерных ни для одного из известных нам вариантов *LMP1*. Эта группа, принадлежащая этническим татарам и обозначенная нами как *LMP1*-ТатК (Татарстан-Казань), по-видимому, заслуживает дальнейшего изучения.

Секвенирование всех полученных образцов *LMP1* выявило наличие важных ключевых мутаций в С-концевой области транс-активирующих доменов. В частности, в домене STAR1 образцов *LMP1*, принадлежащих представителям адыгейцев, калмыков и татар, мутация кодона 229 (S→T) выявлена в 6,9, 6,9 и 19,5% случаев соответственно. В домене STAR2 образцы *LMP1* представителей всех четырех этносов содержали мутации в кодоне 366 (S→A/T) в диапазоне от 3,4 до 53,6% случаев. В домене STAR3 образцы *LMP1*, полученные от представителей вышеуказанных этносов, содержали мутацию кодона 309 (S→T/N) с частотой от 4,9 до 16,9% случаев. В этом же домене у представителей калмыков, татар и славян мутация (Q→N/E/T) в кодоне 322 обнаружена в 24,1, 22,0 и 17,5% случаев соответственно, а мутация в кодоне 328 (E→Q) выявлена только у представителей славян в 30% (4/12) случаев. На основании результатов секвенирования образцов *LMP1* от представителей адыгейцев, калмыков и татар можно сделать вывод о генетическом родстве штаммов ВЭБ, циркулирующих среди этих этносов. Штаммы ВЭБ славянского происхождения, хотя и характеризуются отсутствием мутаций в домене STAR1 и повышенным количеством мутаций в доменах STAR2 и STAR3, с учетом остальных обнаруженных мутаций могут также считаться генетически близкими к штаммам ВЭБ, циркулирующим у остальных представителей изучаемых этносов.

Типы ВЭБ и злокачественные опухоли

С целью выяснить, влияет ли каждый из типов ВЭБ на заболеваемость злокачественными опухолями, различные показатели распространенности ВЭБ-1 и ВЭБ-2 у представителей адыгейцев, калмыков, татар и славян сравнивали с показателями заболеваемости некоторыми злокачественными новообразованиями среди населения трех национальных республик и МО. Была проанализирована заболеваемость опухолями желудка, полости рта и крови, в которых встречаются соответствующие ВЭБ-ассоциированные новообразования, такие как аденокарцинома желудка, рак миндалин и РНГ, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы. Результаты анализа представлены на **рис. 2**. Согласно стандартизированным показателям (на 100 тыс. населения), заболеваемость опухолью полости рта и глотки среди населения трех республик и МО была низкой и колебалась от 7 до 36 [20].

Таблица 2. Полиморфизм LMP1 в изолятах ВЭБ из смывов полости рта представителей четырех этносов

Table 2. LMP1 polymorphism in EBV isolates from oral lavages of four ethnic groups representatives

Этническая группа (количество промываний полости рта) Investigated ethnic groups (number of oral lavages)	Число ампли- фицированных образцов LMP1 Number of amplified LMP1 samples	Варианты LMP1 по классификации R. Edwards и соавт. [12] LMP1 variants by classification of Edwards et al. [12]					Мутации в STAR-областях гена <i>LMP1</i> Mutations in STAR regions of the <i>LMP1</i> gene		
		B95.8	China-1	Med-	NC	БК* OC*	STAR 1 191-232	STAR 2 351-386	STAR 3 275-330
Адыгейцы Adygeans (n = 59)	29/59 (49,2%)	29/29 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	–	S229T 2/29 (6,9%)	S366T 1/29 (3,4%)	S309T/N 2/29 (6,9%)
Калмыки Kalmyks (n = 50)	29/50 (58,0%)	22/29 (75,9%)	5/29 (17,2%)	1/29 (3,4%)	1/29 (3,4%)	–	S229T 2/29 (6,9%)	S366A/T 6/29 (20,7%)	S309N; 8/29 (16,9%) Q322E/T 7/29 (24,1%)
Славяне Slavs (n = 40)	40/40 (100%)	33/40 (82,5%)	3/40 (7,5%)	1/40 (2,5%)	3/40 (7,5%)	–	S229T 8/41 (19,5%)	S366A/T 22/41 (53,6%)	S309N; 2/41(4,9%) Q322N/E; 9/41(22,0%)
Татары Tatars (n = 60)	41/60 (68,3%)	14/41 (34,1%)	4/41 (9,8%)	6/41 (14,6%)	0 (0%)	17/41 (41,5%)	0 (0%)	S366/T 19/40 (47,5%) L338S 7/40 (17,5%)	S309N; 4/40 (10,0%) Q322N/E/T 7/40 (17,5%) E328Q; 4/12 (30,0%)

Примечание. *БК – вне классификации.

Note. *OC – out of classification.

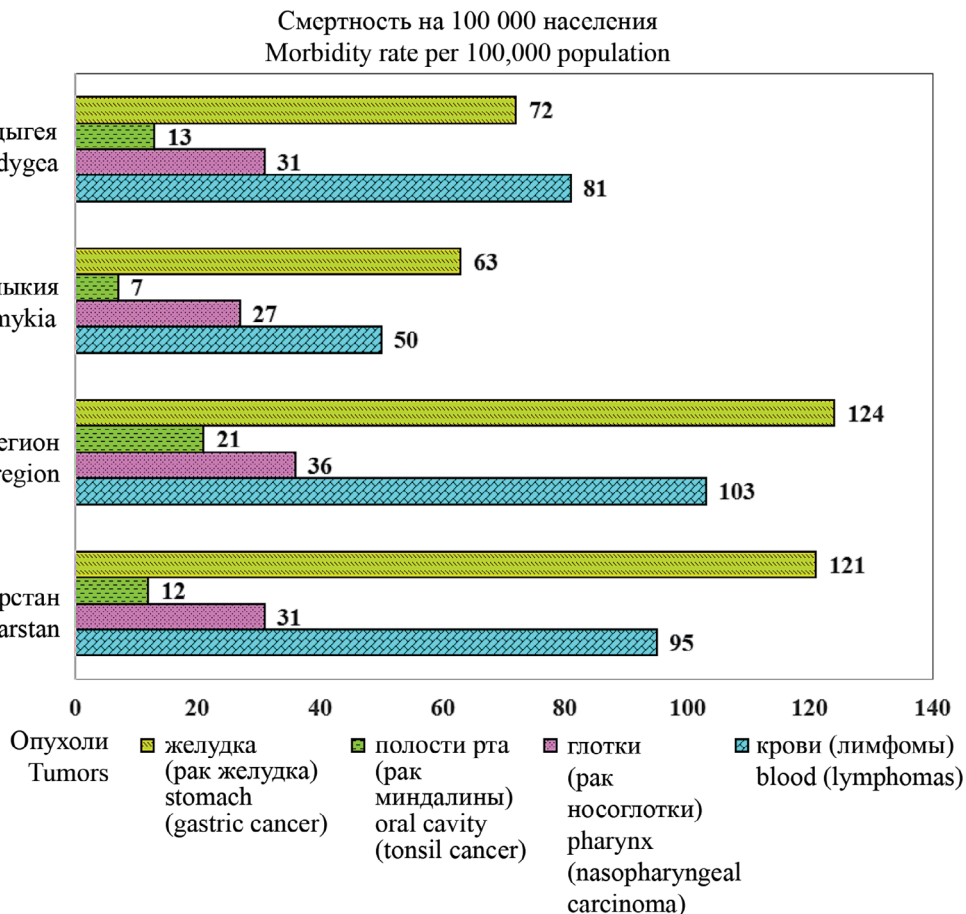


Рис. 2. Показатели заболеваемости опухолями с ВЭБ-ассоциированными случаями среди населения республик Адыгея, Калмыкия, Татарстан и Московской области.

Fig. 2. Incidence rates of malignant neoplasms with EBV-associated cases among the population of the Republics of Adygea, Kalmykia, Tatarstan and the Moscow region.

Заболеемость раком желудка и лимфомами была значительно выше. Значения этих показателей для республики Татарстан (121 и 95 соответственно) и МО (124 и 103 соответственно) коррелировали с доминированием трансформирующего *in vitro* типом вируса (ВЭБ-1) у представителей этих регионов. Напротив, более низкие показатели заболеваемости этими же опухолями, раком желудка и лимфомами, наблюдали у населения Республики Адыгея (72 и 81 соответственно), представители которой были инфицированы преимущественно не трансформирующим типом вируса (ВЭБ-2), и населения Республики Калмыкия (63 и 50 соответственно), представители которой были инфицированы обоими типами вируса примерно в равных соотношениях. Статистический анализ, однако, показал, что различия между показателями заболеваемости лимфомами и раком желудка у населения Республики Татарстан и МО, с одной стороны, и республик Адыгея и Калмыкия, с другой, были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

Обсуждение

Нами изучена распространенность ВЭБ-1 и ВЭБ-2 у представителей четырех этносов, генетически отличающихся и обитающих в разных географических и климатических регионах России. Показано, что соотношение лиц, инфицированных ВЭБ-1 и ВЭБ-2, у представителей каждого этноса различно, что, вероятно, связано с генетическими особенностями этносов, и в первую очередь с разнообразием их типов главного комплекса гистосовместимости (МНС). Вероятно, по этой же причине в европеоидной популяции обнаружено доминирование ВЭБ-1, тогда как население некоторых африканских стран чаще инфицировано 2-м типом вируса [21]. Исключить влияние климата и условия быта на распространение типов вируса внутри различных групп населения, по-видимому, также нельзя.

Попытки обнаружить существование опухолевых специфических штаммов ВЭБ предпринимались многими исследователями, но до сих пор были неудачными. В нашей работе доминирование трансформирующего *in vitro* типа ВЭБ-1 среди представителей республики Татарстан и МО коррелировало с более высокой заболеваемостью населения этих территориальных образований раком желудка и лимфомами. Напротив, более низкие уровни заболеваемости этими новообразованиями у населения других республик сочетались с преимущественным распространением нетрансформирующего типа ВЭБ-2 у представителей республики Адыгея и обоих типов вируса в равных соотношениях у представителей Республики Калмыкия. Однако различия между показателями заболеваемости этими опухолями у изучаемых этносов оказались статистически недостоверными ($p > 0,05$). Тем не менее полученные данные представляют интерес и требуют дополнительных исследований. Можно предположить, что для выяснения влияния ВЭБ-инфекции на возникновение злокачественных опухолей важно определить частоту ВЭБ-ассоциированных

случаев среди опухолей изучаемой локализации. Установление соотношения опухолей, ассоциированных с трансформирующим и нетрансформирующим типами ВЭБ (ВЭБ-1 и ВЭБ-2), также могло бы внести важный вклад в изучение канцерогенеза, ассоциированного с ВЭБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The global landscape of EBV-associated tumors. *Front. Oncol.* 2019; 9: 713. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00713>
2. Graham B.S., Lynch D.T. *Burkitt Lymphoma*. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
3. Tsao S.W., Tsang C.M., Lo K.W. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017; 372(1732): 20160270. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0270>
4. Bei J.X., Zuo X.Y., Liu W.S., Guo Y.M., Zeng Y.X. Genetic susceptibility to the endemic form of NPC. *Chin. Clin. Oncol.* 2016; 5(2): 15. <https://doi.org/10.21037cco.2016.03.11>
5. Su W.H., Hildesheim A., Chang Y.S. Human leukocyte antigens and Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma: old associations offer new clues into the role of immunity in infection-associated cancers. *Front. Oncol.* 2013; 3: 299. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00299>
6. Rickinson A.B., Young L.S., Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J. Virol.* 1987; 61(5): 1310–7. <https://doi.org/10.1128/jvi.61.5.1310-1317.1987>
7. Romero-Masters J.C., Huebner S.M., Ohashi M., Bristol J.A., Benner B.E., Barlow E.A., et al. B cells infected with Type 2 Epstein-Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog.* 2020; 16(2): e1008365. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008365>
8. Correa R.M., Fellner M.D., Alonzo L.V., Durand K., Teyssié A.R., Picconi M.A. Epstein-Barr virus (EBV) in healthy carriers: Distribution of genotypes and 30 bp deletion in latent membrane protein-1 (LMP-1) oncogene. *J. Med. Virol.* 2004; 73(4): 583–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.20129>
9. Srivastava G., Wong K.Y., Chiang A.K., Lam K.Y., Tao Q. Coinfection of multiple strains of Epstein-Barr virus in immunocompetent normal individuals: reassessment of the viral carrier state. *Blood.* 2000; 95(7): 2443–5.
10. Van Baarle D., Hovenkamp E., Kersten M.J., Klein M.R., Miedema F., van Oers M.H. Direct Epstein-Barr virus (EBV) typing on peripheral blood mononuclear cells: no association between EBV type 2 infection or superinfection and the development of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1999; 93(11): 3949–55.
11. Sixbey J.W., Shirley P., Chesney P.J., Buntin D.M., Resnick L. Detection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus. *Lancet.* 1989; 2(8666): 761–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90829-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90829-5)
12. 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. <https://doi.org/10.1006/viro.1999.9855>
13. Cheung S.T., Leung S.F., Lo K.W., Chiu K.W., Tam J.S., Fok T.F., et al. Specific latent membrane protein 1 gene sequences in type 1 and type 2 Epstein-Barr virus from nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. *Int. J. Cancer.* 1998; 76(3): 399–406. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980504\)76:3<399::aid-ijc18>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980504)76:3<399::aid-ijc18>3.0.co;2-6)
14. Oshima M., Azuma H., Okuno A. High prevalence of Epstein-Barr virus type A strain with the 30 b.p. deletion of the latent membrane protein-1 gene in a Japanese population. *Pediatr. Int.* 1999; 41(5): 490–5. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.1999.01122.x>
15. Khanim F., Yao Q.Y., Niedobitek G., Sihota S., Rickinson A.B., Young L.S. Analysis of Epstein-Barr virus gene polymorphisms in normal donors and in virus-associated tumors from different geographic locations. *Blood.* 1996; 88(9): 3491–501.
16. Смирнова К.В., Сенюта Н.Б., Ботезару И.В., Душенькина Т.Е., Лубенская А.К., Фроловская А.А. и др. Вирус Эпштейна-Барр

- у этнических татар: инфицированность и сиквенсные варианты онкогена LMP1. *Успехи молекулярной онкологии*. 2018; 5(3): 65–74. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-3-65-74> <https://elibrary.ru/vloxpu>
17. Hahn P., Novikova E., Scherback L., Janik C., Pavlish O., Arkhipov V., et al. The LMP1 gene isolated from Russian nasopharyngeal carcinoma has no 30-bp deletion. *Int. J. Cancer*. 2001; 91(6): 815–21. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<:aid-ijc1122>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<:aid-ijc1122>3.0.co;2-w)
 18. Hassan R., White L.R., Stefanoff C.G., de Oliveira D.E., Felisbino F.E., Klumb C.E., et al. Epstein–Barr virus (EBV) detection and typing by PCR: a contribution to diagnostic screening of EBV-positive Burkitt's lymphoma. *Diagn. Pathol.* 2006; 1: 17. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-1-17>
 19. Salahuddin S., Khan J., Azhar J., B. Whitehurst C., Qadri I., Shackelford J., et al. Prevalence of Epstein–Barr Virus Genotypes in Pakistani Lymphoma Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19(11): 3153–9. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.11.3153>
 20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)*. М.; 2021.
 21. Young L.S., Yao Q.Y., Rooney C.M., Sculley T.B., Moss D.J., Rupani H., et al. New type B isolates of Epstein–Barr virus from Burkitt's lymphoma and from normal individuals in endemic areas. *J. Gen. Virol.* 1987; 68(Pt. 11): 2853–62. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-68-11-2853>
- ### REFERENCES
1. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The global landscape of EBV-associated tumors. *Front. Oncol.* 2019; 9: 713. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00713>
 2. Graham B.S., Lynch D.T. Burkitt Lymphoma. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
 3. Tsao S.W., Tsang C.M., Lo K.W. Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017; 372(1732): 20160270. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0270>
 4. Bei J.X., Zuo X.Y., Liu W.S., Guo Y.M., Zeng Y.X. Genetic susceptibility to the endemic form of NPC. *Chin. Clin. Oncol.* 2016; 5(2): 15. <https://doi.org/10.21037/cco.2016.03.11>
 5. Su W.H., Hildesheim A., Chang Y.S. Human leukocyte antigens and Epstein–Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma: old associations offer new clues into the role of immunity in infection-associated cancers. *Front. Oncol.* 2013; 3: 299. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00299>
 6. Rickinson A.B., Young L.S., Rowe M. Influence of the Epstein–Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus-transformed B cells. *J. Virol.* 1987; 61(5): 1310–7. <https://doi.org/10.1128/jvi.61.5.1310-1317.1987>
 7. Romero-Masters J.C., Huebner S.M., Ohashi M., Bristol J.A., Benner B.E., Barlow E.A., et al. B cells infected with Type 2 Epstein–Barr virus (EBV) have increased NFATc1/NFATc2 activity and enhanced lytic gene expression in comparison to Type 1 EBV infection. *PLoS Pathog.* 2020; 16(2): e1008365. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008365>
 8. Correa R.M., Fellner M.D., Alonio L.V., Durand K., Teyssié A.R., Picconi M.A. Epstein–Barr virus (EBV) in healthy carriers: Distribution of genotypes and 30 bp deletion in latent membrane protein-1 (LMP-1) oncogene. *J. Med. Virol.* 2004; 73(4): 583–8. <https://doi.org/10.1002/jmv.20129>
 9. Srivastava G., Wong K.Y., Chiang A.K., Lam K.Y., Tao Q. Coinfection of multiple strains of Epstein–Barr virus in immunocompetent normal individuals: reassessment of the viral carrier state. *Blood*. 2000; 95(7): 2443–5.
 10. Van Baarle D., Hovenkamp E., Kersten M.J., Klein M.R., Miedema F., van Oers M.H. Direct Epstein–Barr virus (EBV) typing on peripheral blood mononuclear cells: no association between EBV type 2 infection or superinfection and the development of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1999; 93(11): 3949–55.
 11. Sixbey J.W., Shirley P., Chesney P.J., Buntin D.M., Resnick L. Detection of a second widespread strain of Epstein–Barr virus. *Lancet*. 1989; 2(8666): 761–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90829-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90829-5)
 12. 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. <https://doi.org/10.1006/viro.1999.9855>
 13. Cheung S.T., Leung S.F., Lo K.W., Chiu K.W., Tam J.S., Fok T.F., et al. Specific latent membrane protein 1 gene sequences in type 1 and type 2 Epstein–Barr virus from nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. *Int. J. Cancer*. 1998; 76(3): 399–406. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980504\)76:3<399:aid-ijc18>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980504)76:3<399:aid-ijc18>3.0.co;2-6)
 14. Oshima M., Azuma H., Okuno A. High prevalence of Epstein–Barr virus type A strain with the 30 b.p. deletion of the latent membrane protein-1 gene in a Japanese population. *Pediatr. Int.* 1999; 41(5): 490–5. <https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.1999.01122.x>
 15. Khanim F., Yao Q.Y., Niedobitek G., Sihota S., Rickinson A.B., Young L.S. Analysis of Epstein–Barr virus gene polymorphisms in normal donors and in virus-associated tumors from different geographic locations. *Blood*. 1996; 88(9): 3491–501.
 16. Smirnova K.V., Senyuta N.B., Botezatu I.V., Dushen'kina T.E., Lubenskaya A.K., Frolovskaya A.A., et al. Epstein–Barr virus in the ethnic Tatars population: the infection and sequence variants of LMP1 oncogene. *Uspekhii molekulyarnoy onkologii*. 2018; 5(3): 65–74. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2018-5-3> <https://elibrary.ru/vloxpu> (in Russian)
 17. Hahn P., Novikova E., Scherback L., Janik C., Pavlish O., Arkhipov V., et al. The LMP1 gene isolated from Russian nasopharyngeal carcinoma has no 30-bp deletion. *Int. J. Cancer*. 2001; 91(6): 815–21. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(200002\)9999:9999<:aid-ijc1122>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<:aid-ijc1122>3.0.co;2-w)
 18. Hassan R., White L.R., Stefanoff C.G., de Oliveira D.E., Felisbino F.E., Klumb C.E., et al. Epstein–Barr virus (EBV) detection and typing by PCR: a contribution to diagnostic screening of EBV-positive Burkitt's lymphoma. *Diagn. Pathol.* 2006; 1: 17. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-1-17>
 19. Salahuddin S., Khan J., Azhar J., B. Whitehurst C., Qadri I., Shackelford J., et al. Prevalence of Epstein–Barr Virus Genotypes in Pakistani Lymphoma Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018; 19(11): 3153–9. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.11.3153>
 20. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., eds. *Malignant Neoplasms in Russia in 2020 (Morbidity and Mortality) [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost')]*. Moscow; 2021. (in Russian)
 21. Young L.S., Yao Q.Y., Rooney C.M., Sculley T.B., Moss D.J., Rupani H., et al. New type B isolates of Epstein–Barr virus from Burkitt's lymphoma and from normal individuals in endemic areas. *J. Gen. Virol.* 1987; 68(Pt. 11): 2853–62. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-68-11-2853>

Информация об авторах:

Гурцевич Владимир Эдуардович[✉] – д-р мед. наук, профессор, главный научный консультант лаборатории вирусного канцерогенеза, НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: gurtsevitch-vlad-88@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1840-4364>

Лубенская Александра Кирилловна – научный сотрудник, лаборатория вирусного канцерогенеза, НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: lubenskoy.96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3953-7449>

Сенюта Наталья Борисовна – канд. мед. наук, научный консультант лаборатории вирусного канцерогенеза, НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: nat.senyuta@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8915-8274>

Смирнова Ксения Валерьевна – канд. биол. наук, заведующая лабораторией вирусного канцерогенеза, НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, РУДН, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: skv.lab@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6209-977X>

Участие авторов: Гурцевич В.Э. – идея и оформление исследования, оформление таблиц и рисунков, написание рукописи; Лубенская А.К. – определение типов ВЭБ, амплификация LMP1; Сенюта Н.Б. – систематизация результатов исследований, анализ последовательностей, идентификация вариантов LMP1; Смирнова К.В. – организация исследования, анализ результатов, редактирование рукописи.

Поступила 07.01.2024
Принята в печать 14.02.2024
Опубликована 28.02.2024

Information about the authors:

Vladimir E. Gurtsevitch[✉] – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief Scientific Adviser of the Laboratory of Viral Carcinogenesis, Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: gurtsevitch-vlad-88@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1840-4364>

Alexandra K. Lubenskaya – Researcher, Laboratory of Viral Carcinogenesis, Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: lubenskoy.96@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3953-7449>

Natalia B. Senyuta – PhD (Medicine), Scientific Consultant of the Laboratory of Viral Carcinogenesis, Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: nat.senyuta@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8915-8274>

Ksenia V. Smirnova – PhD (Biology), Head of the Laboratory of Viral Carcinogenesis, Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, RUDN University, Pirogov Medical University, Moscow, Russia. E-mail: skv.lab@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6209-977X>

Contribution: Gurtsevitch V.E. – idea and design of the study, design of tables and figures, writing the manuscript; Lubenskaya A.K. – determination of EBV types, LMP1 amplification; Senyuta N.B. – systematization of research results, sequence analysis, identification of LMP1 variants; Smirnova K.V. – organization of the study, analysis of results, editing of the manuscript.

Received 07 January 2024
Accepted 14 February 2024
Published 28 February 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-212>

© ЧАНЫШЕВ М.Д., ВЛАСЕНКО Н.В., РОЕВ Г.В., КОТОВ И.А., ГЛУЩЕНКО А.Г., МАКАШОВА В.В., ХАФИЗОВ К.Ф., АКИМКИН В.Г., 2024



Амплификационная панель NGS для секвенирования ДНК вируса гепатита В (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*)

Чанышев М.Д.^{1✉}, Власенко Н.В.¹, Роев Г.В.^{1,2}, Котов И.А.², Глущенко А.Г.^{1,2}, Макашова В.В.¹, Хафизов К.Ф.¹, Акимкин В.Г.¹¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Россия;²Московский физико-технический институт, 141701, г. Долгопрудный, Россия

Резюме

Введение. Гепатит В является актуальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. На клиническое течение заболевания, особенно на его склонность к хронизации инфекции и развитию устойчивости к терапии, значительное влияние оказывают генотип и специфические мутации вируса гепатита В (ВГВ). С учетом сохраняющейся важности эпидемиологического контроля и профилактики заболевания, существует необходимость в простом, высокочувствительном и надежном методе секвенирования полного генома ВГВ.

Цель работы. Создание и апробация амплификационной панели для полногеномного секвенирования ВГВ.

Материалы и методы. В настоящей работе мы представляем амплификационную панель NGS, предназначенную для секвенирования генома ВГВ на платформе Illumina. Панель, состоящая из 54 праймеров, разделенных на 2 пула и амплифицирующих перекрывающиеся участки генома ВГВ длиной до 300 п.н., была апробирована на 246 образцах ДНК ВГВ, выделенных из крови.

Результаты. Исследуемая выборка представляла собой широкое генотипическое разнообразие вируса, с выраженным преобладанием генотипа, характерного для Московского региона: 216 образцов были определены как генотип D, 27 – как генотип A, 2 – генотип В и 1 – генотип E. Пять образцов содержали по меньшей мере одну мутацию, связанную с устойчивостью к противовирусной терапии, в 23 образцах была найдена по меньшей мере одна мутация, связанная с ускользанием от поствакцинального ответа.

Заключение. В работе детально изложены этапы проведения полногеномного секвенирования ВГВ, приведены лабораторный протокол, нуклеотидные последовательности используемых праймеров и подход к анализу полученных данных. На примере выборки клинических образцов показана состоятельность применяемой панели. Панель для секвенирования ВГВ обладает большим потенциалом для использования в научных исследованиях, эпидемиологическом мониторинге и развитии методов персонализированной медицины.

Ключевые слова: ВГВ; гепатит В; NGS; полногеномное секвенирование

Для цитирования: Чанышев М.Д., Власенко Н.В., Роев Г.В., Котов И.А., Глущенко А.Г., Макашова В.В., Хафизов К.Ф., Акимкин В.Г. Амплификационная панель NGS для секвенирования ДНК вируса гепатита В (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*). *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 65–75. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-212> EDN: <https://elibrary.ru/cilsjh>

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 133 от 2 марта 2023 г).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-212>

NGS amplification panel for HBV (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*) sequencing

Mikhail D. Chanyshev^{1✉}, Natalia V. Vlasenko¹, German V. Roev^{1,2}, Ivan A. Kotov², Albina G. Glushchenko^{1,2}, Vera V. Makashova¹, Kamil F. Khafizov¹, Vasily G. Akimkin¹¹Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, Russia;²Moscow Institute of Physics and Technology, National Research University, 115184, Dolgoprudny, Russia

Abstract

Introduction. Hepatitis B virus (HBV) remains a pressing global public health concern. The clinical course of the disease, particularly its tendency towards chronicity and response to therapy, is significantly influenced by the HBV genotype and specific mutations. There is an imperative need for a straightforward, highly sensitive, and dependable method for whole genome sequencing of HBV.

Objective. Development and testing of an amplification panel for HBV whole-genome sequencing.

Materials and methods. We introduce an NGS amplification panel designed for genome sequencing of HBV on the Illumina platform. A panel consisting of 54 primers, divided into 2 pools and amplifying overlapping regions of the HBV genome up to 300 bp in length, was tested on 246 HBV DNA samples.

Results. The studied samples represented a genotypic diversity of the virus, with a pronounced predominance of the genotype specific to the Moscow region: 216, 27, 2, and 1 sample were identified as genotype D, A, B, and E, respectively. Five samples contained at least one mutation associated with antiviral therapy resistance, and twenty-three samples contained at least one mutation associated with vaccine escape described in the literature.

Conclusion. The present paper describes the stages of whole-genome sequencing of HBV, provides a laboratory protocol, nucleotide sequences of the primers and an approach to the data analysis. Using a list of clinical samples as example, the reliability of the panel is shown. The HBV panel holds immense potential for utilization in scientific research, epidemiological monitoring, and advancement of personalized medicine approaches.

Keywords: HBV; hepatitis B; NGS; whole genome sequencing

For citation: Chanyshv M.D., Vlasenko N.V., Roev G.V., Kotov I.A., Glushchenko A.G., Makashova V.V., Khafizov K.F., Akimkin V.G. NGS amplification panel for HBV (Hepadnaviridae: *Orthohepadnavirus*) sequencing. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 65–75. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-212> EDN: <https://elibrary.ru/cilshj>

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. The research protocol was approved by the Institutional Ethics Committee of the Central Research Institute of Epidemiology (Protocol No. 133 dated 2 March 2023).

Введение

Гепатит В, заболевание печени, вызываемое вирусом гепатита В (ВГВ), является глобальной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. насчитывалось 296 млн больных с диагнозом «хронический гепатит В» и в том же году было зарегистрировано около 820 тыс. смертельных исходов, связанных с гепатитом В, в основном вследствие развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Геном ВГВ представляет собой частично двухцепочечную кольцевую ДНК длиной 3200 п.н., содержащую четыре перекрывающиеся открытые рамки считывания (pre-S1/pre-S2/S, pre-C/C, P и X). Эти участки кодируют несколько белков, таких как поверхностные белки S, M и L, содержащие антиген HBs (HBsAg), белки precore/core, содержащие антигены HBeAg и HBcAg, полимераза (P), и белок X, содержащий антиген HBxAg [2].

В настоящее время выделяют 10 генотипов ВГВ (от А до J), нуклеотидная последовательность которых различается более чем на 7,5%. Каждый генотип подразделяется на подтипы, имеющие более 4% нуклеотидных различий [3]. В отличие от известных уже долгое время основных генотипов от А до Н, два новых генотипа (I и J) были предложены относительно недавно [4, 5]. Распределение генотипов ВГВ варьируется в разных географических регионах. Известно, что генотип D преобладает в странах Евразии, включая Россию, в то время как генотип А широко распространен в Восточной Африке. Таким образом, региональные различия среди генотипов ВГВ отражают многообразие вируса в разных географических точках [6]. Многочисленные исследования показывают,

что генотипы и подтипы ВГВ, генетические варианты и однонуклеотидные мутации вируса могут быть связаны с различными клиническими особенностями течения заболевания и такими исходами, как ЦП и ГЦК. Так, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что генотипы В и D в меньшей степени связаны с хронизацией инфекционного процесса, в отличие от генотипов А и С. В то же время генотипы А и В характеризуются высоким ответом к интерферонотерапии и лучшим прогнозом в отношении ЦП и ГЦК по сравнению с генотипами С и D [7].

Немаловажными являются результаты исследований, направленных на выявление отдельных мутаций, влияющих на течение и исход гепатита В. Так, ряд мутаций в домене обратной транскриптазы (RT) гена P ВГВ был определен в исследованиях качестве способствующих развитию резистентности к противовирусной терапии. Например, было показано, что rtV173L накапливается в вирусной популяции на фоне терапии ламивудином, а также что эта мутация повышает эффективность репликации вируса *in vitro* [8]. Мутация rtM204I/V ассоциирована с устойчивостью к ламивудину и телбивудину; N236T и A181T/V связаны с устойчивостью к препарату адефовир дипивоксил; M204V + L180M и T184A/G/I/L/S, S202G и M250V приводят к резистентности к энтекавиру [9, 10]. Аминокислотные замены rtL180M, rtA181T/V, rtT184G/S, rtS202G/I, rtM204I/V, rtN236T и rtM250V характеризуются как мутации, приводящие к резистентности к терапии аналогами нуклеотидов и нуклеозидов (АН) [11]. Замены rtV173L, rtA181T/V/S и rtT184G/S/A среди многих других были вероятнее всего связаны с резистентностью к терапии АН в китайской популяции [12]. Информация о наличии этих мутаций принимается во внимание при вы-

боре оптимальной терапии. Известен ряд мутаций гена *S*, связанных с ускользанием от иммунного ответа. Например, аминокислотные замены K141E/I/R и G145A/R характеризуются наиболее доказанной взаимосвязью с ускользанием от иммунитета, что подтверждается как с помощью клинических данных, так и *in vitro* [13, 14]. Мутации L109R, Q129R, M133L, S143L и D144E, ассоциированные с ускользанием от поствакцинального ответа, были выявлены среди изолятов генотипа D в Иордании [15]. T116N, P120S/E, I/T126A/N/I/S, Q129H/R, M133L, K141E, P142S, D144A/E и G145R/A были описаны в качестве значимых мутаций в отношении реактивации гепатита В при иммуносупрессивной терапии [16]. Замены P120T, Q129H, M133I/T, F/Y134N/L также ассоциированы с ложноотрицательными ошибками диагностических тестов, с ускользанием от поствакцинального ответа или от иммуноглобулиновой терапии [17]. P120T, T126S, Q129H, G130N, S143L, D144A и G145A/R были отмечены как связанные с высоким риском диагностических ошибок [18]. Мутации гена *S* E164D, I195M, P217L и P120S были выявлены у населения со скрытой инфекцией ВГВ в Северной Бразилии [19]. Особый интерес представляет ген *X* – в многочисленных работах было показано, что он участвует в канцерогенезе. Ключевые мутации в гене *X*, такие как G1613A, C1653T, T1674C/G, T1753V и A1762T/G1764A, постепенно накапливаются в процессе канцерогенеза и могут являться факторами риска развития ГЦК. Присутствие комбинации мутаций гена *X* может быть использовано для прогнозирования возникновения и прогрессирования ГЦК [20]. Z. Belaiba и соавт. провели анализ всего генома ВГВ до и во время длительной терапии у 5 пациентов с хронической формой гепатита В и определили мутации в генах *S*, *C* и *X*, которые могут быть связаны с прогрессированием заболевания до ЦП и/или ГЦК [2].

Таким образом, несмотря на то что многие исследования ВГВ были сосредоточены на конкретных областях генома вируса, таких как гены *S* или *X*, существует необходимость в полногеномном секвенировании ВГВ, для чего разработаны различные подходы. Типичными методами являются амплификация фрагментов длиной 1000–1500 п.н. и секвенирование по Сэнгеру [2, 21]. Вероятно, из-за трудозатратности по времени и стоимости секвенирования по Сэнгеру в таких исследованиях обычно исследуют относительно небольшое число образцов. Например, Ю.В. Останкова и соавт. определяли полную последовательность генома ВГВ в 3 образцах [22]. В упомянутом выше исследовании Z. Belaiba и соавт. приняли участие 5 пациентов [2]. Также были опубликованы исследования с относительно большим числом образцов. S. Lin и соавт. получили 183 полные последовательности генома ВГВ из 1263 образцов сыворотки крови, положительных на HBsAg [23].

Секвенирование нового поколения (Next generation sequencing, NGS) позволяет проводить анализ большего числа образцов с наименьшими затратами средств и времени по сравнению с секвенированием по Сэн-

геру. Имеется относительно небольшое количество работ, в которых полный геном ВГВ был определен с помощью метода NGS. Так, Q. Chen и соавт. определили последовательности ВГВ всего генома у 9 пациентов в четырех разных временных точках с помощью NGS (амплификация длинных участков ВГВ + Celero EZ DNA-Seq) [24]. S. Lin и соавт. использовали NGS для исследования того, как вирусные квазивиды всего генома ВГВ эволюционируют и диверсифицируются в ответ на сероконверсию HBeAg и вирусный контроль, у 50 пациентов [25]. Мы разработали панель амплификации NGS для быстрого и надежного секвенирования всего генома ВГВ и протестировали ее на 246 клинических образцах.

Материалы и методы

Клинические образцы

Для подбора оптимальных условий пробоподготовки был использован контрольный образец плазмы крови, предоставленный производственным отделом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Далее амплификационная панель ВГВ была апробирована на 246 клинических образцах плазмы крови, полученных от пациентов, наблюдающихся по поводу гепатита В в клиническом центре ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на использование образцов плазмы крови в исследовании. Отбор пациентов по возрасту, полу, этнической принадлежности или клиническим особенностям заболевания не проводился. Настоящая работа одобрена локальным Этическим комитетом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 133 от 2 марта 2023 г.). Выделение ДНК из образцов плазмы крови проводили с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс», Россия). Вирусную нагрузку для 210 образцов определяли с помощью набора реагентов HBV-Monitor-FL («АмплиСенс», Россия). Средняя вирусная нагрузка составила $2,81 \times 10^4$ МЕ/мл. Вирусная нагрузка для 36 образцов была неизвестна. Информация о поле и возрасте пациентов, а также вирусной нагрузке для каждого образца содержится в **таблице S1**, представленной в дополнительных материалах на сайте журнала.

Подбор праймеров

В настоящем исследовании в качестве референсной последовательности для подбора праймеров был использован генотип E ВГВ из базы данных HBVdb [26]. Процесс подбора подходящих праймеров повторял метод, представленный в предыдущей публикации [27]. Во-первых, в геноме был сделан выбор предпочтительной для связывания праймера области-мишени в диапазоне 60–150 п.н. Затем данная область была разделена на все возможные фрагменты в диапазоне от 16 до 30 п.н., которые дополнительно отбирали на основе их температуры плавления (T_m), рассчитанной с помощью Thermo Fisher multiple primer analyser. Были выбраны только олигонуклеотиды с T_m меж-

ду 62 и 64 °С. Затем к выбранным фрагментам добавляли адаптерные последовательности и удаляли любые олигонуклеотиды, которые образовывали гомодимеры. Для оценки потенциальных взаимодействий праймеров были рассчитаны попарные значения изменения свободной энергии Гиббса между каждым олигонуклеотидом и праймерами, включенными в пул ранее. Для расчета изменения свободной энергии Гиббса использовали программу PrimerDimer [28]. В результате, в пул добавляли один олигонуклеотид с наилучшей суммарной оценкой парного изменения свободной энергии Гиббса. Данный процесс повторяли многократно, двигаясь от 5'-конца к 3'-концу генома, пока весь вирусный геном не был покрыт праймерами. В процессе тестирования панели некоторые праймеры были заменены на подобранные вручную. В результате были выбраны 54 праймера для амплификации вирусного генома, разбитого на 20 регионов.

Секвенирование ВГВ

Для амплификации всего генома ВГВ использовали панель праймеров, содержащих на концах последовательности адаптеров Illumina. Мультиплексную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в двух отдельных реакциях, содержащих 10 мкл матричной ДНК, 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), праймеры (конечная концентрация каждого праймера в реакционной смеси и номер пула указаны в **таблице S2** в дополнительных материалах на сайте журнала) и стерильную воду, не содержащую нуклеаз, в конечном объеме 25 мкл. В результате при средней вирусной нагрузке $1,12 \times 10^5$ МЕ/мл в ПЦР-смеси присутствовало $2,24 \times 10^3$ копий. Протокол амплификации: (1) денатурация при 95 °С в течение 3 мин; (2) 16 циклов: 95 °С – 30 с, 55 °С – 30 с, 72 °С – 20 с; (3) финальная элонгация при 72 °С в течение 3 мин. Смешанные продукты ПЦР очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 1 : 1, элюция в 15 мкл 0,1× TE. Индексацию ПЦР проводили в реакционном объеме 25 мкл, содержащем 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), 5 мкл очищенных продуктов ПЦР, стерильную воду, не содержащую нуклеаз, и адаптеры Nextera index, конечная концентрация каждого праймера составляла 200 нМ. Профиль амплификации: (1) денатурация при 95 °С в течение 1 мин; (2) 25 циклов: 95 °С – 20 с, 55 °С – 30 с, 72 °С – 20 с; (3) финальная элонгация при 72 °С в течение 3 мин. Продукты ПЦР визуализировали с помощью электрофореза в 1,7% агарозном геле, окрашенном бромистым этидием. Смешанные продукты ПЦР-индексации очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 1 : 1. Концентрацию очищенной библиотеки измеряли с помощью набора для анализа Qubit dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 4.0 (Invitrogen, США). Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq с использо-

ванием набора реагентов MiSeq v2 (300 и 500 циклов) или набора реагентов MiSeq v3 (600 циклов).

Биоинформатический анализ

Полученные прочтения прошли отбор по контролю качества секвенирования с помощью программы FastQC. Последовательности адаптеров были удалены из прочтений с помощью программы Trimmomatic, а последовательности праймеров – с помощью программы Cutadapt. Далее обработанные прочтения были выровнены на референсную последовательность с помощью программного обеспечения Bowtie2. На последнем этапе последовательности были импортированы из файлов формата bam с помощью программы iVar.

Программа для сборки генома ВГВ

Вместе с панелью праймеров мы представляем программу для обработки данных, полученных с помощью нашего метода. Программа основана на нескольких ключевых идеях: 1) рассматриваются только прочтения, содержащие известные праймеры на концах; 2) также прочтения должны быть сходными с известными генотипами ВГВ; 3) качество прямых прочтений обычно лучше, чем качество обратных прочтений, поэтому при перекрывании парных прочтений учитываются прямые прочтения; 4) качество прочтений обычно снижается ближе к концу, поэтому при перекрывании ампликонов предпочтение отдается ампликону с большим номером. Несмотря на большое количество возражений, представленная схема позволяет быстро и легко генерировать геномы ВГВ из прочтений NGS. Более того, во многих случаях программа позволяет получить правильный результат, в то время как стандартная биоинформатическая обработка приводит к ошибкам, в основном связанным с несоответствием истинной и референсной последовательностей. Используя необработанные данные NGS, программа собирает геномы ВГВ и проводит анализ покрытия и гетерогенности прочтений. Запуск возможен из любой среды разработки Python или из командной строки в любой операционной системе. Программа и подробное описание доступны по адресу https://github.com/ChanyshevMD/HBV_seq.

Валидация панели

Для проверки панели ВГВ мы секвенировали три образца разных генотипов (образец 1: A2; образец 2: D3; образец 3: B2), используя альтернативный подход. ДНК ВГВ амплифицировали с использованием трех пар праймеров AF:

5'-AAGAACTCCCTCGCCTC-3',
AR: 5'-GATGATGGGATGGGAATACARGTG-3',
BF: 5'-GGTATGTTGCCCGTTTGTCC-3',
BR: 5'-GCWAGGAGTTCGCGAGTATGG-3',
CF: 5'-TGCCAAGTGTTTGCTGACGC-3', CR: 5'-TGAGATCTTCTGCGACGCGG-3'.

Длины ампликонов для каждой пары праймеров AF/AR, BF/BR и CF/CR составляли соответственно 1460, 829 и 1257 п.н. (изолят P2-121214, GenBank:

AB981583.1). Пары праймеров AF/AR и BF/BR были использованы в исследовании Hebele-Barbosa и соавт. [29]. ПЦР-смесь содержала 10 мкл матричной ДНК, 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 мМ («АмплиСенс», Россия), праймеры с конечной концентрацией 200 нМ и стерильную воду, не содержащую нуклеаз, в конечном объеме 25 мкл. Протокол амплификации: (1) денатурация при 95 °C в течение 3 мин; (2) 16 циклов: 95 °C – 30 с, 55 °C – 30 с, 72 °C – 90 с; (3) финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Длину полученных продуктов ПЦР проверяли с помощью электрофореза в 1% агарозном геле. Очищенные продукты ПЦР количественно определяли с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen) и набора DNA High Sensitivity Assay kit (ThermoFisher). Для каждого образца три продукта ПЦР (А, В и С) разводили до 0,2 нг/мкл и смешивали в эквимоллярной концентрации. Подготовку библиотеки проводили с использованием набора Nextera XT DNA (Illumina) в соответствии с инструкциями производителя, изменив концентрацию вводимой ДНК до 0,5 нг (ампликоны А, В и С для каждого образца). Проиндексированная библиотека Nextera была далее обработана как стандартная библиотека панели ВГВ после индексации. Контроль качества прочтений осуществляли с помощью FastQC. Удаление последовательностей адаптеров из прочтений было произведено с помощью программы Trimmomatic, а удаление последовательностей праймеров – с помощью программы Cutadapt. Далее обработанные прочтения были выровнены на референсную последовательность с помощью программного обеспечения bwa-mem. На последнем этапе последовательности были импортированы из файлов формата bam с помощью программы iVar. Кроме того, нуклеотидные последовательности продуктов ПЦР были определены методом секвенирования по Сэнгеру,

которое проводилось в специализированном отделе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора с помощью 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) и набора BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (ThermoFisher, США). Результаты секвенирования с помощью нашей панели ВГВ, Nextera и по Сэнгеру совпадали практически полностью. Файлы сырых прочтений NGS и по Сэнгеру для всех трех образцов могут быть загружены по ссылке https://github.com/ChanyshvMD/HBV_seq.

Построение филогенетического дерева

Для построения филогенетического дерева были использованы полученные в настоящей работе нуклеотидные последовательности и 199 референсных геномов ВГВ (список S1, см. дополнительные материалы на сайте журнала) из базы данных HBVdb [26], представляющих генотипы А, В, D и Е. Множественное выравнивание последовательностей произведено с использованием MAFFT v7.490 [30]. Дерево было построено в MEGA v11.0.11 [31] с использованием алгоритма присоединения соседей и укорено при помощи метода средней точки. Визуализация выполнена с использованием библиотеки ete3 [32]. Четыре образца (Sample_019, Sample_082, Sample_089, Sample_133) по причине низкого покрытия не были генотипированы и, следовательно, не использовались при нахождении расположения на дереве.

Результаты

Секвенирование клинических образцов

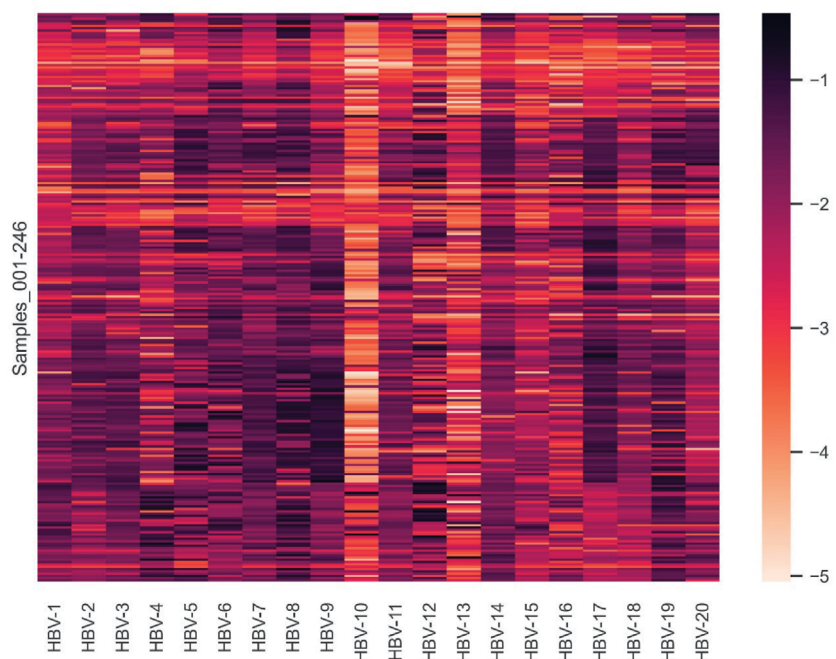
В рамках настоящей работы было секвенировано и проанализировано 246 клинических образцов от пациентов, наблюдающихся по поводу гепатита В в медицинских учреждениях г. Москвы. Глубина прочтения ампликонов представлена на **рис. 1**. Консенсус-

Рис. 1. Log10 глубины прочтения для каждого ампликона, нормированной на общее количество прочтений на образец.

Весь геном ВГВ был поделен на 20 ампликонов (HBV-1–HBV-20).

Fig. 1. Log10 transformed read counts per amplicon norma by total reads per sample.

HBV genome was divided into 20 amplicons (HBV-1–HBV-20).



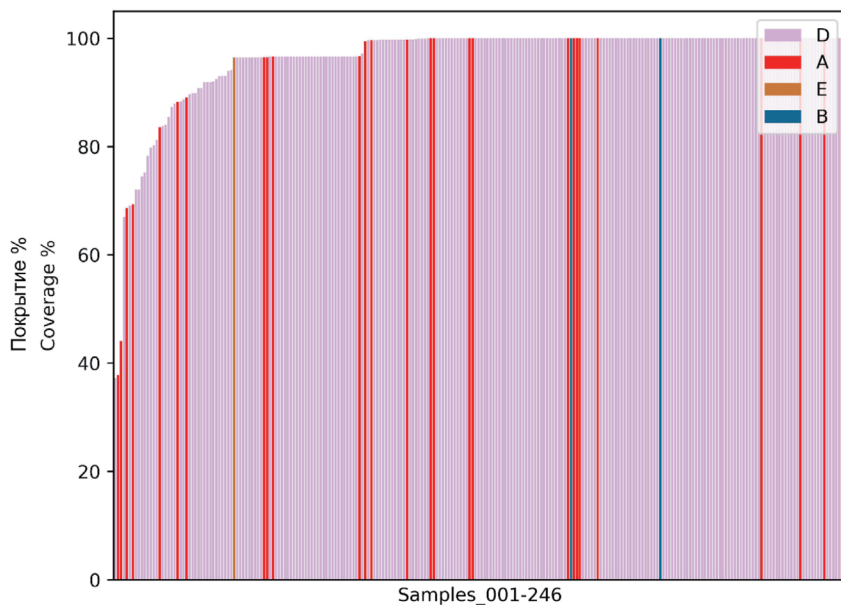


Рис. 2. Покрывтие 246 образцов.

Область генома считали прочитанной при глубине не менее 10 прочтений. Образцы отсортированы по проценту покрывтия.

Генотипы выделены цветами в соответствии со статьей S. Velkov и соавт. [6].

Fig. 2. Coverage of 246 samples.

The genome region was considered as covered at a minimum depth of 10 reads. Samples are sorted by coverage. The color designation of HBV genotypes corresponds to that from S. Velkov et al. [6].

ные последовательности были собраны при помощи программы, описанной выше, и валидированы путем сравнения с консенсусными последовательностями, полученными стандартными биоинформатическими методами. Полученные последовательности представлены в файле HBV_samples.fa в дополнительных материалах. Средний процент покрывтия генома ВГВ составил 96,3%. При этом 126 образцов были прочитаны на 100% (**рис. 2**). По-видимому, низкий процент покрывтия некоторых образцов может быть обусловлен недостаточным количеством и качеством ДНК ВГВ. Генотипы определяли по сходству с референсными геномами, в неоднозначных случаях строили филогенетическое дерево (**рис. 3**). Большинство образцов (88%) было классифицировано как генотип D. Подтип D1 был установлен в 113 случаях, D2 представлен 62 образцами, а субтип D3 выявлен в 41 исследуемом образце. Всего 11% образцов представляли генотип А, исключительно подтип А2, два исследуемых образца были определены как генотип В2, а в одном случае определен генотип Е. Филогенетическое дерево представлено на **рис. 4**; следует отметить заметное разнообразие генетических вариантов.

Последующий анализ секвенированных последовательностей включал выявление и оценку распространенности мутаций ВГВ, значимых в отношении терапии и профилактики заболевания. К подобного рода мутациям относятся замены в RT-домене гена *P*: L80I/V, I169T, V173L/M, L180M, A181S, T184I/L/S, S202G, M204V/I, N236T, M250V, ассоциированные с устойчивостью к противовирусной терапии, а также такие замены в гене *S*, как L109R, T116N, P120S/T/E, T126A/N/I/S, Q129H/R, G130N, M133L/I/T, F/Y134N/L, K141E/I/R, P142S, S/T143L, D144A/E, G145A/R, E164D, I195M, связанные с иммунным ускользанием. Пять образцов содержали по меньшей мере одну мутацию, связанную с устойчивостью к противовирусной терапии, и в 23 образцах была найдена по меньшей мере одна

мутация, связанная с ускользанием от иммунного ответа. Кроме того, в 8 образцах находилась по меньшей мере одна аминокислотная замена в местах мутаций, связанных с ускользанием от иммунитета. Мутации представлены в виде диаграммы на **рис. 5**. Не менее важным вопросом в научной деятельности является поиск и углубленное изучение мутаций вируса, оказывающих значимое влияние на прогноз основного заболевания и скорость развития патологии печени. По результатам многочисленных исследований, направленных на формирование представления о специфичных маркерах, характеризующих потенциально неблагоприятное течение гепатита В, основное внимание обращено на *X*, *preS* и *core*-гены ВГВ. Так, замены W28* и G29D в *preS*-регионе

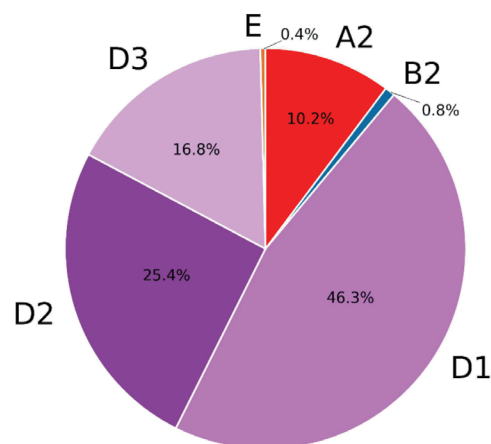


Рис. 3. Встречаемость различных генотипов ВГВ в Московской области России.

Генотипы выделены цветами в соответствии со статьей S. Velkov и др. [6].

Fig. 3. Occurrence of various HBV genotypes in the Moscow region of Russia.

The color designation of HBV genotypes corresponds to that from [6].

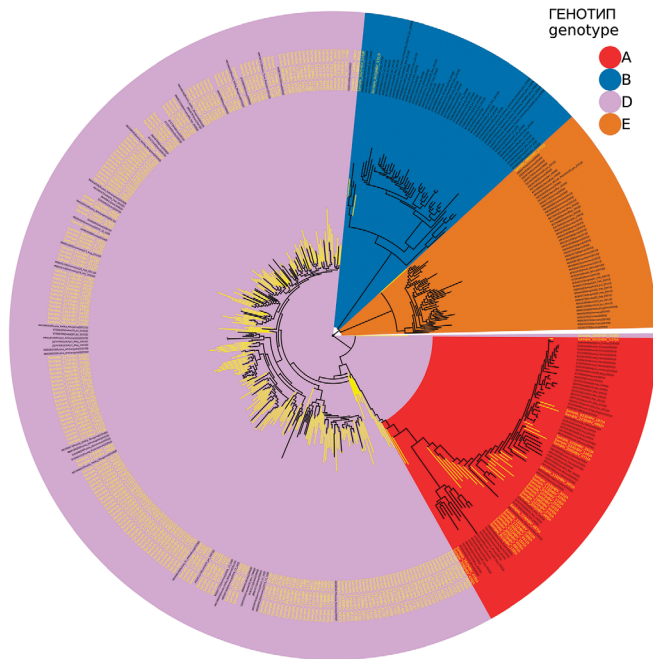


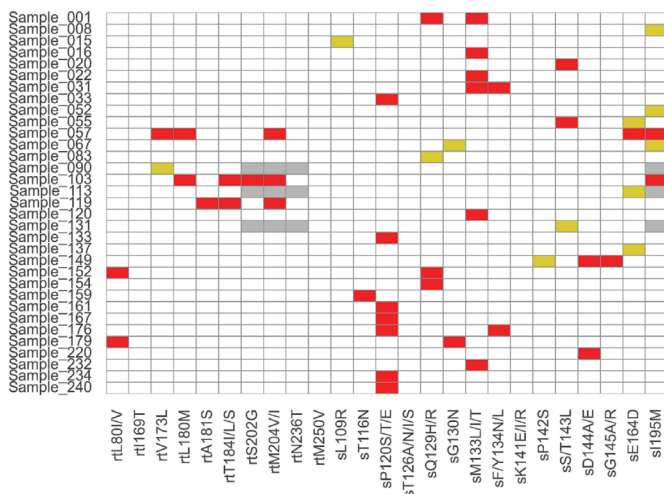
Рис. 4. Филогенетическое дерево секвенированных образцов ВГВ.

Дерево было построено в MEGA v11.0.11 с использованием алгоритма присоединения соседей и укоренено при помощи метода средней точки. Визуализация выполнена с использованием библиотеки ete3. Генотипы А, В, D, Е отмечены соответственно красным, синим, фиолетовым и оранжевым цветами. Референсные последовательности помечены черным цветом, а секвенированные в данной работе – желтым.

Fig. 4. Phylogenetic tree for sequenced HBV samples.

The tree was constructed in MEGA v11.0.11 using the neighbor joining algorithm and rooted using the midpoint method. Visualization was made using the ete3 library. Genotypes A, B, D, E are marked in red, blue, violet, and orange, respectively. References and sequences from this study are highlighted in black and yellow, respectively.

были выявлены в 69 и 33% образцов соответственно. Аминокислотные замены F24Y, E64D, E77Q, A80I/T/V, L116I и cE180A в core-регионе встречались в 10,5, 22, 10, 38, 44 и 0,4% образцов соответственно. В гене X ВГВ нуклеотидные замены G1613A,



S1653T, T1674S, T1753V, A1762T, G1764A и T1768A обнаружены в 9, 11, 11, 26, 26, 33 и 2 образцов соответственно. Данные замены, согласно данным литературы [20, 33], являются маркерами, указывающими на вероятность неблагоприятного течения гепатита В и высокую скорость развития ГЦК. Распространенность вышеуказанных мутаций ВГВ сравнительно велика в исследуемой выборке пациентов Московского региона. Данный факт, несомненно, указывает на необходимость дальнейшего мониторинга вируса, циркулирующего на территории региона, с целью формирования прогностических моделей и оптимизации оказания медицинской квалифицированной помощи.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные о генотипическом разнообразии ВГВ, представленном на территории Московского региона, согласуются с немногочисленными опубликованными результатами коллег. Так, в работе В.В. Клушкиной и соавт., по результатам проведенного секвенирования области гена S в 63 образцах сыворотки крови из Московской области, генотип D был обнаружен в 84% исследованных образцов (52/63), генотип А – в 14% (9/63) и генотип С – в 2% (1/63). Кроме того, генотип D был представлен четырьмя подтипами: D1, D2, D3 и D4; генотип А состоял только из подтипа А2, а генотип С – только из подтипа С1 [34]. Согласно исследованию В.А. Мануйлова и соавт., распределение генотипов ВГВ в выборках городского населения бывшего западного СССР (179 человек) представляет собой: D – 82%, А – 17%, С – 1%. Генотип D был представлен подтипами D1, D2 и D3, генотип А – подтипом А2, генотип С – подтипом С2 [35]. Кроме того, наши данные согласуются с обзорной статьей о распространенности генотипов ВГВ во всем мире [6]. Сравнение распространенности мутаций, связанных с резистентностью к противовирусной терапии или ускользанием от поствакцинального ответа, затруднено из-за различий в терапевтических подходах в разных странах. Например, в России почти все население вакцинировано против ВГВ, но при этом

Рис. 5. Встречаемость мутаций в RT-домеине гена P, связанных с устойчивостью к противовирусной терапии, и мутаций в гене S, связанных с ускользанием от поствакцинального ответа.

Серые поля представляют собой неопределенные области, белые – дикий тип, желтые – замены, не описанные в литературе, красные – мутации, описанные в литературе как мутации устойчивости к противовирусной терапии и мутации, ускользания от иммунитета. Представлено всего 33 образца, содержащих хотя бы одно отличие от дикого типа.

Fig. 5. The detection rates of mutations in RT domain of P gene associated with resistance to antiviral therapy and mutations in S gene associated with evasion of vaccine-induced response.

Gray, white, yellow, and red boxes represent respectively the undetermined regions, wild type, substitutions not described in the literature, and substitutions described in the literature data as associated with resistance to antiviral therapy and vaccine escape mutations. Total 33 samples containing at least one difference from the wild type are presented.

противовирусная терапия АН практически не применяется. В упомянутой выше статье В.А. Мануйлова и соавт. описаны нуклеотидные последовательности ВГВ городского населения бывшего западного СССР, 2 из 179 образцов содержат по меньшей мере одну мутацию, связанную с резистентностью к терапии (rtL173V KX925288 и rtS202G AY603465), в 14 образцах обнаружена по меньшей мере одна мутация, связанная с устойчивостью к иммунитету. Кроме того, 8 образцов содержали по меньшей мере одну аминокислотную замену в местах мутаций, возникающих в вирусных геномах в ответ на вакцинацию. Мутации представлены в виде диаграммы на рисунке S1 (см. дополнительные материалы). Таким образом, встречаемость мутаций в образцах из работы В.А. Мануйлова и соавт. согласуется с результатами, полученными в настоящем исследовании: несколько мутаций устойчивости к противовирусной терапии и около 20 мутаций, связанных с ускользанием от иммунного ответа, среди двух сотен образцов.

Мутации X, пресоге- и соге-регионов ВГВ, охарактеризованные в научной мировой литературе в качестве маркеров неблагоприятного течения и исходов заболевания, также затронуты в настоящей работе в силу важности изучения функциональных замен в данных регионах и относительно высокой распространенности этих замен. Проведение подобного рода исследований, направленных на пристальное изучение отдельных мутаций ВГВ и оказываемого эффекта на организм человека, безусловно, требует быстрого и в то же время точного метода определения нуклеотидной последовательности циркулирующего возбудителя. Полученные в настоящей работе результаты указывают на возможность применения амплификационной панели с целью проведения полногеномного секвенирования ВГВ при помощи NGS и последующего анализа. Сферы применения получаемых данных охватывают области научных интересов как со стороны классической эпидемиологии, так и с точки зрения развития персонализированного подхода к ведению пациента. С одной стороны, применение методов полногеномного секвенирования позволит использовать получаемые данные в рутинной научной практике при проведении эпидемиологических исследований по оценке и анализу распространенности генотипов и субтипов вируса на территории РФ, при формировании прогностических эпидемиологических моделей развития эпидемического процесса, проведении эпидемиологических исследований и др. С другой стороны, данный подход позволит решить узкие научные задачи по выявлению нуклеотидных замен – как активно изучаемых в мире, так и впервые обнаруживаемых.

Заключение

В настоящей работе детально изложены этапы проведения полногеномного секвенирования ВГВ, приведены лабораторный протокол, нуклеотидные последовательности используемых праймеров и подход к анализу полученных данных. На примере выборки клинических образцов показана состоя-

тельность применяемой панели в частности и применяемого метода в целом. Методология, продемонстрированная в настоящем исследовании, обладает большим потенциалом для использования для научных и практических целей. Данный подход может широко применяться в исследовательских проектах для углубления знаний о ВГВ и выявления сложных взаимосвязей между генетическими вариантами возбудителя и клиническими исходами заболевания. Кроме того, полногеномное секвенирование ВГВ может быть использовано в рамках оптимизации системы эпидемиологического надзора, позволяя обеспечивать эффективный мониторинг за динамикой распространения возбудителя. Примечательно, что понимание динамики мутационного процесса вирусного генома и закрепления в популяции определенных вариантов в конечном итоге может обеспечить реализацию программ по персонализированной терапии, позволяя принимать обоснованные решения с учетом конкретных генетических профилей ВГВ у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Hepatitis B; 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Belaiba Z., Ayouni K., Gdoura M., Kammoun Rebai W., Touzi H., Sadraoui A., et al. Whole genome analysis of hepatitis B virus before and during long-term therapy in chronic infected patients: Molecular characterization, impact on treatment and liver disease progression. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 1020147. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1020147>
3. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology.* 2014; 57(3-4): 141–50. <https://doi.org/10.1159/000360947>
4. Tran T.T., Trinh T.N., Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *J. Virol.* 2008; 82(11): 5657–63. <https://doi.org/10.1128/JVI.02556-07>
5. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J. Virol.* 2009; 83(20): 10538–47. <https://doi.org/10.1128/JVI.00462-09>
6. Velkov S., Ott J.J., Protzer U., Michler T. The global hepatitis B virus genotype distribution approximated from available genotyping data. *Genes (Basel).* 2018; 9(10): 495. <https://doi.org/10.3390/genes9100495>
7. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(18): 5427–34. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5427>
8. Delaney W.E. 4th, Yang H., Westland C.E., Das K., Arnold E., Gibbs C.S., et al. The hepatitis B virus polymerase mutation rt-V173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. *J. Virol.* 2003; 77(21): 11833–41. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.21.11833-11841.2003>
9. Zhang X., Chen X., Wei M., Zhang C., Xu T., Liu L., et al. Potential resistant mutations within HBV reverse transcriptase sequences in nucleos(t)ide analogues-experienced patients with hepatitis B virus infection. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8078. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44604-6>
10. Vincenti D., Piselli P., Solmone M., D'Offizi G., Capobianchi M.R., Menzo S. Evolutionary trends of resistance mutational patterns of HBV reverse transcriptase over years (2002–2012) of different treatment regimens: The legacy of lamivudine/adefovir combination treatment. *Antiviral. Res.* 2017; 143: 62–8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.008>
11. Araujo N.M., Teles S.A., Spitz N. Comprehensive analysis of clinically significant hepatitis B virus mutations in relation to genotype, subgenotype and geographic region. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 616023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.616023>

12. Liu Y., Wang C., Zhong Y., Li X., Dai J., Ren X., et al. Genotypic resistance profile of hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of nucleos(t)ide analogue-experienced Chinese patients with chronic HBV infection. *J. Viral. Hepat.* 2011; 18(4): e29–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01360.x>
13. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4(Suppl. 1): 11–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1997.tb00155.x>
14. Mokaya J., Vasylyeva T.I., Barnes E., Ansari M.A., Pybus O.G., Matthews P.C. Global prevalence and phylogeny of hepatitis B virus (HBV) drug and vaccine resistance mutations. *J. Viral. Hepat.* 2021; 28(8): 1110–20. <https://doi.org/10.1111/jvh.13525>
15. Ababneh N.A., Sallam M., Kaddomi D., Attili A.M., Bsisu I., Khammes N., et al. Patterns of hepatitis B virus S gene escape mutants and reverse transcriptase mutations among genotype D isolates in Jordan. *PeerJ.* 2019; 7: e6583. <https://doi.org/10.7717/peerj.6583>
16. Lazarevic I., Banko A., Miljanovic D., Cupic M. Immune-escape hepatitis B virus mutations associated with viral reactivation upon immunosuppression. *Viruses.* 2019; 11(9): 778. <https://doi.org/10.3390/v11090778>
17. Avellón A., Echevarria J.M. Frequency of hepatitis B virus ‘a’ determinant variants in unselected Spanish chronic carriers. *J. Med. Virol.* 2006; 78(1): 24–36. <https://doi.org/10.1002/jmv.20516>
18. Ma Q., Wang Y. Comprehensive analysis of the prevalence of hepatitis B virus escape mutations in the major hydrophilic region of surface antigen. *J. Med. Virol.* 2012; 84(2): 198–206. <https://doi.org/10.1002/jmv.23183>
19. Araújo S.D.R., Malheiros A.P., Sarmiento V.P., Nunes H.M., Freitas P.E.B. Molecular investigation of occult hepatitis B virus infection in a reference center in Northern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2022; 26(3): 102367. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102367>
20. Zhou X., Liu D., Li Z., Zhao J., Cai S., Cao G. The mechanism of hepatitis B virus X gene in promoting hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Sci. Clin. Ther.* 2022; 6(2): 222–33. <https://doi.org/10.26502/jcsct.5079158>
21. Abdou Chekaraou M., Briclher S., Mansour W., Le Gal F., Garba A., Dény P., et al. A novel hepatitis B virus (HBV) subgenotype D (D8) strain, resulting from recombination between genotypes D and E, is circulating in Niger along with HBV/E strains. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(Pt. 6): 1609–20. <https://doi.org/10.1099/vir.0.018127-0>
22. Останкова Ю.В., Семенов А.В., Зуева Е.Б., Тотолян А.А. Первые случаи выявления вируса гепатита В субгенотипа D4 у больных хроническим, острым и скрытым вирусным гепатитом В в Российской Федерации. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2020; 38(4): 180–7. <https://doi.org/10.17116/molgen202038041180> <https://elibrary.ru/cuboiu>
23. Liu H., Shen L., Zhang S., Wang F., Zhang G., Yin Z., et al. Complete genome analysis of hepatitis B virus in Qinghai-Tibet plateau: the geographical distribution, genetic diversity, and co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies. *Virol. J.* 2020; 17(1): 75. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01350-w>
24. Chen Q.Y., Jia H.H., Wang X.Y., Shi Y.L., Zhang L.J., Hu L.P., et al. Analysis of entire hepatitis B virus genomes reveals reversion of mutations to wild type in natural infection, a 15 year follow-up study. *Infect. Genet. Evol.* 2022; 97: 105184. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105184>
25. Lin S.R., Yang T.Y., Peng C.Y., Lin Y.Y., Dai C.Y., Wang H.Y., et al. Whole genome deep sequencing analysis of viral quaspecies diversity and evolution in HBeAg seroconverters. *JHEP Rep.* 2021; 3(3): 100254. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100254>
26. HBVdb. Available at: <https://hbvdb.lyon.inserm.fr/HBVdb/HBVdb-Index>
27. Kotov I., Saenko V., Borisova N., Kolesnikov A., Kondrasheva L., Tivanova E., et al. Effective approaches to study the genetic variability of SARS-CoV-2. *Viruses.* 2022; 14(9): 1855. <https://doi.org/10.3390/v14091855>
28. Johnston A.D., Lu J., Ru K.L., Korbie D., Trau M. PrimerROC: accurate condition-independent dimer prediction using ROC analysis. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 209. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36612-9>
29. Hebler-Barbosa F., Wolf I.R., Valente G.T., Mello F.C.D.A., Lampe E., Pardini M.I.M.C., et al. A new method for next-generation sequencing of the full hepatitis B virus genome from a clinical specimen: impact for virus genotyping. *Microorganisms.* 2020; 8(9): 1391. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091391>
30. Katoh K., Standley D.M. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30(4): 772–80. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst010>
31. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 11. *Mol. Biol. Evol.* 2021; 38(7): 3022–7. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>
32. Huerta-Cepas J., Serra F., Bork P. ETE 3: Reconstruction, analysis, and visualization of phylogenomic data. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(6): 1635–8. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw046>
33. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Nazir N., Abdo A.A., Sanai F.M., Al-Hamoudi W.K., et al. The correlation between hepatitis B virus precore/core mutations and the progression of severe liver disease. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018; 8: 355. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00355>
34. Klushkina V.V., Kyuregyan K.K., Kozhanova T.V., Popova O.E., Dubrovina P.G., Isaeva O.V., et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157161>
35. Manuylov V., Chulanov V., Bezuglova L., Chub E., Karlsen A., Kyuregyan K., et al. Genetic diversity and possible origins of the hepatitis B virus in Siberian natives. *Viruses.* 2022; 14(11): 2465. <https://doi.org/10.3390/v14112465>

REFERENCES

1. WHO. Hepatitis B; 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Belaiba Z., Ayouni K., Gdoura M., Kammoun Rebai W., Touzi H., Sadraoui A., et al. Whole genome analysis of hepatitis B virus before and during long-term therapy in chronic infected patients: Molecular characterization, impact on treatment and liver disease progression. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 1020147. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1020147>
3. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus. *Intervirology.* 2014; 57(3-4): 141–50. <https://doi.org/10.1159/000360947>
4. Tran T.T., Trinh T.N., Abe K. New complex recombinant genotype of hepatitis B virus identified in Vietnam. *J. Virol.* 2008; 82(11): 5657–63. <https://doi.org/10.1128/JVI.02556-07>
5. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., et al. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J. Virol.* 2009; 83(20): 10538–47. <https://doi.org/10.1128/JVI.00462-09>
6. Velkov S., Ott J.J., Protzer U., Michler T. The global hepatitis B virus genotype distribution approximated from available genotyping data. *Genes (Basel).* 2018; 9(10): 495. <https://doi.org/10.3390/genes9100495>
7. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(18): 5427–34. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5427>
8. Delaney W.E. 4th, Yang H., Westland C.E., Das K., Arnold E., Gibbs C.S., et al. The hepatitis B virus polymerase mutation rt-V173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro. *J. Virol.* 2003; 77(21): 11833–41. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.21.11833-11841.2003>
9. Zhang X., Chen X., Wei M., Zhang C., Xu T., Liu L., et al. Potential resistant mutations within HBV reverse transcriptase sequences in nucleos(t)ide analogues-experienced patients with hepatitis B virus infection. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8078. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44604-6>
10. Vincenti D., Piselli P., Solmone M., D’Offizi G., Capobianchi M.R., Menzo S. Evolutionary trends of resistance mutational patterns of HBV reverse transcriptase over years (2002–2012) of different treatment regimens: The legacy of lamivudine/adefovir combination treatment. *Antiviral. Res.* 2017; 143: 62–8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.008>
11. Araujo N.M., Teles S.A., Spitz N. Comprehensive analysis of clinically significant hepatitis B virus mutations in relation to genotype, subgenotype and geographic region. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 616023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.616023>
12. Liu Y., Wang C., Zhong Y., Li X., Dai J., Ren X., et al. Genotypic resistance profile of hepatitis B virus (HBV) in a large cohort of

- nucleos(t)ide analogue-experienced Chinese patients with chronic HBV infection. *J. Viral. Hepat.* 2011; 18(4): e29–39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2010.01360.x>
13. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4(Suppl. 1): 11–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1997.tb00155.x>
 14. Mokaya J., Vasylyeva T.I., Barnes E., Ansari M.A., Pybus O.G., Matthews P.C. Global prevalence and phylogeny of hepatitis B virus (HBV) drug and vaccine resistance mutations. *J. Viral. Hepat.* 2021; 28(8): 1110–20. <https://doi.org/10.1111/jvh.13525>
 15. Ababneh N.A., Sallam M., Kaddomi D., Attili A.M., Bsisu I., Khammes N., et al. Patterns of hepatitis B virus S gene escape mutants and reverse transcriptase mutations among genotype D isolates in Jordan. *PeerJ.* 2019; 7: e6583. <https://doi.org/10.7717/peerj.6583>
 16. Lazarevic I., Banko A., Miljanovic D., Cupic M. Immune-escape hepatitis B virus mutations associated with viral reactivation upon immunosuppression. *Viruses.* 2019; 11(9): 778. <https://doi.org/10.3390/v11090778>
 17. Avellón A., Echevarria J.M. Frequency of hepatitis B virus ‘a’ determinant variants in unselected Spanish chronic carriers. *J. Med. Virol.* 2006; 78(1): 24–36. <https://doi.org/10.1002/jmv.20516>
 18. Ma Q., Wang Y. Comprehensive analysis of the prevalence of hepatitis B virus escape mutations in the major hydrophilic region of surface antigen. *J. Med. Virol.* 2012; 84(2): 198–206. <https://doi.org/10.1002/jmv.23183>
 19. Araújo S.D.R., Malheiros A.P., Sarmento V.P., Nunes H.M., Freitas P.E.B. Molecular investigation of occult hepatitis B virus infection in a reference center in Northern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2022; 26(3): 102367. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102367>
 20. Zhou X., Liu D., Li Z., Zhao J., Cai S., Cao G. The mechanism of hepatitis B virus X gene in promoting hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Sci. Clin. Ther.* 2022; 6(2): 222–33. <https://doi.org/10.26502/jesct.5079158>
 21. Abdou Chekaraou M., Briclher S., Mansour W., Le Gal F., Garba A., Dény P., et al. A novel hepatitis B virus (HBV) subgenotype D (D8) strain, resulting from recombination between genotypes D and E, is circulating in Niger along with HBV/E strains. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(Pt. 6): 1609–20. <https://doi.org/10.1099/vir.0.018127-0>
 22. Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Zueva E.B., Totolyan A.A. The first cases of hepatitis B Virus Subgenotype D4 detection in patients with chronic, acute, and occult hepatitis B in the Russian Federation. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2020; 35(4): 221–8. <https://doi.org/10.3103/S0891416820040072> <https://elibrary.ru/bbamjw>
 23. Liu H., Shen L., Zhang S., Wang F., Zhang G., Yin Z., et al. Complete genome analysis of hepatitis B virus in Qinghai-Tibet plateau: the geographical distribution, genetic diversity, and co-existence of HBsAg and anti-HBs antibodies. *Virol. J.* 2020; 17(1): 75. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01350-w>
 24. Chen Q.Y., Jia H.H., Wang X.Y., Shi Y.L., Zhang L.J., Hu L.P., et al. Analysis of entire hepatitis B virus genomes reveals reversion of mutations to wild type in natural infection, a 15 year follow-up study. *Infect. Genet. Evol.* 2022; 97: 105184. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.105184>
 25. Lin S.R., Yang T.Y., Peng C.Y., Lin Y.Y., Dai C.Y., Wang H.Y., et al. Whole genome deep sequencing analysis of viral quasispecies diversity and evolution in HBeAg seroconverters. *JHEP Rep.* 2021; 3(3): 100254. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100254>
 26. HBVdb. Available at: <https://hbvdb.lyon.inserm.fr/HBVdb/HBVdb-Index>
 27. Kotov I., Saenko V., Borisova N., Kolesnikov A., Kondrasheva L., Tivanova E., et al. Effective approaches to study the genetic variability of SARS-CoV-2. *Viruses.* 2022; 14(9): 1855. <https://doi.org/10.3390/v14091855>
 28. Johnston A.D., Lu J., Ru K.L., Korbie D., Trau M. PrimerROC: accurate condition-independent dimer prediction using ROC analysis. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 209. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36612-9>
 29. Hebel-Barbosa F., Wolf I.R., Valente G.T., Mello F.C.D.A., Lampe E., Pardini M.I.M.C., et al. A new method for next-generation sequencing of the full hepatitis B virus genome from a clinical specimen: impact for virus genotyping. *Microorganisms.* 2020; 8(9): 1391. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8091391>
 30. Katoh K., Standley D.M. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30(4): 772–80. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst010>
 31. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 11. *Mol. Biol. Evol.* 2021; 38(7): 3022–7. <https://doi.org/10.1093/molbev/msab120>
 32. Huerta-Cepas J., Serra F., Bork P. ETE 3: Reconstruction, analysis, and visualization of phylogenomic data. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(6): 1635–8. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw046>
 33. Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Nazir N., Abdo A.A., Sanai F.M., Al-Hamoudi W.K., et al. The correlation between hepatitis B virus precore/core mutations and the progression of severe liver disease. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2018; 8: 355. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00355>
 34. Klushkina V.V., Kyuregyan K.K., Kozhanova T.V., Popova O.E., Dubrovina P.G., Isaeva O.V., et al. Impact of universal hepatitis B vaccination on prevalence, infection-associated morbidity and mortality, and circulation of immune escape variants in Russia. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157161>
 35. Manuylov V., Chulanov V., Bezuglova L., Chub E., Karlsen A., Kyuregyan K., et al. Genetic diversity and possible origins of the hepatitis B virus in Siberian natives. *Viruses.* 2022; 14(11): 2465. <https://doi.org/10.3390/v14112465>

Информация об авторах:

Чанышев Михаил Дамирович ✉ – канд. биол. наук, научный сотрудник Лаборатории геномных исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: chanishq@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

Власенко Наталья Викторовна – научный сотрудник Лаборатории вирусных гепатитов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: vlasenko@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

Роев Герман Викторович – биоинформатик Лаборатории геномных исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: roevherman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2353-5222>

Котов Иван Андреевич – аспирант ФБМФ МФТИ, Долгопрудный, Россия. E-mail: ivan.kotov@phystech.edu; <https://orcid.org/0000-0003-2416-5689>

Глуценко Альбина Г. – лаборант Лаборатории геномных исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: albinagluschenko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

Макашова Вера Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: veramakashova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Хафизов Камил Фаридович – канд. биол. наук, заведующий Лабораторией геномных исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: kkhafizov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия. E-mail: vgakimkin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Участие авторов: Чанышев М.Д. – концепция и дизайн исследования, разработка методологии, проведение экспериментов, разработка программного обеспечения для анализа данных, сбор, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Власенко Н.В. – ведение проекта, интерпретация данных, написание статьи; Роев Г.В. – проведение формального анализа, разработка программного обеспечения;


Котов И.А. – разработка методологии, курирование и анализ данных; Глущенко А.Г. – исследовательская работа, валидация результатов; Макашова В.В. – сбор биологического материала; Хафизов К.Ф. – концептуализация, общее руководство проектом, сбор биологического материала, формальный анализ; Акимкин В.Г. – концептуализация, общее руководство проектом, обеспечение материально-технической базы для проведения исследований.

Поступила 31.12.2023

Принята в печать 14.02.2024

Опубликована 28.02.2024

Information about the authors:

Mikhail D. Chanyshev  – PhD (Biol.), Researcher of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. E-mail: chanishq@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>

Natalia V. Vlasenko – Researcher of the Laboratory of Viral Hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. E-mail: vlasenko@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>

German V. Roev – bioinformatician of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. E-mail: roevherman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2353-5222>

Ivan A. Kotov – PhD student, Phystech School of biological and medical physics of MIPT, Dolgoprudny, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2416-5689>

Albina G. Glushchenko – laboratory assistant of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. E-mail: albinaglushchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-8851-8703>

Vera V. Makashova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher of Clinical Department of Infectious Pathology Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. E-mail: veramakashova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Kamil F. Khafizov – PhD (Biol.), Head of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. E-mail: kkhafizov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Vasily G. Akimkin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. E-mail: vgakimkin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Contribution: Chanyshev M.D. – concept and design of the study, development of methodology, conducting experiments, development of software for data analysis, collection, analysis and interpretation of data, writing the article; Vlasenko N.V. – project management, data interpretation, article writing; Roev G.V. – formal analysis, software development; Kotov I.A. – development of methodology, supervision and analysis of data; Glushchenko A.G. – research work, validation of results; Makashova V.V. – collection of biological material; Khafizov K.F. – conceptualization, general project management, collection of biological material, formal analysis; Akimkin V.G. – conceptualization, general project management, provision of material and technical base for research.

Received 31 December 2023

Accepted 14 February 2024

Published 28 February 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-216>

© ГЛОТОВ А.Г., ЮЖАКОВ А.Г., ГЛОТОВА Т.И., НЕФЕДЧЕНКО А.В., КОТЕНЕВА С.В., КОМИНА А.К., ЖУКОВА Е.В., 2024



Частота выявления от больных животных и генетический полиморфизм сибирских изолятов респираторно-синцитиального вируса крупного рогатого скота (Pneumoviridae: *Orthopneumovirus*; BRSV), выявленных на территориях Уральского и Сибирского федеральных округов РФ и Республики Казахстан

Глотов А.Г.¹✉, Южаков А.Г.², Глотова Т.И.¹, Нефедченко А.В.¹, Котенева С.В.¹, Комина А.К.², Жукова Е.В.²

¹Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока ФГБУН «Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук», 630501, Новосибирская обл., пос. Краснообск, Россия;

²ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И. Скрябина и Я.П. Коваленко Российской академии наук», 109428, г. Москва, Россия

Резюме

Введение. Респираторно-синцитиальный вирус крупного рогатого скота (Pneumoviridae: *Orthornavirae*, *Orthopneumovirus*; Bovine respiratory syncytial virus, BRSV, Bovine orthopneumovirus) – один из возбудителей респираторных заболеваний животных. Актуально изучение частоты выявления агента у восприимчивых особей и его генетического разнообразия.

Цель работы. Изучение частоты выявления вируса BRSV от больных животных методом ОТ-ПЦР и генетического полиморфизма изолятов на основе определения полной нуклеотидной последовательности гена гликопротеина G.

Материалы и методы. Для выявления генома BRSV использовали последовательности участка гена гликопротеина F размером 381 п.н., а для филогенетического анализа – полные нуклеотидные последовательности гена G. Филогенетические дендрограммы строили с использованием метода максимального правдоподобия в программе MEGA 7.0.

Результаты. При вспышках массовых респираторных болезней РНК BRSV выявляли у животных всех возрастов в пробах легких, носовых выделений, слизистой оболочки трахеи, легочных лимфатических узлов. В результате секвенса получили полные нуклеотидные последовательности гена гликопротеина G размером 771 п.н. для 5 изолятов вируса и размером 789 п.н. для двух изолятов, нуклеотидное сходство между которыми составило 87–100%. По результатам филогенетического анализа исследуемые изоляты отнесены к подгруппам вируса II и III, в каждую из которых вошли по два изолята соответственно. Отдельную кладу образовал изолят К18, выделенный от животных, завезенных из Канады, а также образцы вакцин, содержащих аттенуированный штамм «375».

Заключение. Геном вируса BRSV присутствовал у коров и нетелей в 20 и 14,3% случаев соответственно, у телят в возрасте до 1 мес – в 3,05%, у телят в возрасте от 1 до 6 мес – в 6,7%. Полный анализ нуклеотидной последовательности гена G является полезным инструментом для изучения молекулярной эпизоотологии респираторно-синцитиальной инфекции крупного рогатого скота в конкретном регионе.

Ключевые слова: крупный рогатый скот; респираторно-синцитиальный вирус; гликопротеин G; секвенирование; филогенетический анализ

Для цитирования: Глотов А.Г., Южаков А.Г., Глотова Т.И., Нефедченко А.В., Котенева С.В., Комина А.К., Жукова Е.В. Частота выявления от больных животных и генетический полиморфизм сибирских изолятов респираторно-синцитиального вируса крупного рогатого скота (Pneumoviridae: *Orthopneumovirus*; BRSV), выявленных на территориях Уральского, Сибирского федеральных округов РФ и Республики Казахстан. *Вопросы вирусологии*. 2024; 69(1): 76–87. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-216> EDN: <https://elibrary.ru/eborho>

Финансирование. Исследование выполнено за счет государственного бюджета в рамках выполнения задания № 0533-2021-0018 (СФНЦА РАН), часть работы – по теме № FGUG-2022-18 (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus author guidelines for animal use (IAVES 23 July 2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом СФНЦА РАН (Протокол № 4 от 14.06. 2023).

ORIGINAL STUDY ARTICLE

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-216>

Occurrence in sick animals and genetic heterogeneity of Siberian isolates of bovine respiratory syncytial virus (Pneumoviridae: *Orthopneumovirus*; BRSV) identified in the territories of the Ural, Siberian Federal District and the Republic of Kazakhstan

Alexander G. Glotov¹✉, Anton G. Yuzhakov², Tatyana I. Glotova¹, Alexey V. Nefedchenko¹, Svetlana V. Koteneva¹, Alina K. Komina², Elena V. Zhukova²

¹Siberian Federal Scientific Centre of Agro-Biotechnologies of the Russian Academy of Science, Institute of Experimentally Veterinary Medicine of Siberia and Far East, 630501, Krasnoobsk, Novosibirsk region, Russia;

²Federal Scientific Center All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary named after the honorary K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, 109428, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Bovine respiratory syncytial virus (Pneumoviridae: *Orthornavirae*, *Orthopneumovirus*; Bovine orthopneumovirus, Bovine respiratory syncytial virus, BRSV) is one of causative agents of respiratory diseases in animals. The study of the occurrence and genetic diversity of this pathogen is of particular importance.

Objective. To study the frequency of virus in animals using RT-PCR and genetic heterogeneity of isolates based on determining the complete nucleotide sequence of glycoprotein G gene.

Materials and methods. A 381-bp region of glycoprotein F gene was used for identification of virus genome, while complete nucleotide sequences of G gene were used for phylogenetic analysis. Phylogenetic trees were constructed using the maximum likelihood method in MEGA 7.0 software.

Results. During outbreaks of respiratory diseases, BRSV RNA was detected in animals of all ages in samples of lungs, nasal secretions, pulmonary lymph nodes. Complete nucleotide sequences of glycoprotein G gene, 771 bp in length were obtained for five isolates and 789 bp in length – for two isolates. Nucleotide similarity between them was 87–100%. Phylogenetic analysis assigned the isolates to subgroups II and III, each of which included two isolates. A separate clade formed by K18 isolate from animals imported from Canada and sequences from vaccines containing the attenuated «375» strain.

Conclusion. The virus genome was identified in cows and heifers (20.0 and 14.3%), in calves up 1 month of age (3.05%), and in calves from 1 to 6 months of age (6.7%). Complete G gene nucleotide sequence analysis is a useful tool for studying the molecular epidemiology of BRSV on particular territories.

Keywords: *cattle; BRSV; glycoprotein G; sequencing; phylogenetic analysis*

For citation: Glotov A.G., Yuzhakov A.G., Glotova T.I., Nefedchenko A.V., Koteneva S.V., Komina K.A., Zhukova E.V. Occurrence in sick animals and genetic heterogeneity of Siberian isolates of bovine respiratory syncytial virus (Pneumoviridae: *Orthopneumovirus*; BRSV) identified in the territories of the Ural, Siberian Federal District and the Republic of Kazakhstan. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 76–87 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-216> EDN: <https://elibrary.ru/eborho>

Funding. The research was carried out at the expense of the state budget within the framework of assignment No. 0533-2021-0018 (SFSC RAS) and part of the work and part of the work on the topic No. FGUG-2022-18 (VIEV RAS)

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with Consensus author guidelines for animal use (IAVES 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the SFSCA RAS (Protocol No. 4 dated 06.14.2023).

Введение

Респираторные болезни причиняют значительный экономический ущерб молочному и мясному скотоводству, вызывая гибель или снижение скорости роста животных, увеличивая затраты на лечение, проведение диагностических и профилактических мероприятий [1, 2]. Одним из этиологических агентов, вызывающих инфекционную патологию органов дыхания, является респираторно-синцитиальный вирус крупного рогатого скота (Bovine respiratory syncytial

virus, BRSV, Bovine orthopneumovirus), широко распространенный во всех странах мира с развитым типом ведения животноводства [3–6].

BRSV относится к семейству *Pneumoviridae*, роду *Orthopneumovirus* и представляет собой полиморфный оболочечный вирус с одноцепочечной РНК отрицательной полярности размером ~15,2 kb, которая кодирует не менее 10 протеинов [7, 8].

Гликопротеин G – самый большой среди известных белков вируса, он является основным вирусным анти-

геном, который индуцирует иммунный ответ хозяина и используется в качестве мишени для филогенетических и молекулярно-эпидемиологических исследований. Считается, что белки F и G играют важную роль в инфекционности возбудителя и являются основными белками, участвующими в репликации вируса [9].

К инфицированию вирусом BRSV восприимчив крупный рогатый скот всех пород и возрастов, однако чаще болеют телята от 4 нед до года, иногда – с рождения до 2-недельного возраста. Описано синергетическое взаимодействие агента с бактериями семейства *Pasteurellaceae*, а также другими респираторными вирусами [10, 11]. Штаммы вируса различаются по вирулентности [9].

BRSV непрерывно эволюционирует в ответ на воздействие иммунной системы организма животного и вакцинации, а патогенез болезни и характер эпизоотической ситуации во многом зависят от антигенной изменчивости вируса, обусловленной мутациями в составе протеинов, особенно гликопротеина G [12–17].

Молекулярные исследования подтвердили существование антигенной дивергенции и генетической вариабельности среди полевых изолятов вируса. Штаммы вируса, выделенные от животных одного стада во время первичных вспышек болезни, идентичны, в отличие от штаммов, выделенных при повторных вспышках болезни в стадах, куда новые животные не вводились 10 лет. Различия в генетической структуре между ними могут достигать 11% [12].

Белок G содержит три домена: цитоплазматический, расположенный между аминокислотами (а.к.) 1–37; трансмембранный (38–65 а.к.); внеклеточный, или эктодомен (66–257 а.к.) [18]. Этот последний домен содержит высококонсервативную гидрофобную центральную область из 32 а.к. и четырех цистеинов, которые образуют два дисульфидных мостика [18, 19]. Из-за высокой генетической изменчивости (до 8%) G-белок может быть использован для эволюционного анализа штаммов BRSV [20]. Первоначально на основе анализа гена G штаммы BRSV были разделены на четыре подгруппы, обозначенные как А, В, промежуточные (или АВ) и нетипированные [9, 12].

В настоящее время все известные штаммы вируса классифицируются на подгруппы I–X [12, 18, 21–23]. Подгруппа I состоит из европейских штаммов, выделенных до 1976 г. [12]. Штаммы из Италии, Бельгии, Нидерландов, Дании и Швеции сгруппированы в подгруппу II [13, 21, 23, 24]. Подгруппа III изначально включала исключительно вирусы из США [4, 14], однако позднее штаммы этой подгруппы были обнаружены в 8 провинциях Китая [25, 26], в Турции и Бразилии [14, 27]. Представители подгруппы IV циркулируют в Германии, Бельгии, Дании, Америке и других европейских странах [21, 28, 29]. Штаммы из Бельгии и Франции включены в подгруппы V и VI [18]. Изоляты из Хорватии были отнесены к подгруппам VII и VIII [30]. В недавних исследованиях были выявлены подгруппа IX в Бразилии [14, 31] и подгруппа X в Японии [32].

Несмотря на то что респираторно-синцитиальная инфекция крупного рогатого скота имеет широкое распространение на территории Российской Федерации, особенно на молочных комплексах с наличием высокопродуктивного импортного поголовья, исследования по филогенетическому анализу изолятов вируса не проводились.

В связи с этим **целью** настоящей работы являлось изучение частоты выявления BRSV у больных животных и генетического полиморфизма его изолятов, циркулирующих среди высокопродуктивного молочного скота в Сибири, на основе секвенирования полной нуклеотидной последовательности гена гликопротеина G.

Материалы и методы

Исследования проводили в течение 5 лет (2018–2022 гг.) на крупных молочных комплексах и молочно-товарных хозяйствах, расположенных в Тюменской, Омской, Томской, Новосибирской, Иркутской областях, Алтайском и Красноярском краях РФ и Республике Казахстан в период вспышек массовых желудочно-кишечных и респираторных болезней животных. На момент исследований вакцинация против респираторно-синцитиальной инфекции крупного рогатого скота не проводилась. Работу выполняли во время эпизоотологических обследований на наличие возбудителей вирусных и бактериальных инфекций крупного рогатого скота. Всего исследовали 1012 проб биоматериала от вынужденно убитых и павших телят в возрасте до 6 мес, а также коров и нетелей с признаками острых респираторных заболеваний.

От каждого животного отбирали пробы органов респираторного тракта, доставляли в лабораторию в замороженном состоянии или транспортной среде в течение не более 12 ч с момента отбора, где хранили при –80 °С. Перед исследованием образцы гомогенизировали и готовили 10% суспензии на физиологическом растворе, которые центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. Для выделения РНК использовали по 100 мкл осветленного супернатанта.

Исследованный материал включал: 493 пробы легких, 99 – легочных лимфатических узлов, 83 – носовых выделений, 32 – трахеального и бронхиального экссудатов, 120 – слизистой оболочки носа, 165 – слизистой оболочки трахеи и бронхов, 20 – бронхов от больных и вынужденно убитых животных.

В настоящей работе определяли полную нуклеотидную последовательность гена G 5 изолятов, выделенных от больных животных, а также двух вакцинных штаммов, входящих в состав вакцин BoviSchield-GoldFP5 и CattleMaster GoldFP5. Характеристика штаммов приведена в **табл. 1**.

Экстракция РНК и обратная транскрипция

РНК выделяли из 100 мкл гомогената органов с помощью набора «РИБО-преп» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Очищенную РНК ресу-

Таблица 1. Изоляты BRSV, использованные для филогенетического анализа

Table 1. BRSV isolates used for phylogenetic analysis

Название (номер в GenBank) Name (GenBank number)	Биоматериал Biomaterial	Возрастная группа животных Animal age group	Регион Region	Дата поступления Receipt date
NSO1 (OR426499)	Легкие, бронхи Lungs, bronchi	Теленок Calf	Новосибирская область Novosibirsk	15.05.2018
NSO2 (OR426500)	Слизистая носа, Легкие Nasal mucosa, lungs	Теленок Calf	Новосибирская область Novosibirsk	18.04.2018
Alt3 (OR426501)	Легкие, трахея Lungs, trachea	Теленок Calf	Алтайский край Altai	25.03.2021
Alt4 (OR426502)	Носовые выделения Nasal discharge	Корова Cow	Алтайский край Altai	11.04.2020
K18 (OR426503)	Легкие Lungs	Изолят K18. Выделен от нетели в первично-трипсинизированной культуре клеток текстикул бычков Isolate K18. Isolated from a heifer in a primary TB cell culture	Республика Казахстан The Republic of Kazakhstan	Хранился в лиофилизированном виде с мая 2008 г. Stored in lyophilized form since May 2008
FP5L5HB (OR426504)	Вакцина Бови-Шилд Голд FP5L5 HB Vaccine Bovi-Shield Gold FP5L5 HB	Аттенуированный штамм 375, выделен от теленка Attenuated strain 375, isolated from a calf	США, 1979 USA, 1979	Положительный контроль. Хранился в лиофилизированном виде с мая 2015 г. Positive control. Stored in lyophilized form since May 2015
FP5L5 (OR426505)	Вакцина Кэтлмастер Голд FP5L5 Vaccine CattleMaster Gold FP5L5 HB	Аттенуированный штамм 375, выделен от теленка Attenuated strain 375, isolated from a calf	США, 1979 USA, 1979	Положительный контроль. Хранился в лиофилизированном виде с мая 2015 г. Positive control. Stored in lyophilized form since May 2015

спендировали в 50 мкл РНК-буфера. Для проведения обратной транскрипции (ОТ) использовали 10 мкл выделенной РНК. Реакцию проводили с помощью набора «Реверта-Л» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. После проведения реакции объем пробы составлял 40 мкл.

Выявление BRSV с помощью ПЦР

Пробы биоматериала исследовали на наличие генома BRSV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием тест-системы, разработанной нами ранее [33].

ПЦР-амплификация гена G

Для амплификации и последующего секвенирования полной нуклеотидной последовательности гена гликопротеина G разработали две перекрывающиеся пары праймеров:

F1 (GTTACATACAGATGTTGGGGC)
и R1 (GTTTGGGAGTTGTTGTGGTC);
F2 (GGGAAATGCTAAAGCCAAGCC)
и R2 (CCATCCTTATTTGCCCCAG).

Состав реакционной смеси: ПЦР-буфер (Bioron), 0,6 мкл 50× dNTP, по 0,5 мкг каждого

праймера в концентрации 100 мкМ, 1 мкл 100 мМ MgCl₂, 1,5 еа Taq-ДНК-полимеразы (Bioron), 5 мкл ДНК. Общий объем – 30 мкл. Температурный режим для ПЦР: 95 °С – 5 мин, 1 цикл; 95 °С – 30 с, 57 °С – 60 с, 72 °С – 60 с, 45 циклов; 72 °С – 5 мин, 1 цикл. Выделение ампликонов из 1% агарозного геля проводили по методике производителя коммерческого набора для очистки ДНК из агарозного геля и реакционных смесей «Евроген» («Евроген», Россия).

Нуклеотидную последовательность определяли при помощи секвенирования по методу Сэнгера с использованием набора Big Dye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) согласно инструкции изготовителя. Полученные нуклеотидные последовательности анализировали при помощи пакетов программ UGENE (v. 45.1). Выравнивание последовательностей проводили с использованием метода ClustalW. Филогенетическая дендрограмма была построена по методу максимального правдоподобия в программе MEGA 7.0. Топологию ветвей дендрограммы подтверждали методом бутстрэп-анализа (1000 шагов репликации). Для построения деревьев использовали модель General Time Reversible (GTR), гамма-распределение вариации частот между сайтами (G + I).

Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с Consensus author guidelines for animal use (IAVES 23 July 2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом СФНЦА РАН (Протокол № 4 от 14.06. 2023).

Результаты

Результаты исследований представлены в **табл. 2**. Наиболее часто геном BRSV выявляли у коров и нетелей (20 и 14,3%) с признаками острых респираторных заболеваний, интерстициальной пневмонией и эмфиземой легких. У телят РНК вируса обнаруживали чаще в возрастной группе от 1 до 6 мес (6,7%), до 1 мес – 3,05%. У BRSV-положительных телят в возрасте от одного до 6 мес при клиническом осмотре нередко отмечали признаки сверхострой формы инфекции: угнетение, отказ от кор-

ма, повышение температуры тела, учащенное дыхание брюшного типа с открытым ртом и высунутым языком, опущенные вниз шея и голова, выделение обильной слюны из ротовой полости. При патологоанатомическом вскрытии у них регистрировали интерстициальную и легочную эмфизему и разрушение паренхимы легкого.

Результаты исследования частоты выявления возбудителя в пробах биоматериала разного происхождения приведены в **табл. 3**. Вирус чаще выявляли в пробах трахеального и бронхиального экссудатов (40,6%) и бронхов (25,0%), реже – в пробах легких (7,5%), носовых выделений (7,2%), слизистой оболочки трахеи и бронхов (3,6%), легочных лимфатических узлов (3,0%) и слизистой оболочки носа (1,7%) животных с наличием признаков острых респираторных болезней.

Результаты проведенных исследований показали, что к инфицированию вирусом восприимчивы все

Таблица 2. Частота выявления BRSV в пробах биоматериала от животных разных половозрастных групп ($n = 1012$)

Table 2. BRSV detection rates in biomaterial samples from animals of different sex and age groups ($n = 1012$)

Половозрастная группа животных Sex and age group of animals	Число исследованных/положительных проб Number of samples/positive examined	Количество положительных проб от числа исследованных, % Number of positive samples out of the number of tested samples, %
Телята / Calves:		
от 10 дней до 1 мес from 10 days to 1 month	328/10	3,05
от 1 до 6 мес from 1 up to 6 months	555/37	6,7
Нетели Heifers	14/2	14,3
Коровы Cows	115/23	20,0
Всего Total	1012/72	7,1

Таблица 3. Частота выявления BRSV методом ПЦР в пробах биоматериала различного происхождения ($n = 1012$)

Table 3. Frequency of BRSV detection by PCR in biomaterial samples of various origin ($n = 1012$)

Вид биоматериала Type of biomaterial	Количество исследованных/положительных проб Number of samples/positive examined	Количество положительных проб от числа исследованных, % Number of positive samples out of the number of tested samples, %
Легкие Lungs	493/37	7,5
Легочные лимфатические узлы Lungs lymph nodes	99/3	3,0
Носовые выделения Nasal discharges	83/6	7,2
Экссудат из трахеи и бронхов Exudate from the trachea and bronchi	32/13	40,6
Слизистая оболочка носа Nasal mucosa	120/2	1,7
Слизистая оболочка трахеи и бронхов Trachea and bronchi mucosa	165/6	3,6
Бронхи Bronchi	20/5	25,0
Всего Total	1012/72	7,1

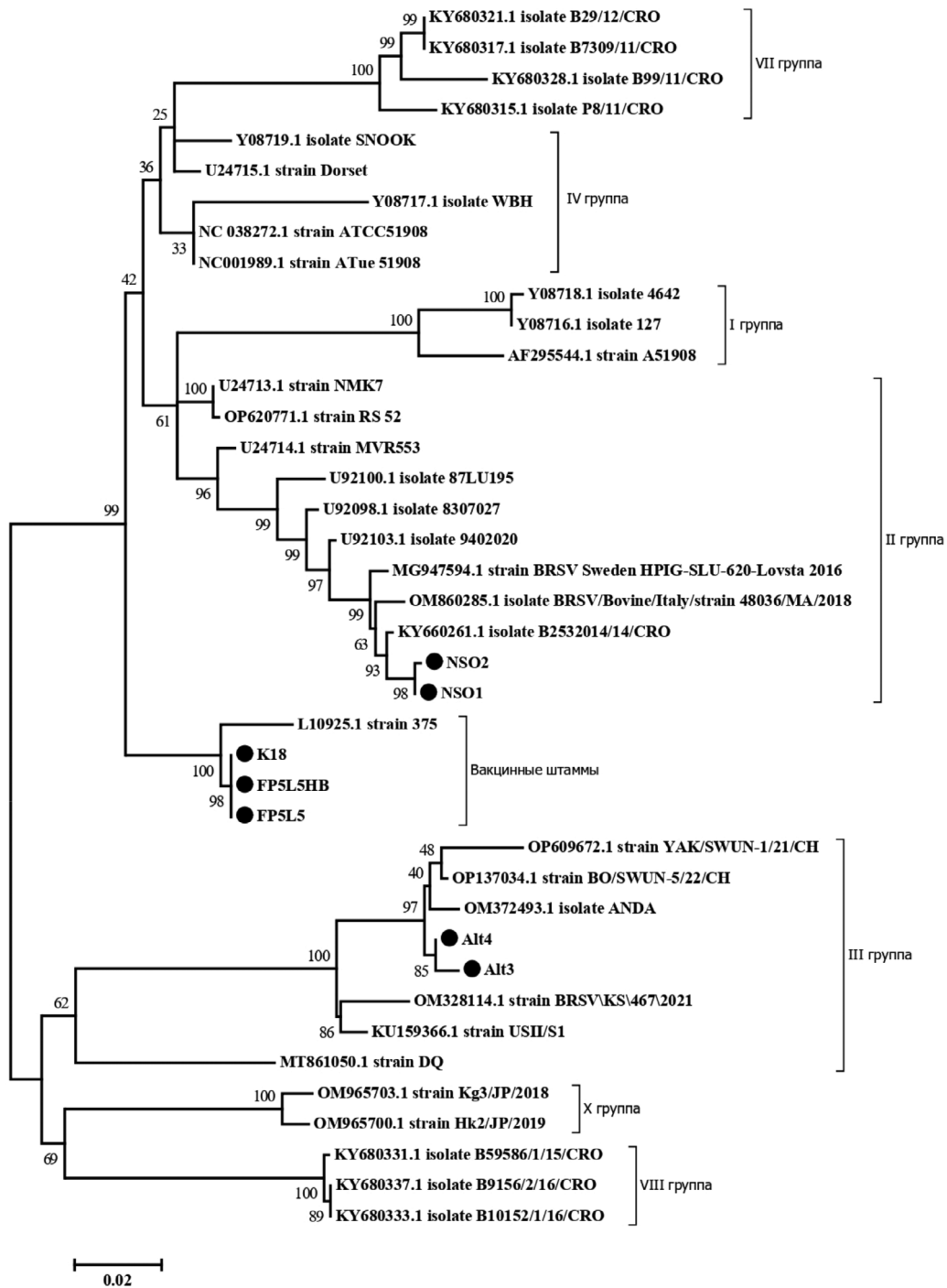


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основе полной нуклеотидной последовательности гена *G* BRSV. Последовательности, полученные в данном исследовании, отмечены ●.

Fig. 1. Phylogenetic tree based on the complete nucleotide sequence of the BRSV *G* gene. The sequences obtained in this study are marked with ●.

половозрастные группы животных. В среднем вирус присутствовал в 7,1% исследованных проб биоматериала, полученных от крупного рогатого скота при вспышках болезни. Были получены полные нуклеотидные последовательности гена гликопротеина *G* изолятов NSO1, NSO2, K18, FP5L5HB, FP5L5 размером 771 п.н. и изолятов Alt3, Alt4 размером 789 п.н.

Нуклеотидное сходство 7 исследуемых изолятов варьировало от 87–100%. Полученные последовательности были депонированы в базу данных GenBank под номерами OR426499–OR426505.

На основе полученных последовательностей, а также последовательностей из базы данных GenBank было построено филогенетическое дерево (рис. 1).

Результаты филогенетического анализа показали, что 7 полученных последовательностей входят в две разные подгруппы: II и III. Изоляты NSO1 и NSO2 сгруппировались в одну кладу с европейскими изолятами из Хорватии – B2532014/14/CRO (KY660261), Италии – 48036/MA/2018 (OM860285), Швеции – HPIG-SLU-620-Lovsta 2016 (MG947594), относящимися к подгруппе II. Нуклеотидное сходство изолятов NSO1 и NSO2 с хорватским штаммом составило 99,09%, со шведским – 98,44%, а с итальянским – 98,31%. В последовательности гена *G* изолятов NSO1 и NSO2 обнаружены нуклеотидные мутации относительно других представителей подгруппы II, приводящие к ряду уникальных аминокислотных замен 4 (His→Arg), 55 (Val→Ile), 181 (Ala→Thr). Также у изолята NSO2 присутствует замена 66 (Asn→Lys) (рис. 2).

Отдельную кладу образовали изолят K18, выделенный от животных, завезенных из Канады, а также образцы вакцин FP5L5HB (вакцина Бови-Шилд Голд) и FP5L5 (вакцина Кэтлмастер Голд) и штамм 375 (L10925), входящий в состав разных вакцин. Нуклеотидное сходство между изолятами K18, FP5L5HB и FP5L5 составило 100%, а со штаммом 375 – 98%. Нуклеотидные мутации привели к аминокислотным заменам относительно эталонного штамма 375: 13 (Gly→Leu), 19 (Pro→Ala), 41 (Thr→Lys), 66 (Lys→Asn), 67 (Ser→Ala), 139 (Ala→Thr), 171 (Glu→Val), 213 (Arg→Lys). Данные представлены на рис. 2.

Изоляты Alt3 и Alt4, выделенные нами в Алтайском крае, были отнесены к подгруппе III. Наиболее близкими к алтайским изолятам оказались китайские штаммы BO/SWUN-5/22/CH (OP137034), YAK/SWUN-1/21/CH (OP609672) и американский изолят ANDA (OM372493), нуклеотидное сходство которых составило 98,73–97,34%. Кроме того, отдельными соседними ветками в этой клade выделяются американский штамм USII/S1 (KU159366) и китайский штамм DQ (MT861050). В последовательностях изолята Alt3 были обнаружены уникальные замены остатков 39 (Val→Gly) и 42 (Ala→Asp). Относительно других штаммов BRSV у изолятов Alt3 и Alt4 обнаружена аминокислотная замена 116 (Thr→Ile). Данные представлены на рис. 2.

Обсуждение

Нами исследованы образцы из 8 регионов Уральского, Сибирского ФО РФ и Республики Казахстан, отобранные от животных из хозяйств с различным типом ведения животноводства при массовых вспышках острых респираторных заболеваний. В часть из этих регионов осуществлялся завоз высокопродуктивных животных из стран Европы и Северной Америки, но большая часть проб была получена от аборигенного скота. Результаты исследования показали, что к инфицированию вирусом восприимчивы все половозрастные категории крупного рогатого скота. Участие респираторно-синцитиального вируса в этиологии массовых респираторных болезней было подтверж-

дено в 20 и 14,3% случаев у коров и нетелей, в 3,05% случаев у телят в возрасте до 1 мес и в 6,7% случаев у телят в возрасте 1–6 мес.

В результате работы были выделены 5 изолятов вируса, которые использовали для секвенирования полной нуклеотидной последовательности гена гликопротеина G.

Изоляты NSO1, NSO2 были выявлены в 2018 г. в органах респираторного тракта телят с признаками острого респираторного заболевания в двух хозяйствах Новосибирской области и отнесены нами к подгруппе II штаммов BRSV, которую представляют референтные штаммы, обнаруженные, в частности, в Швеции (MG947594) и Дании во время вспышек респираторных болезней, а также в Швеции и Норвегии в 2010–2011 гг., сопровождавшихся высокой заболеваемостью и летальностью животных [24]. Сюда же относится высоковирулентный итальянский штамм 48036/MA/2018, вызвавший вспышку болезни в невакцинированном стаде животных. Штамм был ассоциирован с тяжелым течением респираторной инфекции, что привело к значительному экономическому ущербу. Экстренная иммунизация животных живой вакциной, вводимой интраназально, к успеху не привела [21]. Наши изоляты также были выявлены у животных, которые не подвергались иммунизации против данной BRSV-инфекции.

К отдельной клade мы отнесли высоковирулентный изолят K18, выделенный от больных нетелей, завезенных из Канады, при вспышке массового респираторного заболевания после смешивания их с местным скотом. Вспышка болезни характеризовалась высокими показателями заболеваемости и летальности животных всех возрастов. По данным J. Valarcher и соавт. (2000), R. Leme и соавт. (2020), S. Jia и соавт. (2021) штамм 375 Lehmkuhl и его аттенуированные варианты 375.1 и 375.2, входящие в состав использованных нами вакцин, относятся к подгруппе III [14, 18, 25]. Наши результаты не согласуются с этими утверждениями, так как упомянутые вакцинные штаммы и изолят K18 распределились в отдельную кладу и значительно отличаются от штаммов подгрупп II и III. Возможно, это связано с нуклеотидными мутациями, которые привели к аминокислотным заменам относительно эталонного штамма 375: 13 (Gly→Leu), 19 (Pro→Ala), 41 (Thr→Lys), 66 (Lys→Asn), 67 (Ser→Ala), 139 (Ala→Thr), 171 (Glu→Val), 213 (Arg→Lys).

В ряде научных публикаций сообщали о широком распространении штаммов, относящихся к подгруппе III, в Америке, Турции, Бразилии и Китае [4, 22, 25, 31]. Штамм USII/S1 связывают со вспышками респираторных заболеваний в Америке в 2015 г., которые принесли огромные экономические потери животноводству [4]. Также при вспышке острого респираторного заболевания среди телят на китайских фермах в образцах легочной ткани был обнаружен штамм DQ, относящийся к подгруппе III [26]. Последовательности, кодирующие белок G изолятов Alt3 и Alt4 длиной 789 п.н., кодировали 263 аминокислоты, что характерно для всех представителей подгруп-

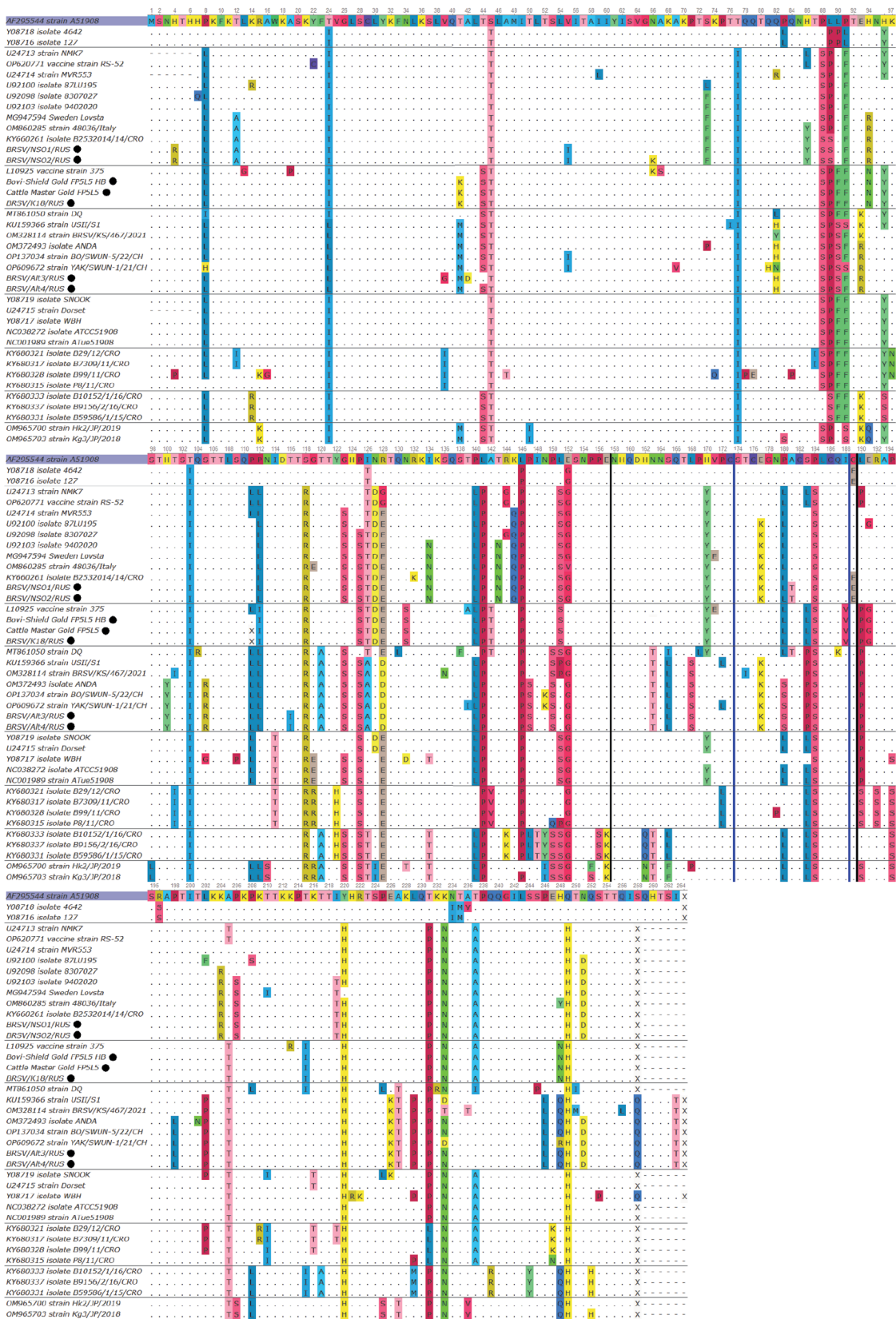


Рис. 2. Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей G-белка между изолятами NSO1, NSO2, Alt3, Alt4, K18, FP5L5HB, FP5L5 и эталонными штаммами BRSV, опубликованными в GenBank.
Fig. 2. Multiple alignment of G protein amino acid sequences of isolates NSO1, NSO2, Alt3, Alt4, K18, FP5L5HB, FP5L5 and BRSV reference strains deposited in GenBank.

пы III. Замены аминокислот относительно эталонного американского штамма USII/S1 (KU159366) были идентичны мутациям, обнаруженным у китайских изолятов (OM372493, OP137034, OP609672).

Антигенные вариации в основном поверхностном гликопротеине белка прикрепления G могут иметь важные последствия в эпизоотологии и патогенезе BRSV-инфекций [34]. Исследования показали, что аминокислотные остатки 158–189 представляют центральную консервативную область белка G BRSV, а остатки 174–187 центральной консервативной области являются иммунодоминантными [19, 23]. Уникальная аминокислотная замена у изолятов NSO1 и NSO2 в иммунодоминантной области 181 (Ala→Thr) отмечена только у высоковирулентного штамма DQ (MT861050), однако они относятся к разным подгруппам. По данным J.P. Langedijk и соавт. [35], Ala₁₈₁ является важной аминокислотой для связывания антител, поэтому влияние этой аминокислотной мутации на антигенность белка G нуждается в дальнейшем изучении.

Все изоляты вируса, использованные нами в настоящей работе, были выделены от больных животных с клиническими признаками острых респираторных заболеваний. У больных животных при клиническом осмотре наблюдали признаки острой формы инфекции: угнетение, отказ от корма, повышение температуры тела, учащенное дыхание брюшного типа с открытым ртом и высунутым языком, опущенные вниз шея и голова, выделение обильной слюны из ротовой полости. При патологоанатомическом вскрытии у них регистрировали интерстициальную, легочную эмфизему, а в некоторых случаях разрушение паренхимы легкого.

Заключение

Популяция сибирских изолятов вируса BRSV представлена двумя подгруппами и одной независимой кладой. Полученные данные показывают, что полный анализ нуклеотидной последовательности гена G является полезным инструментом для изучения молекулярной эпизоотологии респираторно-синцитиальной инфекции крупного рогатого скота. Исследования по молекулярной эпизоотологии этого вируса в конкретном регионе можно использовать с целью оптимизации и выбора стратегии контрольных мероприятий на региональном уровне и решения вопроса о применении вакцин. Это особенно важно при реализации программ вакцинации животных, когда генетические типы вакцинных штаммов не совпадают с типами, циркулирующими среди животных на конкретной территории. Полученная в ходе таких исследований информация может быть полезной при изучении молекулярной эпизоотологии вирусов, разработке более точных диагностических тестов, эффективных вакцин и программ контроля инфекции. Незначительное количество изолятов, использованных в работе, связано с биологическими особенностями вируса: короткий «транзитный» период нахождения в органах респираторного тракта животных, низкие концентрации в тканях респираторного тракта, трудности культивирования в клеточных системах

и т.д. Однако полученная в ходе исследований информация с использованием 7 изолятов вируса дает представления о гетерогенности популяции BRSV на территории Сибири и Республики Казахстан. Ранее нами было изучено распространение респираторно-синцитиальной инфекции на молочных комплексах этих регионов [36], разработаны различные варианты ПЦР для выявления и типирования возбудителя в пробах органов от животных [37, 38]. Это первое исследование по определению полной нуклеотидной последовательности гена G респираторно-синцитиального вируса крупного рогатого скота в России. Исследования в этом направлении будут продолжены.

ЛИТЕРАТУРА

- Cummings D.B., Meyer N.F., Step D.L. Bovine respiratory disease considerations in young dairy calves. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2022; 38(1): 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2021.11.007>
- Gorden P.J., Plummer P. Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2010; 26(2): 243–59. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.03.004>
- Valarcher J.F., Taylor G. Bovine respiratory syncytial virus infection. *Vet. Res.* 2007; 38(2): 153–80. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006053>
- Kirolas A., Christides A., Xian S., Reeves R., Nair H., Campbell H. A landscape review of the published research output relating to respiratory syncytial virus (RSV) in North & Central America and Europe between 2011–2015. *J. Glob. Health.* 2019; 9(1): 010425. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010425>
- Renault V., Damiaans B., Sarrazin S., Humblet M.F., Lomba M., Ribbens S., et al. Classification of adult cattle infectious diseases: A first step towards prioritization of biosecurity measures. *Transbound. Emerg. Dis.* 2018; 65(6): 1991–2005. <https://doi.org/10.1111/tbed.12982>
- Makoschey B., Berge A.C. Review on bovine respiratory syncytial virus and bovine parainfluenza – usual suspects in bovine respiratory disease – a narrative review. *BMC Vet. Res.* 2021; 17(1): 261. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02935-5>
- Amarasinghe G.K., Bao Y., Basler C.F., Bavari S., Beer M., Berjerman N., et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017. *Arch. Virol.* 2017; 162(8): 2493–504. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3311-7>
- Rima B., Collins P., Easton A., Fouchier R., Kurath G., Lamb R.A., et al. ICTV Report Consortium. ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. *J. Gen. Virol.* 2017; 98(12): 2912–3. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000959>
- Larsen L.E. Bovine respiratory syncytial virus (BRSV): a review. *Acta Vet. Scand.* 2000; 41(1): 1–24. <https://doi.org/10.1186/bf03549652>
- Fulton R.W., Purdy C.W., Confer A.W., Saliki J.T., Loan R.W., Briggs R.E., et al. Bovine viral diarrhoea viral infections in feeder calves with respiratory disease: interactions with *Pasteurella* spp., parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus. *Can. J. Vet. Res.* 2000; 64(3): 151–9.
- Guzman E., Taylor G. Immunology of bovine respiratory syncytial virus in calves. *Mol. Immunol.* 2015; 66(1): 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.004>
- Larsen L.E., Tjørnehøj K., Viuff B. Extensive sequence divergence among bovine respiratory syncytial viruses isolated during recurrent outbreaks in closed herds. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(11): 4222–7. <https://doi.org/10.1128/jcm.38.11.4222-4227.2000>
- Sarmiento-Silva R.E., Nakamura-Lopez Y., Vaughan G. Epidemiology, molecular epidemiology and evolution of bovine respiratory syncytial virus. *Viruses.* 2012; 4(12): 3452–67. <https://doi.org/10.3390/v4123452>
- Leme R.A., Dall Agnol A.M., Balbo L.C., Pereira F.L., Possatti F., Alfieri A.F., et al. Molecular characterization of Brazilian wild-type strains of bovine respiratory syncytial virus reveals genetic diver-

- sity and a putative new subgroup of the virus. *Vet Q.* 2020; 40(1): 83–96. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1733704>
15. Sacco R.E., McGill J.L., Pillatzki A.E., Palmer M.V., Ackermann M.R. Respiratory syncytial virus infection in cattle. *Vet. Pathol.* 2014; 51(2): 427–36. <https://doi.org/10.1177/0300985813501341>
 16. Valentova V. The antigenic and genetic variability of bovine respiratory syncytial virus with emphasis on the G protein. *Veterinární medicína.* 2012; 48(9): 254–66. <https://doi.org/10.17221/5778-VETMED18>
 17. Doreleijers J.F., Langedijk J.P.M., Hård K., Boelens R., Rullmann J.A.C., Schaaper W.M., et al. Solution structure of the immunodominant region of protein G of bovine respiratory syncytial virus. *Biochemistry.* 1996; 35(47): 14684–8. <https://doi.org/10.1021/bi9621627>
 18. Valarcher J.F., Schelcher F., Bourhy H. Evolution of bovine respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 2000; 74(22): 10714–28. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.22.10714-10728.2000>
 19. Furze J.M., Roberts S.R., Wertz G.W., Taylor G. Antigenically distinct G glycoproteins of BRSV strains share a high degree of genetic homogeneity. *Virology.* 1997; 231(1): 48–58. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8490>
 20. Krešić N., Bedeković T., Brnić D., Šimić I., Lojkić I., Turk N. Genetic analysis of bovine respiratory syncytial virus in Croatia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 58: 52–7. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.09.004>
 21. Giammarioli M., Mangili P., Nanni A., Pierini I., Petrini S., Pirani S., et al. Highly pathogenic Bovine Respiratory Syncytial virus variant in a dairy herd in Italy. *Vet. Med. Sci.* 2020; 6(4): 740–5. <https://doi.org/10.1002/vms3.312>
 22. Klem T.B., Rimstad E., Stokstad M. Occurrence and phylogenetic analysis of bovine respiratory syncytial virus in outbreaks of respiratory disease in Norway. *BMC Vet. Res.* 2014; 10(1): 15. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-15>
 23. Bertolotti L., Giammarioli M., Rosati S. Genetic characterization of bovine respiratory syncytial virus strains isolated in Italy: evidence for the circulation of new divergent clades. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2018; 30(2): 300–4. <https://doi.org/10.1177/1040638717746202>
 24. Bidokti M.R., Trávén M., Ohlson A., Zarnegar B., Baule C., Belák S., et al. Phylogenetic analysis of bovine respiratory syncytial viruses from recent outbreaks in feedlot and dairy cattle herds. *Arch. Virol.* 2012; 157(4): 601–7. <https://doi.org/10.1007/s00705-011-1209-3>
 25. Jia S., Yao X., Yang Y., Niu C., Zhao Y., Zhang X., et al. Isolation, identification, and phylogenetic analysis of subgroup III strain of bovine respiratory syncytial virus contributed to outbreak of acute respiratory disease among cattle in Northeast China. *Virulence.* 2021; 12(1): 404–14. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1872178>
 26. Chang Y., Yue H., Tang C. Prevalence and molecular characteristics of bovine respiratory syncytial virus in beef cattle in China. *Animals (Basel).* 2022; 12(24): 3511. <https://doi.org/10.3390/ani12243511>
 27. Karayel Hacıoğlu İ., Coşkun N., Duran Yelken S., Sevinç S., Alkan F. Phylogenetic analysis of bovine respiratory syncytial viruses from calves with respiratory disorders. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2019; 25(2): 251–6. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2018.20819>
 28. Ellis J., Marx J., Perumbakkam S., West K., Gow S., Lacoste S., et al. Genealogy of an in-vivo passaged isolate of western Canadian bovine respiratory syncytial virus. *Can. J. Vet. Res.* 2022; 86(3): 218–28.
 29. Nettleton P.F., Gilray J.A., Caldow G., Gidlow J.R., Durkovic B., Vilcek S. Recent isolates of bovine respiratory syncytial virus from Britain are more closely related to isolates from the USA than to earlier British and current mainland European isolates. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2003; 50(4): 196–9. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00647.x>
 30. Krešić N., Bedeković T., Brnić D., Šimić I., Lojkić I., Turk N. Genetic analysis of bovine respiratory syncytial virus in Croatia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 58: 52–7. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.09.004>
 31. Almeida R.S., Domingues H.G., Spilki F.R., Larsen L.E., Hägglund S., Belák S., et al. Circulation of bovine respiratory syncytial virus in Brazil. *Vet. Rec.* 2006; 158(18): 632–4. <https://doi.org/10.1136/vr.158.18.632>
 32. Kumagai A., Kawauchi K., Andoh K., Hatama S. Sequence and unique phylogeny of G genes of bovine respiratory syncytial viruses circulating in Japan. *J. Vet. Diagn. Investig.* 2021; 33(1): 162–6. <https://doi.org/10.1177/1040638720975364>
 33. Глотов А.Г., Глотова Т.И., Котенева С.В., Нефедченко А.В. Синтетические олигонуклеотидные праймеры и способ выявления РНК вируса респираторно-синцитиальной инфекции крупного рогатого скота с помощью синтетических олигонуклеотидных праймеров в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Патент RF 2405039 C1; 2010. <https://elibrary.ru/tzzyly>
 34. Prozzi D., Walravens K., Langedijk J.P., Daus F., Kramps J.A., Letesson J.J. Antigenic and molecular analyses of the variability of bovine respiratory syncytial virus G glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 1997; 78(Pt. 2): 359–66. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-2-359>
 35. Langedijk J.P., Meloen R.H., Taylor G., Furze J.M., van Oirschot J.T. Antigenic structure of the central conserved region of protein G of bovine respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 1997; 71(5): 4055–61. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.5.4055-4061.1997>
 36. Глотов А.Г., Глотова Т.И., Котенева С.В., Нефедченко А.В., Войтова К.В. Эпизоотическая ситуация по респираторно-синцитиальной инфекции крупного рогатого скота в хозяйствах по производству молока. *Ветеринария.* 2010; (7): 21–5. <https://elibrary.ru/msrezd>
 37. Нефедченко А.В., Глотов А.Г., Котенева С.В., Глотова Т.И. Разработка и испытание полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для идентификации и количественного определения респираторно-синцитиального вируса крупного рогатого скота. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2020; 38(3): 145–50. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031145> <https://elibrary.ru/obaant>
 38. Нефедченко А.В., Глотов А.Г., Котенева С.В., Глотова Т.И. Выявление и количественная оценка вирусных и бактериальных возбудителей респираторных болезней крупного рогатого скота при помощи ПЦР в реальном времени. *Сельскохозяйственная биология.* 2021; 56(4): 695–706. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2021.4.695rus> <https://elibrary.ru/spttqp>

REFERENCES

1. Cummings D.B., Meyer N.F., Step D.L. Bovine respiratory disease considerations in young dairy calves. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2022; 38(1): 93–105. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2021.11.007>
2. Gorden P.J., Plummer P. Control, management, and prevention of bovine respiratory disease in dairy calves and cows. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2010; 26(2): 243–59. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.03.004>
3. Valarcher J.F., Taylor G. Bovine respiratory syncytial virus infection. *Vet. Res.* 2007; 38(2): 153–80. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006053>
4. Kirolos A., Christides A., Xian S., Reeves R., Nair H., Campbell H. A landscape review of the published research output relating to respiratory syncytial virus (RSV) in North & Central America and Europe between 2011–2015. *J. Glob. Health.* 2019; 9(1): 010425. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010425>
5. Renault V., Damiaans B., Sarrazin S., Humblet M.F., Lomba M., Ribbens S., et al. Classification of adult cattle infectious diseases: A first step towards prioritization of biosecurity measures. *Transbound. Emerg. Dis.* 2018; 65(6): 1991–2005. <https://doi.org/10.1111/tbed.12982>
6. Makoschey B., Berge A.C. Review on bovine respiratory syncytial virus and bovine parainfluenza – usual suspects in bovine respiratory disease – a narrative review. *BMC Vet. Res.* 2021; 17(1): 261. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02935-5>
7. Amarasinghe G.K., Bao Y., Basler C.F., Bavari S., Beer M., Berman N., et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2017. *Arch. Virol.* 2017; 162(8): 2493–504. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3311-7>
8. Rima B., Collins P., Easton A., Fouchier R., Kurath G., Lamb R.A., et al. ICTV Report Consortium. ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. *J. Gen. Virol.* 2017; 98(12): 2912–3. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000959>
9. Larsen L.E. Bovine respiratory syncytial virus (BRSV): a review. *Acta Vet. Scand.* 2000; 41(1): 1–24. <https://doi.org/10.1186/bf03549652>

10. Fulton R.W., Purdy C.W., Confer A.W., Saliki J.T., Loan R.W., Briggs R.E., et al. Bovine viral diarrhoea viral infections in feeder calves with respiratory disease: interactions with *Pasteurella* spp., parainfluenza-3 virus, and bovine respiratory syncytial virus. *Can. J. Vet. Res.* 2000; 64(3): 151–9.
11. Guzman E., Taylor G. Immunology of bovine respiratory syncytial virus in calves. *Mol. Immunol.* 2015; 66(1): 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.12.004>
12. Larsen L.E., Tjørnehøj K., Viuff B. Extensive sequence divergence among bovine respiratory syncytial viruses isolated during recurrent outbreaks in closed herds. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(11): 4222–7. <https://doi.org/10.1128/jcm.38.11.4222-4227.2000>
13. Sarmiento-Silva R.E., Nakamura-Lopez Y., Vaughan G. Epidemiology, molecular epidemiology and evolution of bovine respiratory syncytial virus. *Viruses.* 2012; 4(12): 3452–67. <https://doi.org/10.3390/v4123452>
14. Leme R.A., Dall Agnol A.M., Balbo L.C., Pereira F.L., Possatti F., Alfieri A.F., et al. Molecular characterization of Brazilian wild-type strains of bovine respiratory syncytial virus reveals genetic diversity and a putative new subgroup of the virus. *Vet. Q.* 2020; 40(1): 83–96. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1733704>
15. Sacco R.E., McGill J.L., Pillatzki A.E., Palmer M.V., Ackermann M.R. Respiratory syncytial virus infection in cattle. *Vet. Pathol.* 2014; 51(2): 427–36. <https://doi.org/10.1177/0300985813501341>
16. Valentova V. The antigenic and genetic variability of bovine respiratory syncytial virus with emphasis on the G protein. *Veterinární medicína.* 2012; 48(9): 254–66. <https://doi.org/10.17221/5778-VETMED18>
17. Doreleijers J.F., Langedijk J.P.M., Hård K., Boelens R., Rullmann J.A.C., Schaaper W.M., et al. Solution structure of the immunodominant region of protein G of bovine respiratory syncytial virus. *Biochemistry.* 1996; 35(47): 14684–8. <https://doi.org/10.1021/bi9621627>
18. Valarcher J.F., Schelcher F., Bourhy H. Evolution of bovine respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 2000; 74(22): 10714–28. <https://doi.org/10.1128/jvi.74.22.10714-10728.2000>
19. Furze J.M., Roberts S.R., Wertz G.W., Taylor G. Antigenically distinct G glycoproteins of BRSV strains share a high degree of genetic homogeneity. *Virology.* 1997; 231(1): 48–58. <https://doi.org/10.1006/viro.1997.8490>
20. Krešić N., Bedeković T., Brnić D., Šimić I., Lojkić I., Turk N. Genetic analysis of bovine respiratory syncytial virus in Croatia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 58: 52–7. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.09.004>
21. Giammarioli M., Mangili P., Nanni A., Pierini I., Petrini S., Pirani S., et al. Highly pathogenic Bovine Respiratory Syncytial virus variant in a dairy herd in Italy. *Vet. Med. Sci.* 2020; 6(4): 740–5. <https://doi.org/10.1002/vms3.312>
22. Klem T.B., Rimstad E., Stokstad M. Occurrence and phylogenetic analysis of bovine respiratory syncytial virus in outbreaks of respiratory disease in Norway. *BMC Vet. Res.* 2014; 10(1): 15. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-15>
23. Bertolotti L., Giammarioli M., Rosati S. Genetic characterization of bovine respiratory syncytial virus strains isolated in Italy: evidence for the circulation of new divergent clades. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2018; 30(2): 300–4. <https://doi.org/10.1177/1040638717746202>
24. Bidokti M.R., Trávěn M., Ohlson A., Zarnegar B., Baule C., Belák S., et al. Phylogenetic analysis of bovine respiratory syncytial viruses from recent outbreaks in feedlot and dairy cattle herds. *Arch. Virol.* 2012; 157(4): 601–7. <https://doi.org/10.1007/s00705-011-1209-3>
25. Jia S., Yao X., Yang Y., Niu C., Zhao Y., Zhang X., et al. Isolation, identification, and phylogenetic analysis of subgroup III strain of bovine respiratory syncytial virus contributed to outbreak of acute respiratory disease among cattle in Northeast China. *Virulence.* 2021; 12(1): 404–14. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1872178>
26. Chang Y., Yue H., Tang C. Prevalence and molecular characteristics of bovine respiratory syncytial virus in beef cattle in China. *Animals (Basel).* 2022; 12(24): 3511. <https://doi.org/10.3390/ani12243511>
27. Karayel Hacıoğlu İ., Coşkun N., Duran Yelken S., Sevinç S., Alkan F. Phylogenetic analysis of bovine respiratory syncytial viruses from calves with respiratory disorders. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2019; 25(2): 251–6. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2018.20819>
28. Ellis J., Marx J., Perumbakkam S., West K., Gow S., Lacoste S., et al. Genealogy of an in-vivo passaged isolate of western Canadian bovine respiratory syncytial virus. *Can. J. Vet. Res.* 2022; 86(3): 218–28.
29. Nettleton P.F., Gilray J.A., Caldow G., Gidlow J.R., Durkovic B., Vilcek S. Recent isolates of bovine respiratory syncytial virus from Britain are more closely related to isolates from the USA than to earlier British and current mainland European isolates. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health.* 2003; 50(4): 196–9. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0450.2003.00647.x>
30. Krešić N., Bedeković T., Brnić D., Šimić I., Lojkić I., Turk N. Genetic analysis of bovine respiratory syncytial virus in Croatia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 58: 52–7. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.09.004>
31. Almeida R.S., Domingues H.G., Spilki F.R., Larsen L.E., Häglund S., Belák S., et al. Circulation of bovine respiratory syncytial virus in Brazil. *Vet. Rec.* 2006; 158(18): 632–4. <https://doi.org/10.1136/vr.158.18.632>
32. Kumagai A., Kawauchi K., Andoh K., Hatama S. Sequence and unique phylogeny of G genes of bovine respiratory syncytial viruses circulating in Japan. *J. Vet. Diagn. Investig.* 2021; 33(1): 162–6. <https://doi.org/10.1177/1040638720975364>
33. Glotov A.G., Glotova T.I., Koteneva S.V., Nefedchenko A.V. Synthetic oligonucleotide primers and method of bovine respiratory syncytial infection RNA virus detection by synthetic oligonucleotide primers in Polymerase Chain Reaction (PCR). Patent RF 2405039 C1; 2010. <https://elibrary.ru/ttzyly> (in Russian)
34. Prozzi D., Walravens K., Langedijk J.P., Daus F., Kramps J.A., Letesson J.J. Antigenic and molecular analyses of the variability of bovine respiratory syncytial virus G glycoprotein. *J. Gen. Virol.* 1997; 78(Pt. 2): 359–66. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-78-2-359>
35. Langedijk J.P., Meloen R.H., Taylor G., Furze J.M., van Oirschot J.T. Antigenic structure of the central conserved region of protein G of bovine respiratory syncytial virus. *J. Virol.* 1997; 71(5): 4055–61. <https://doi.org/10.1128/jvi.71.5.4055-4061.1997>
36. Glotov A.G., Glotova T.I., Koteneva S.V., Nefedchenko A.V., Voytova K.V. Features of epidemiological situation on bovine respiratory syncytial virus infection (BRSV) in dairy farms. *Veterinariya.* 2010; (7): 21–5. <https://elibrary.ru/msrezd> (in Russian)
37. Nefedchenko A.V., Glotov A.G., Koteneva S.V., Glotova T.I. Developing and testing a real-time polymerase chain reaction to identify and quantify bovine respiratory syncytial viruses. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2020; 38(3): 145–50. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031145> <https://elibrary.ru/obaant> (in Russian)
38. Nefedchenko A.V., Glotov A.G., Koteneva S.V., Glotova T.I. Detection and quantitative assessment of viral and bacterial pathogens in bovine respiratory diseases by real-time-qPCR. *Sel'skokhozyaystvennaya biologiya.* 2021; 56(4): 695–706. <https://doi.org/10.15389/agrobiologiya.2021.4.695rus> <https://elibrary.ru/spttqp> (in Russian)

Информация об авторах:

Глотов Александр Гаврилович ✉ – д-р вет. наук, профессор, главный научный сотрудник – заведующий лабораторией биотехнологии – диагностический центр ИЭВСидВ ФГБУН СФНЦА РАН Новосибирская область, Россия. E-mail: glotov_vet@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2006-0196>

Южаков Антон Геннадиевич – канд. биол. наук, заведующий лабораторией ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия. E-mail: anton_oskol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0426-9678>

Глотова Татьяна Ивановна – д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биотехнологии-диагностический центр ИЭВСидВ ФГБУН СФНЦА РАН, Новосибирская область, Россия. E-mail: t-glotova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3538-8749>

Нефедченко Алексей Васильевич – д-р вет. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии-диагностический центр ИЭВСидВ ФГБУН СФНЦА РАН, Новосибирская область, Россия. E-mail: homeovet@narod.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4181-4268>

Котенева Светлана Владимировна – канд. вет. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии – диагностический центр ИЭВСидВ ФГБУН СФНЦА РАН, Новосибирская область, Россия. E-mail: koteneva-sv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2649-7505>

Комина Алина Константиновна – аспирант ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия. E-mail: komina.a.k@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7173-5501>

Жукова Елена Вячеславовна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии и молекулярной биологии ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, Москва, Россия. E-mail: evz-sk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7423-6102>

Участие авторов: Глотов А.Г. – идея и дизайн исследования, систематизация результатов, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи; Южаков А.Г. – молекулярно-генетические исследования, анализ сиквенсов, написание текста статьи; Глотова Т.И. – вирусологические исследования, анализ литературы, редактирование статьи; Нефедченко А.В. – молекулярно-генетические исследования; Котенева С.В. – обработка биологического материала; Комина А.К. – обработка биологического материала, секвенирование, дизайн праймеров; Жукова Е.В. – обработка биологического материала, секвенирование.

Поступила 16.01.2024
Принята в печать 22.02.2024
Опубликована 28.02.2024

Information about the authors:

Alexander G. Glotov ✉ – D. Sci. (Vet.), Professor, Chief Researcher – Head of Biotechnology Laboratory, Diagnostic Center, Siberian Federal Scientific Center of Agrobiotechnologies (SFSCA) of the Russian Academy of Sciences, Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far, Novosibirsk Region, Russia. E-mail: glotov_vet@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2006-0196>

Anton G. Yuzhakov – Ph.D. biol. Sciences, head of laboratory, Federal Scientific Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: anton_oskol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0426-9678>

Tatyana I. Glotova – D. Sci. (Biol.), Professor, Chief Researcher – Biotechnology Laboratory-Diagnostic Center Siberian Federal Scientific Center of Agrobiotechnologies (SFSCA) of the Russian Academy of Sciences, Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far East, Novosibirsk Region, Russia. E-mail: t-glotova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3538-8749>

Alexey V. Nefedchenko – D. Sci. (Vet.), Associate Professor, Leading Researcher of the laboratory of biotechnology – diagnostic center of the Siberian Federal Scientific Center of Agrobiotechnologies (SFSCA) of the Russian Academy of Sciences, Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far East, Novosibirsk Region, Russia. E-mail: homeovet@narod.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4181-4268>

Svetlana V. Koteneva – Ph.D. Sci (Vet.), leading researcher at the laboratory of biotechnology-diagnostic center of the Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnologies (SFSCA) of the Russian Academy of Sciences, Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far East, Novosibirsk region, Russia. E-mail: koteneva-sv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2649-7505>

Alina K. Komina – graduate student, Federal Scientific Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: komina.a.k@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7173-5501>

Elena V. Zhukova – Ph.D. biol. Sciences, leading researcher at the Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology Federal Scientific Center – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K.I. Scriabin and Y.R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. E-mail: evz-sk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7423-6102>

Contribution: Glotov A.G. – idea and design of the study, systematization of the results, writing the text, approval of the final version of the article; Yuzhakov A.G. – molecular genetic studies, sequence analysis, writing the text; Glotova T.I. – virological research, literature analysis, article editing; Nefedchenko A.V. – molecular genetic studies; Koteneva S.V. – processing of biological material; Komina A.K. – processing of biological material, sequencing, primers design; Zhukova E.V. – processing of biological material, sequencing.

Received 16 January 2024
Accepted 22 February 2024
Published 28 February 2024

ДИСКУССИЯ

ДИСКУССИЯ

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-227>

© ЕРШОВ Ф.И., 2024



Почему XXI век может стать «веком пандемий»? Вопрос для дискуссии

Ершов Ф.И.✉

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Резюме

В первые 20 лет наступившего XXI века практически ежегодно регистрировались вспышки вирусных инфекций. Становится все более ясным, что эпидемии смертоносных заболеваний будут возникать и впредь, до тех пор, пока человечество не изменит своего разрушительного отношения к природе. Возникает вопрос для дискуссии – достаточно ли существующего арсенала противовирусных средств, чтобы противостоять сложившейся неблагоприятной социально-экономической ситуации в мире?

Ключевые слова: пандемия; вирусные инфекции; возвращающиеся вирусы**Для цитирования:** Ершов Ф.И. Почему XXI век может стать «веком пандемий»? Вопрос для дискуссии. 2024; 69(1): 88–91. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-227> EDN: <https://elibrary.ru/fhapwc>**Финансирование.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

DISCUSSION

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-227>

Why may the 21st century become the «century of pandemics»? A question for discussion

Felix I. Ershov✉

National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of Russia, 123098, Moscow, Russia

Abstract

In the first 20 years of the 21st century, almost annual outbreaks of viral infections were recorded. It is becoming increasingly clear that until humanity changes its destructive attitude towards nature, epidemics of deadly diseases will continue to occur. A question arises for discussion: is the existing arsenal of antiviral agents sufficient to withstand the current unfavorable socio-economic situation in the world?

Keywords: pandemic; viral infections; returning viruses**For citation:** Ershov F.I. Why may the 21st century become the «century of pandemics»? A question for discussion. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2024; 69(1): 88–91 (In Russ.).DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-227> EDN: <https://elibrary.ru/fhapwc>**Funding.** This study was not supported by any external sources of funding.**Conflict of interest.** The author declares no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

В первые 20 лет наступившего XXI в. практически ежегодно регистрировались вспышки вирусных инфекций. Среди возбудителей были как новые, ранее неизвестные вирусы, так и старые знакомые, которых стали называть «возвращающиеся вирусы» [1]. Хронология этих инфекций такова:

- 2001 г. – открыты метапневмовирусы, которые вызывали тяжелые поражения дыхательных путей (бронхиты и пневмонии) у детей и взрослых;
- 2002 г. – в Гонконге у детей началась вспышка SARS (тяжелый острый респираторный синдром), вызванная коронавирусом. Болезнь быстро

распространилась на 37 стран и была названа атипичной пневмонией. Тогда заболели 8422 человека, из которых умерли 916;

- 2005 г. – бокавирусы вызвали у детей тяжелую респираторную инфекцию;
- 2009 г. – объявлена пандемия «свиного» гриппа;
- 2012 г. – в Саудовской Аравии был выделен новый коронавирус MERS-CoV, являющийся причиной тяжелых респираторных заболеваний (смертность достигала 50%);
- 2014 г. – в Гвинее и ряде других стран Африки вспыхнула геморрагическая лихорадка вируса Эбола;
- 2016 г. – зарегистрирована вспышка геморрагической лихорадки, вызванная вирусом Зика;
- 2018 г. – в США зарегистрирована вспышка ОРВИ, вызванная аденовирусом 7-го типа;
- 2019 г. – новый коронавирус SARS-CoV-2 вызвал глобальную пандемию новой коронавирусной инфекции, получившей название COVID-19, которая циркулирует и сегодня.

Основной причиной участвовавших в XXI в. вирусных эпидемий и пандемий, по моему мнению, следует считать качественный скачок цивилизации, о котором писал великий философ Николай Бердяев: «Эра цивилизации началась с победного вхождения машин в человеческую жизнь. Жизнь перестает быть органической, теряет связь с ритмом природы. **Между человеком и природой становится искусственная среда орудий, которыми он пытается подчинить себе природу. Машина налагает печать своего образа на дух человека, на все стороны его деятельности. Цивилизация есть подмена целей жизни средствами жизни!**»

Как легко заметить, человек, гордо объявивший себя «царем природы», стал крайне недалёковидно вести себя по отношению к окружающим царствам животных и растений. Осваивая природу, он одновременно и необратимо уничтожает ее. К наиболее серьезным видам негативного воздействия на окружающую среду относятся:

- разрушение веками сложившихся природных сообществ распашкой земель для выращивания пищевых и кормовых растений, выпасом скота, вырубкой лесов, строительством новых городов, сооружением водохранилищ и осушением болот;
- выбросы в атмосферный воздух загрязняющих веществ, сбросы загрязняющих веществ в поверхностные и подземные водные объекты, загрязнение почв хранением и захоронением отходов;
- развитие современного транспорта, приводящее к быстрому переносу вирусов на большие расстояния за короткие промежутки времени;
- неуклонно растущая урбанизация и возникновение мегаполисов, ведущее к скученности населения, что создает идеальные условия для распространения опасных вирусов;
- продолжающееся перенаселение планеты, приводящее к массовой миграции населения из слабозагрязненных стран в страны западной Европы.

Эти и другие попытки человека подчинить себе окружающую среду естественно вызывают ответную реакцию природы. В «руках» природы именно вирусы оказались удобным инструментом проверки человечества на соблюдение сложившихся многовековых правил взаимоотношений микро- и макромира. Время показало, что, когда эти правила нарушаются, вирусы «показывают зубы». Так, в наступившем XXI в. вирусы постоянно с помощью опасных эпидемий доказывают нам, кто в доме, называемом Земля, настоящий хозяин. Становится все более ясным, что до тех пор, пока человечество не изменит своего разрушительного отношения к природе, эпидемии смертоносных заболеваний будут возникать [2].

Ведущие вирусологи и эпидемиологи мира предупреждают, что пандемия COVID-19 может оказаться всего лишь одним эпизодом в целой серии массовых вспышек вирусных заболеваний, которые будут происходить все чаще. Так, директор Национального института здоровья (NIH) США Энтони Фаучи утверждает, что: «COVID-19, выявленный в конце 2019 г., является лишь последним примером неожиданного, нового и разрушительного пандемического заболевания. Из этого недавнего опыта можно сделать вывод, что мы вступили в эру пандемий».

Параллельно с бурным развитием цивилизации, в прошедшем XX в. наука создала ряд вакцин и эффективных противовирусных препаратов против гриппа, герпеса, вирусных гепатитов, кори, краснухи, паротита, полиомиелита, Эболы, COVID-19 и других грозных вирусных инфекций, доля которых составляет 75% всех инфекционных заболеваний в мире. Указанные препараты в настоящее время спасают ежегодно десятки миллионов жизней [3].

Возникает вопрос для дискуссии – достаточно ли существующего арсенала противовирусных средств, чтобы противостоять сложившейся неблагоприятной социально-экономической ситуации в мире?


ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии – история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(S1): 5–20. <https://elibrary.ru/qjanrj>
2. Якутенко И. *Вирус, который сломал планету: Почему SARS-CoV-2 такой особенный и что нам с ним делать*. М.: Альпина нон-фикшн; 2020.
3. Баранов А.А., Брико Н.И., Вишнева Е.А., Ганковская Л.В., Калюжная Т.А., Козлов Р.С. и др. *Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире*. М.: Педиатр; 2021. <https://elibrary.ru/rajlpr>

REFERENCES

1. L'vov D.K. Birth and development of virology – the history of emerging-reemerging viral infection investigation. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(S1): 5–20. <https://elibrary.ru/qjanrj> (in Russian)
2. Yakutenko I. *The Virus that Broke the Planet: Why SARS-CoV-2 is so Special and What Should We Do with It [Virus, kotoryy slomal planetu: Pochemu SARS-CoV-2 takoy osobenny i chto nam s nim delat']*. Moscow: Al'pina Non-Fiction; 2020. (in Russian)
3. Baranov A.A., Briko N.I., Vishneva E.A., Gankovskaya L.V., Kalyuzhnaya T.A., Kozlov R.S., et al. *Vaccines and Immunoprophylaxis in the Modern World [Vaktsiny i immunoprofilaktika v sovremennom mire]*. Moscow: Pediatr; 2021. <https://elibrary.ru/rajlpr> (in Russian)


Информация об авторе:

Ершов Феликс Иванович  – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: felixershov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4780-7560>

Участие автора: Ершов Ф.И. – концепция и написание статьи

Поступила 18.01.2024
Принята в печать 14.02.2024
Опубликована 28.02.2024

Information about the author:

Felix I. Ershov  – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia. E-mail: felixershov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4780-7560>

Contribution: Felix I. Ershov – article concept and writing.

Received 18 January 2024
Accepted 14 February 2024
Published 28 February 2024

НЕКРОЛОГИ

Памяти Бориса Савельевича Народицкого

(20 сентября 1941 г. – 10 января 2024 г.)



Не стало Бориса Савельевича Народицкого. Он ушел после тяжелой болезни на 83-м году жизни. Главный научный сотрудник, заведующий отделом генетики и молекулярной биологии бактерий Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, заместитель директора по научной работе Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, доктор биологических наук, профессор, лауреат премии Совета Министров СССР.

В телеграмме соболезнования, направленной Министром здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко, Борис Савельевич Народицкий назван человеком, вся жизнь и трудовая деятельность которого были примером высокого профессионализма и верности медицинской науке.

С именем Бориса Савельевича связаны первые в России исследования по созданию и использованию аденовирусных векторов в целях генной терапии и разработки вакцинных препаратов. Венцом этих многолетних исследований стало создание под его руководством универсальной технологической платформы рекомбинантных аденовирусных векторов, реализованной в разработке на ее основе вакцины против геморрагической лихорадки Эбола и первой в мире вакцины против новой коронавирусной инфекции «Спутник V».

Благодаря пионерским исследованиям Б.С. Народицкого были отработаны технологии направленной модификации вирусных векторов, позволяющей осуществлять тканеспецифическую доставку и экспрессию генетической информации в клетках. Результаты сформировали основу для разработки принципиально новых вакцин против гриппа, бешенства, сибирской язвы, туберкулеза, средств на основе мини-антител для пассивной иммунизации против вирусных и бактериальных инфекций, препаратов для лечения бокового амиотрофического склероза, хронической ишемии нижних конечностей, токсических состояний, вызываемых химиотерапией. Многочисленные решения ученого в области создания векторных си-

стем доставки генетической информации служат сегодня фундаментом технологии полномасштабного фармацевтического производства, направленного на выпуск новых иммунобиологических препаратов, которые, как, например, вакцины против оболочечных РНК-содержащих вирусов, могут создаваться в кратчайшие сроки.

Борис Савельевич родился 20 сентября 1941 г. в Свердловске, в 1963 г. окончил Московский государственный педагогический институт им. В.И. Ленина по специальности «биология и химия», в 1969 г. под руководством профессора Т.И. Тихоненко в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР защитил кандидатскую диссертацию, в 1989 г. ему присуждена ученая степень доктора биологических наук, в 1994 г. присвоено ученое звание профессора.

Трудовой и творческий путь Бориса Савельевича включал многие годы работы в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР и ВНИИ сельскохозяйственной биотехнологии. В Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России он работал с 2002 г., с 2004 по 2017 г. был заместителем директора центра по научной работе. До самого последнего времени осуществлял научное руководство основными направлениями исследований лабораторий, использующих в своей работе аденовирусные векторы. Ему принадлежит более 200 научных трудов, включая 2 монографии, 15 авторских свидетельств и более 60 патентов на изобретения, 6 из которых включены в перечни «100 лучших изобретений России» и «10 лучших изобретений России». Работы отмечены дипломом премии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН и премией «Призвание».

Заслуги Бориса Савельевича Народицкого перед отечественной медицинской наукой и здравоохранением отмечены орденом Почета, медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением» и «В память 850-летия Москвы», Почетной грамотой Минздравсоцразвития России, благодарностью Министра здравоохранения Российской Федерации.

Будучи по призванию педагогом и наставником, отличаясь глубокими знаниями, богатым опытом и несомненными лидерскими качествами, Борис Савельевич воспитал плеяду талантливых молодых специалистов, которые смогут достойно продолжить дело своего выдающегося учителя.

Коллектив Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, редакция журнала «Вопросы вирусологии»

Николай Дмитриевич Львов (1955–2024)



11 февраля 2024 г. скоропостижно в результате острой сердечной недостаточности скончался вирусолог, доктор медицинских наук, профессор Николай Дмитриевич Львов. Н.Д. Львов родился 9 августа 1955 г. в семье вирусологов Д.К. Львова (впоследствии академик РАН, основатель нового научного направления по экологии вирусов) и А.И. Львовой (специалиста по особо опасным арбовирусам, дочери одного из основателей Академии медицинских наук СССР и создателя направления по физиологии пищеварения академика И.П. Разенкова).

По семейной традиции Н.Д. Львов поступил на лечебный факультет 1-го Московского медицинского ордена Ленина института (сейчас Первый МГМУ им. И.М. Сеченова), где на протяжении всего курса обучения специализировался на кафедре микробиологии под руководством профессора З.Н. Кочемасовой. После успешного окончания аспирантуры и защиты кандидатской диссертации на тему «Формирование резистентности к ремантадину у вирусов гриппа А и ее предотвращение комбинированным использованием ингибиторов», выполненную под руководством профессора Г.А. Галегова и профессора З.Н. Кочемасовой, Н.Д. Львов был принят в Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР на должность младшего научного сотрудника, где прошел путь до заведующего лабораторией герпесвирусов с сертифицированным консультативным клинико-диагностическим центром по вирусным инфекциям, организованную в Институте Вирусологии им. Д.И. Ивановского в 1993 г. В лаборатории отработывались схемы лечения с использованием новых высокоэффективных противовирусных препаратов и проводился мониторинг клинических штаммов вируса герпеса и их резистентности к лекарственным средствам.

Н.Д. Львов работал в тесном сотрудничестве с коллегами отечественной вирусологии профессорами Л.Л. Фадеевой, Г.А. Галеговым, академиком РАН Ф.И. Ершовым, профессором И.Ф. Баринским и др. Глубокие теоретические знания и обширная практика позволили Н.Д. Львову достичь больших успехов в разработке схем лечения тяжелых заболеваний, связанных с герпетической инфекцией. Он пользовался авторитетом в научной среде и имел обширные связи с зарубежными коллегами. В частности, его высокий профессионализм позволил, как говорят, «поставить на ноги» одного из руководителей соседнего государства, долгое время безуспешно проходившего лечение в других зарубежных клиниках. Разработанные профессором Н.Д. Львовым подходы к лечению изложены в ряде научных изданий, в том числе в «Руководстве по вирусологии» (Москва, издательство МИА, 2013). Он рассматривал герпесвирусы как пантропные, лимфопролиферативные, нейтропатогенные агенты, способные оказывать системное иммунодепрессивное действие на пораженный организм и на протяжении десятилетий поддерживать хроническую персистенцию в организме человека или же протекать в латентной форме и вызывать при реактивации вируса бурную клиническую манифестацию болезни вплоть до развития менингоэнцефалита, кератита, гепатита, панкреатита, нередко с летальным исходом. Фундаментальной разработкой противогерпетических препаратов и диагностических тест-систем была посвящена докторская диссертация Н.Д. Львова на тему «Разработка лечебных противогерпетических препаратов и диагностических тест-систем», которую он успешно защитил в 1992 г. Н.Д. Львов эмоционально тяжело пережил реорганизацию Института вирусологии Д.И. Ивановского, поскольку это негативно сказалось на его исследовательской деятельности по проблеме клинических разновидностей герпесвирусов и разнообразия форм герпесвирусной инфекции у людей и на разработке новых лечебных, профилактических и диагностических подходов при данной инфекции.

Н.Д. Львов был предан медицине и медицинской науке. В общении с друзьями он был надежным и добропорядочным человеком, ценил дружеские отношения и не изменял им в зависимости от окружающей конъюнктуры. Все, кому довелось сотрудничать, общаться и дружить с Николаем Дмитриевичем, воспринимает его кончину как серьезную потерю для отечественной вирусологии и приносят глубокие соболезнования его родным и близким.

*Д-р мед. наук, профессор Г.А. Галегов,
академик РАН, д-р мед. наук, профессор Ф.И. Ершов,
чл.-корр. РАН, д-р биол. наук,
профессор О.П. Жирнов*

ИНФОРМАЦИЯ



План заседаний Секции вирусологии Московского отделения Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов на I полугодие 2024 г.

Место проведения:
конференц-зал Института вирусологии им. Д.И. Ивановского
ФГБУ «Национальный научно-исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России,

г. Москва, ул. Гамалеи, д. 16
тел.: 8 (499) 190-30-59

- 14 февраля 2024 г.**
начало в 13:00
- Новый взгляд на вирус гепатита С и возможность ограничения вирусного гепатита С**
Докладчик: Николаева Л.И. – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генно-инженерных препаратов Института вирусологии им. Д.И. Ивановского при ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
- 13 марта 2024 г.**
начало в 13:00
- Эпидемиологически значимые респираторные вирусные патогены**
Докладчик: Бурцева Е.И. – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
- 3 апреля 2024 г.**
начало в 13:00
- Особенности современной таксономии вирусов**
Докладчик: Альховский С.В. – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, руководитель лаборатории биотехнологии Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
- 22 мая 2024 г.**
начало в 13:00
- Математическое моделирование в эпидемиологии.
Многолетний опыт и направления развития в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи**
Докладчик: Асатрян М.Н. – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник группы эпидемиологической кибернетики отдела эпидемиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Problems
of Virology

Voprosy
Virusologii