

Банк данных геномных последовательностей патогенных микроорганизмов и его роль в осуществлении эпидемиологического надзора

Семененко Т.А.¹, Акимкин В.Г.², Соломай Т.В.²

¹ФГБУ "Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи" Минздрава России. Москва;

²ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Роспотребнадзора. Москва, Россия

Несмотря на то, что банки данных геномных последовательностей имеют четкие информационные связи с биологическими образцами, они являются самостоятельным интеллектуальным ресурсом, востребованным у многих исследователей. Для депонирования информации, полученной в ходе молекулярно-генетических исследований в России, был сформирован банк данных VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia).

Цель. Оценка данных о вариабельности генетических последовательностей вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), полученных в ходе отечественных исследований, и возможности их интеграции в банк данных VGARus для последующего использования в рамках эпидемиологического надзора.

Материал и методы. Осуществлен поиск научных публикаций в библиографических базах данных PubMed, eLibrary, Cyberleninka. Всего в исследование включено 32 работы отечественных и зарубежных авторов, отвечающих поставленной цели.

Результаты. Число исследований, содержащих данные о генетических последовательностях ВЭБ в Российской Федерации, крайне мало. Представленные в научных публикациях сведения указывают на территориальные различия в соотношении двух генотипов ВЭБ, наличие особенного варианта гена *LMP1* Tat^K у татар Поволжья, отличие российских образцов ВЭБ по гену, кодирующему поверхностный гликопротеин gp350, от таковых из других регионов мира. При этом информация о геномных последовательностях, полученных в ходе проведенных исследований, ни в одном случае не была депонирована в российский генетический банк.

Заключение. Расширение возможностей отечественной платформы VGARus путем включения информации о геномных последовательностях всех циркулирующих на территории Российской Федерации патогенных для человека микроорганизмов потребует проведения масштабной работы, учитывающей технические особенности, требования биологической и информационной безопасности.

Ключевые слова: банк данных геномных последовательностей, VGARus, вирус Эпштейна-Барр, молекулярно-генетический мониторинг.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/09-2024

Рецензия получена 09/09-2024

Принята к публикации 09/10-2024



Для цитирования: Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Соломай Т.В. Банк данных геномных последовательностей патогенных микроорганизмов и его роль в осуществлении эпидемиологического надзора. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(11):4185. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4185. EDN SKZFFF

Databank of genomic sequences of pathogenic microorganisms and its role in the implementation of epidemiological surveillance

Semenenko T. A.¹, Akimkin V. G.², Solomay T. V.²

¹Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology. Moscow; ²Central Research Institute of Epidemiology. Moscow, Russia

Despite the fact that databanks of genomic sequences have clear information links with biological samples, they are an independent intellectual resource in demand among many researchers. To deposit information obtained in the course of molecular genetic studies in Russia, the Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus) databank was created.

Aim. To evaluate data on the variability of genetic sequences of the Epstein-Barr virus (EBV), obtained as a result of Russian studies, and the possibility of their integration into the VGARus database for subsequent use in epidemiological surveillance.

Material and methods. A search for publications was carried out in the PubMed, eLibrary, Cyberleninka databases. In total, the study included 32 papers of Russian and external authors that meet the stated aim.

Results. The number of studies containing data on the EBV genetic sequences in the Russian Federation is extremely small. The information presented in publications indicates geographical differences in the ratio of two EBV genotypes, the presence of a special *LMP1* Tat^K gene variant in the Tatars of the Volga region, the difference between Russian EBV samples in the gene encoding the gp350 from those from other world regions. At the same time, information on the genomic

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: solomay@rambler.ru

[Семененко Т.А. — д.м.н., профессор, научный консультант, ORCID: 0000-0002-6686-9011, Акимкин В.Г. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0001-8139-0247, Соломай Т.В.* — к.м.н., с.н.с., лаборатория инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-7040-7653].

sequences obtained in the studies was not deposited in the Russian gene bank in any case.

Conclusion. Expanding the potential of the Russian VGARus platform by including information on the genomic sequences of all pathogenic microorganisms circulating in the Russian Federation will require large-scale work that takes into account technical features, biological and information security requirements.

Keywords: genomic sequence databank, VGARus, Epstein-Barr virus, molecular genetic monitoring.

Relationships and Activities: none.

Semenenko T. A. ORCID: 0000-0002-6686-9011, Akimkin V. G. ORCID: 0000-0001-8139-0247, Solomay T. V.* ORCID: 0000-0002-7040-7653.

*Corresponding author:
solomay@rambler.ru

Received: 05/09-2024

Revision Received: 09/09-2024

Accepted: 09/10-2024

For citation: Semenenko T. A., Akimkin V. G., Solomay T. V. Databank of genomic sequences of pathogenic microorganisms and its role in the implementation of epidemiological surveillance. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(11):4185. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4185. EDN SKZFFF

ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), VGARus — Virus Genome Aggregator of Russia.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Банки данных геномных последовательностей являются самостоятельным интеллектуальным ресурсом, востребованным у многих исследователей.
- Для депонирования информации, полученной в ходе молекулярно-генетических исследований в нашей стране, был сформирован банк данных VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia).

Что добавляют результаты исследования?

- VGARus даёт возможность вести мониторинг мутационной изменчивости вирусов, осуществлять оперативный и ретроспективный анализ их распространённости на территории России.
- Депонирование информации о последовательностях вируса Эпштейна-Барр в VGARus позволяет изучать изменчивость вируса и ее влияние на течение эпидемического процесса, разрабатывать меры противодействия, включая специфическую иммунопрофилактику.

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic sequence databases are an independent intellectual resource in demand by many researchers.
- The Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus) database was created to deposit information obtained during molecular genetic studies in Russia.

What might this study add?

- VGARus makes it possible to monitor the mutational variability of viruses, to carry out operational and retrospective analysis of their prevalence in Russia.
- Depositing information on the Epstein-Barr virus sequences in VGARus makes it possible to study its variability and impact on epidemic process, to develop countermeasures, including specific immunoprophylaxis.

Введение

Опыт работы в условиях пандемии COVID-19 (COroNa Virus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г) заставил мировое сообщество пересмотреть свои взгляды на проблему биологических угроз. Уже в 2022г Всемирная организация здравоохранения на конференции, посвященной научным стратегиям по борьбе с недавними вспышками инфекционных болезней, обозначила необходимость подготовки к появлению нового патогена "X", определив при этом, что все инфекционные агенты, обладающие на современном этапе эпидемическим потенциалом, относятся к вирусам.

Одновременно с этим, в период высокой заболеваемости COVID-19 возросла роль отдельных хронических вирусных инфекций, тем или иным

образом связанных с состоянием, которое получило название "long COVID" или постковидный синдром. В ходе проведенных исследований было установлено, что у ряда пациентов на фоне течения COVID-19 происходит реактивация хронических герпесвирусных инфекций, в перечне которых лидирующую позицию занимает инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1-4], существенно утяжеляющая состояние больного и требующая глобальных материальных затрат на его лечение [5].

Это, в свою очередь, требует проведения исследований по изучению структуры и свойств вирусов — возбудителей инфекционных болезней человека, как новых, ранее не встречающихся, так и давно известных, но недостаточно изученных

в силу определенных обстоятельств [6]. Для решения данной задачи необходима организация крупномасштабных мониторинговых исследований [7, 8]. При этом вирусологические методы, основанные на воспроизводстве патогенов в биологических моделях или культурах клеток и позволяющие оценить фенотипические свойства возбудителей и их биологические особенности, достаточно трудоемки и требуют наличия большого временного ресурса. Кроме того, их применение не позволяет проследить степень генетического родства исследуемых патогенов, их изменчивость, что, в свою очередь, определяет необходимость использования иных научных подходов [9].

В последнее время интенсивно развиваются и усовершенствуются технологии секвенирования, направленные на определение нуклеотидной последовательности отдельных генов или генома в целом. Результаты таких исследований позволяют проводить филогенетический анализ путем поиска сходств и различий с ранее изученными образцами [10]. С 2020г такой подход стал неотъемлемой частью молекулярно-генетического мониторинга за циркулирующими геновариантами SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром), что наряду с другими исследованиями позволило соотнести определенные штаммы вируса не только с характером и тяжестью клинических проявлений болезни, но и с интенсивностью эпидемического процесса, а также составить математический прогноз его развития [6, 11].

Для депонирования информации, полученной в ходе молекулярно-генетических исследований SARS-CoV-2, впервые в России был сформирован масштабный банк данных генетической информации¹ VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia), в работу с которым во время пандемии COVID-19 были вовлечены ведущие исследовательские центры [12, 13]. В дальнейшем возможности VGARus были существенно расширены²: развернута масштабная работа по секвенированию и биоинформатическому анализу геномов не только SARS-CoV-2, но и других микроорганизмов, вызывающих заболевания человека, выявлению как известных, так и потенциально новых вариантов патогенов. К сентябрю 2024г на указанном ресурсе было размещено >365 тыс. последовательностей геномов

различных патогенов, в т.ч. SARS-CoV-2, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусов гепатитов В и С, гриппа, норо- и ротавирусов, а также *Varicella Zoster Virus*. Сведения о геномах иных вирусов герпеса, вызывающих заболевания человека, на настоящий момент в банке генетической информации системно не представлены.

Целью работы стала оценка данных о вариабельности генетических последовательностей ВЭБ, полученных в ходе отечественных исследований, и возможности их интеграции в банк данных VGARus для последующего использования в рамках эпидемиологического надзора.

Материал и методы

Для проведения настоящего исследования был осуществлен поиск научных публикаций по следующим ключевым словам: "генетические последовательности вируса Эпштейна-Барр". Поиск проводился в библиографических базах данных PubMed, eLibrary, Cyberleninka. Глубина поиска составила 10 лет. Ограничения по территориальному признаку установлены не были.

Количество работ, найденных в ходе поиска, по ключевым словам, составило 5107, из которых по результатам оценки на соответствие цели исследования отобрано 76 резюме. Полные тексты были доступны для 33 статей, которые в последующем включены в настоящее исследование.

Результаты

ВЭБ относится к семейству *Herpesviridae*, подсемейству *Gammaherpesvirinae*. Геном вируса, представленный двуцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК), содержащей >85 генов, имеет много повторяющихся областей, что существенно затрудняет его анализ. В настоящий момент исследования сфокусированы на изучении нуклеотидных последовательностей отдельных генов ВЭБ, среди которых основной акцент сделан на *EBNA2*, *EBNA3* и *LMP1* [14].

Интерес к перечисленным генам обусловлен тем, что первые два из них определяют существование основных типов ВЭБ — 1 (А) и 2 (В), идентичность которых по гену *EBNA2* составляет 51%, а *EBNA3* — 71% [15]. Особое внимание к изучению гена *LMP1* связано с его ролью в ассоциированном с ВЭБ канцерогенезе [16]. В зарубежной литературе приводятся сведения о наличии десяти вариантов данного гена (дикий В95-8; Аляска (Ala), Китай (Ch1) и (Ch2), Средиземноморье (Med+) и (Med-), Северная Каролина (NC), Юго-Восточная Азия 1 и 2 (SEA1 и SEA2), Аргентина (Arg)), названных по региону, где они были впервые обнаружены [17-19]. Однако это не указывает на географическую привязку выявленных геновариантов, т.к. они встречаются и в других регионах мира. Последовательности других генов ВЭБ изучены в меньшей степени, либо не исследовались совсем.

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 марта 2021г № 448 "О необходимости создания единого информационного центра для анализа эпидемической ситуации и отслеживания циркулирующих в стране геновариантов коронавируса".

² Постановление Правительства Российской Федерации от 23.12.2022г № 2395 "О внесении изменения в приложение к Положению о федеральной государственной информационной системе сведений санитарно-эпидемиологического характера".

Таблица 1

Частота выявления ВЭБ 1 (А) и ВЭБ 2 (В) у населения разных регионов РФ

Ссылка на источник	Регион РФ	Характеристика группы	Возраст, лет	Число обследованных лиц	Частота выявления, (п/%)		
					ВЭБ 1 (А)	ВЭБ 2 (В)	Оба генотипа
[21]	Нижний Новгород	пациенты с инфекционным мононуклеозом	1-15	50	50/100	0	0
[21]	Нижний Новгород	лица без признаков инфекционного мононуклеоза	1-15	29	28/96,6	1/3,4	0
³	Москва	медицинские работники	>18	47	45/95,7	1/2,15	1/2,15
[22]	Московская область	лица славянского происхождения	>18	40	32/81	8/19	0
[22]	Республика Татарстан	татары Поволжья	>18	60	50/83	10/17	0
[22]	Республика Адыгея	коренные адыгейцы	>18	59	11/19	48/81	0
[22]	Республика Калмыкия	коренные калмыки	>18	50	26/51	24/49	0
Всего дети				79	78/98,7	1/1,3	0
Всего взрослые				256	163/63,7	92/35,9	1/0,4
Итого				335	241/71,9	93/27,8	1/0,3

Примечание: ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр.

В последние годы в мире были разработаны и внедрены методы высокопроизводительного секвенирования NGS (next generation sequencing), использование которых позволило исследователям существенно продвинуться в изучении полногеномных последовательностей ВЭБ; были выделены азиатская и неазиатская группы вируса, привязанные к конкретным географическим местностям [19, 20]. Несмотря на то, что указанные методы существенно нивелировали проблему считывания повторяющихся областей, отсутствие единого стандарта сборки окончательной последовательности генома ВЭБ не позволяет на современном этапе проводить эффективное сопоставление данных, полученных разными учеными [19], и возвращают исследования на этап оценки нуклеотидных последовательностей отдельных генов.

В Российской Федерации (РФ) результаты полногеномного секвенирования ВЭБ в доступной литературе не описаны. Единичные работы содержат сведения о частоте обнаружения двух основных генотипов вируса (таблица 1).

Так, в ходе исследования, проведенного в Нижнем Новгороде, установлено, что у детей 1-15 лет генотип ВЭБ 1 (А) встречался в 100% при наличии у них клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, и в 96,6% при отсутствии данного заболевания. Частота выявления ВЭБ 2 (В) составила 0 и 3,4%, соответственно [21].

Генотипирование ВЭБ у лиц >18 лет в России проводили в группе медицинских работников столичного региона, где показатель выявления

ВЭБ 1 (А) составил 95,7%, ВЭБ 2 (В) — 2,15%, еще в 2,15% случаев установлено сочетание обоих генотипов у одного человека³.

В другом исследовании у взрослого населения Московской области, имеющего славянские корни, также доминировал ВЭБ 1 (А) — 81%, при этом в 19% исследованных образцов был идентифицирован ВЭБ 2 (В). Преобладание ВЭБ 1 (А) выявлено и у коренного населения Республики Татарстан — 83% [22].

В то же время, в отдельных регионах РФ частота обнаружения генотипов ВЭБ может иметь иное соотношение. Например, в Республике Адыгея среди лиц, исторически проживающих на данной территории, ВЭБ 2 (В) был идентифицирован в 81% образцов. Показатель выявления ВЭБ 1 (А) и ВЭБ 2 (В) среди коренного населения Калмыкии составил 51 и 49%, соответственно [22]. Интересно, что в ходе изучения территориальных особенностей эпидемического процесса ВЭБ-инфекции в различных субъектах РФ, именно в Республике Калмыкия был зарегистрирован один из самых низких уровней заболеваемости инфекционным мононуклеозом на фоне высокой серопревалентности к ВЭБ детского населения, значимо превышающей таковую в других регионах и в стране в целом. Кроме того, частота выявления ДНК ВЭБ в слюне взрослого населения

³ Соломай Т. В., Малахова М. В., Шитиков Е. А. и др. Оценка встречаемости вируса Эпштейна-Барр генотипов 1 и 2 в столичном регионе. Сборник материалов конгресса с международным участием "Молекулярная диагностика и биобезопасность-2022". Москва, 2022: С. 115-116.

Калмыкии составила 77,6% и была самой высокой для данной возрастной группы из 16 анализируемых регионов страны [23]. Это дает основания для продолжения поиска, в т.ч. основанного на оценке принадлежности ВЭБ к одному из генотипов, изучения последовательностей отдельных генов, а также внедрения методов полногеномного секвенирования.

В настоящий момент большинство исследований, проведенных в РФ, сконцентрировано на изучении последовательностей *LMP1* и их вероятной связи с онкогенезом [24].

Отечественными исследователями установлено, что у инфицированных ВЭБ здоровых индивидов, лиц, больных инфекционным мононуклеозом, и пациентов с онкологической патологией в совокупности преобладал дикий В95-8 вариант гена *LMP1*, на долю которого в целом пришлось 45,4%. Среди прочих генотипов наиболее часто встречались Med+, NC и Med-. Также обнаружены единичные находки вариантов Ch1 и Ch2. Различий в частоте обнаружения вариантов гена *LMP1* в зависимости от наличия патологического состояния и его характера выявлено не было [25].

Отдельный интерес представляет поиск особенностей гена *LMP1* ВЭБ, выделенного от населения разных регионов нашей страны. Несмотря на то, что исследования, посвященные данному вопросу, ставят своей целью поиск связи между вариантами данного гена и частотой развития онкологических заболеваний, полученные в ходе них данные заслуживают внимания с позиции эпидемиологического надзора, т.к. могут быть использованы в качестве основы для формирования молекулярно-генетического мониторинга ВЭБ в РФ.

Так, в группе этнических татар Поволжья был обнаружен вариант *LMP1* (Tat^K), содержащий две уникальные делеции 5 а.к. в кодонах 312-316 и 382-386. Данный вариант не был выявлен в образцах, изолированных от россиян других национальностей, а также в международных банках генетической информации, в результате чего авторами исследования высказано предположение о том, что вариант Tat^K сформировался в период образования в Поволжье Казанского ханства после выделения его из состава Золотой Орды [26, 27].

В то же время, сопоставление последовательностей *LMP1*, выделенного от татар Поволжья, с данным геном ВЭБ, изолированным от представителей адыгейцев и калмыков, показало наличие между ними генетического родства. Аналогичные сравнения *LMP1* ВЭБ, полученного от поволжских татар и славян, проживающих в Москве, обнаружило большее число различий. Так, в гене *LMP1* славян отсутствовали мутации в домене STAR1, характерные для трех других этносов, а число мутаций в доменах STAR2 и STAR3 было увеличено [28].

Исследования, проведенные в Хабаровском крае, показали, что среди коренного населения нанайцев и мигрантов из европейской части России дикий В95-8 вариант гена *LMP1* встречался в 26,2 и 25,0% исследованных образцов. Частота выявления генотипа Med+ составила 21,1 и 17,9%; Med- — 21,1 и 14,3%; NC — 15,8 и 21,4%; Ch1 — 15,8 и 21,4%, соответственно. При этом варианты Ala и Ch2 обнаружены не были. Несмотря на существенное сходство в частоте выявления отдельных вариантов *LMP1*, в образцах, выделенных от нанайцев, были идентифицированы аминокислотные замены в позициях 212, 328 и 399, отсутствующие у мигрантов из европейской части России [29], что, в свою очередь, может являться следствием относительно изолированного существования коренных народов от прочего населения и определять особенности течения эпидемического процесса ВЭБ-инфекции среди них.

Подобные сопоставления представляют интерес не только с позиции поиска различий, но и установления эпидемиологических связей между группами населения и отдельными индивидуумами. Так, сопоставление последовательностей *LMP1* у больных инфекционным мононуклеозом детей Нижегородской области с информацией из международных банков генетических данных позволил установить наличие общей мутации D250N с изолятами из Сербии. При этом, оценка скорости эволюции *LMP1* в исследуемых образцах показала время происхождения их ближайшего общего предка — 1923г, что соотносится с периодом массовой русской эмиграции в этот регион во время гражданской войны [30].

Проведенные исследования наглядно свидетельствуют о том, что изучение распространенности основных генотипов ВЭБ и последовательностей гена *LMP1* позволяют выдвинуть предположения о "географических маршрутах распространения" ВЭБ и происходящих с вирусом изменениях, включая появление новых вариантов. Однако следует отметить, что ген *LMP1* участвует в реализации латентной фазы ВЭБ-инфекции, в то время как больший интерес с эпидемиологической точки зрения будет представлять информация о вариабельности генов ВЭБ, ответственных за литическую репродукцию вируса и его взаимодействие с организмом хозяина.

Единственное исследование отечественных авторов, проведенное в этом направлении, касается изучения вариабельности гена, кодирующего поверхностный гликопротеин gp350, участвующий в проникновении вируса в клетки хозяина и рассматриваемый зарубежными учеными в качестве основы для создания потенциальных вакцин против ВЭБ-инфекции. Изучение последовательностей gp350 с эпидемиологической точки зрения представляется наиболее перспективным, т.к. по-

мимо выявления особенностей вируса, позволит в дальнейшем разработать подходы к специфической профилактике ВЭБ-инфекции. Кроме того, авторам исследования удалось установить связь между участниками эпидемиического процесса. Всего было исследовано 30 образцов, соответствующих типу ВЭБ 1 (А), полученных от условно здоровых медицинских работников 4-х стоматологических клиник г. Москвы. При сопоставлении последовательностей gp350 российских образцов с данными аналогичных исследований, представленными в генетическом банке NCBI (National Center for Biotechnology Information) США, установлено, что отечественные образцы не формировали отдельной клады и равномерно распределялись по филогенетическому дереву [31].

В то же время, gp350 ВЭБ, выделенный от медицинских работников стоматологических клиник, содержал в совокупности 15 уникальных аминокислотных замен и одну делецию, отсутствующие в образцах из других регионов мира. Именно наличие уникальных мутаций позволило достоверно установить эпидемиологические связи между обследованными лицами. Все исследованные образцы были представлены 22 индивидуальными профилями gp350, из которых только три встречались одновременно у нескольких медицинских работников. Профиль № 13 имел максимальное сходство с другими образцами, информация о которых была представлена в банке генетических данных NCBI и встречался у сотрудников всех 4-х стоматологических клиник, включенных в исследование. Наибольший интерес представили профили № 5 и 6, каждый из которых встречался у двух сотрудников одной и той же клиники, работающих в паре — врач и ассистент стоматолога. И если профиль № 5 отличался от референсного штамма B95-8 (NC_007605.1) только делецией в позициях 593–613, то профиль № 6 помимо двух делеций, встречающихся в других регионах мира (del 540–560, del 593–613), имел уникальную мутацию Q853K, наличие которой стало убедительным доказательством эпидемиологической взаимосвязи и подтвердило существование риска профессионального инфицирования ВЭБ в условиях стоматологической клиники [31].

Заключение

Все приведенные в настоящем обзоре данные были извлечены из научных публикаций. Информация о геномных последовательностях ВЭБ, полученных в ходе проведенных исследований, ни в одном случае не была депонирована в российский генетический банк, что существенно осложняет научный поиск и не позволяет в полной мере сопоставить разрозненные сведения.

На настоящий момент число исследований, содержащих данные о генетических последовательностях ВЭБ в РФ, крайне мало. Однако уже сейчас результаты проанализированных работ содержат важные с позиции эпидемиологии сведения и свидетельствуют о наличии особенностей ВЭБ, циркулирующих в разных субъектах нашей страны. Установлены территориальные различия в соотношении двух генотипов ВЭБ, выявлен новый вариант гена *LMPI* Tat^K у татар Поволжья, обнаружены отличия российских образцов ВЭБ по гену, кодирующему поверхностный гликопротеин gp350, от таковых из других регионов мира. Кроме того, проведенные исследования позволили проследить "пути миграции" ВЭБ и определить эпидемиологические связи между сотрудниками одного коллектива.

Депонирование информации о расшифрованных последовательностях в банк генетических данных с возможностью последующего сопоставления с другими образцами позволит заложить основу молекулярно-генетического мониторинга ВЭБ в нашей стране, изучать изменчивость вируса и ее влияние на течение эпидемиического процесса, разрабатывать адекватные меры противодействия, включая специфическую иммунопрофилактику.

На современном этапе продолжается активное депонирование результатов секвенирования в VGARus, включая соответствующие метаданные. Платформа VGARus даёт возможность вести постоянный мониторинг мутационной изменчивости вирусов, предоставляя важнейшие данные для обнаружения новых геновариантов и осуществлять оперативный и ретроспективный анализ их распространённости на территории России [32, 33]. Расширение возможностей банка данных VGARus путем включения информации о геномных последовательностях всех циркулирующих на территории РФ патогенных для человека микроорганизмов потребует проведения масштабной работы, учитывающей технические особенности, требования биологической и информационной безопасности. В настоящее время все научные учреждения России, занимающиеся секвенированием геномов коронавируса и зарегистрировавшиеся на портале в качестве пользователей, имеют возможность выложить изучаемые геномные последовательности в VGARus. Полученные регистрационные удостоверения позволяют её участникам использовать информацию национальной базы данных. Доступ к платформе осуществляется через портал genome.criie.ru.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Algaadi SA. Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship? *Infection*. 2022;50(2):289-93. doi:10.1007/s15010-021-01714-6.
- Yan M, Xiao LY, Gosau M, et al. The causal association between COVID-19 and herpes simplex virus: a Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023;14:1281292. doi:10.3389/fimmu.2023.1281292.
- Solomay TV, Semenenko TA, Isaeva EI, et al. COVID-19 and the risk of reactivation of herpesvirus infection. *Epidemiology and infectious diseases*. Current items. 2021;11(2):55-62. (In Russ.) Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021;11(2):55-62. doi:10.18565/epidem.2021.11.2.55-62.
- Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, et al. Reactivation of Epstein-Barr virus infection (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4) against COVID-19: epidemiological features. *Problems of Virology (Voprosy virusologii)*. 2021;66(2):152-61. (In Russ.) Соломай Т.В., Семененко Т.А., Филатов Н.Н. и др. Реактивация инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр (Herpesviridae: Lymphocryptovirus, HHV-4), на фоне COVID-19: эпидемиологические особенности. Вопросы вирусологии. 2021;66(2):152-61. doi:10.36233/0507-4088-40.
- Solomay TV, Voronin EM, Semenenko TA, et al. The economic burden of Epstein-Barr virus infection in the Russian Federation. *Public Health and Life Environment*. 2024;32(3):7-14. (In Russ.) Соломай Т.В., Воронин Е.М., Семененко Т.А. и др. Экономическое бремя инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, в Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2024;32(3):7-14. doi:10.35627/2219-5238/2024-32-3-7-14.
- Gushchin VA, Postal AA, Kustova DD, et al. Characteristics of the COVID-19 epidemic process in Moscow and the search for possible factors determining the trends of the observed changes. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023;100(4):267-84. (In Russ.) Гушин В.А., Почтовый А.А., Кустова Д.Д. и др. Характеристика эпидемического процесса COVID-19 в Москве и поиск возможных факторов, определяющих тенденции наблюдаемых изменений. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023;100(4):267-84. doi:10.36233/0372-9311-375.
- Mamoshina MV, Yatsyshina SB, Akimkin VG. Analysis of monitoring results of ARVI, influenza and COVID-19 pathogens in asymptomatic individuals. *Epidemiology and infectious diseases*. Current items. 2023;13(2):63-9. (In Russ.) Мамошина М.В., Яцышина С.Б., Акимкин В.Г. Анализ результатов мониторинга возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у бессимптомных лиц. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2023;13(2):63-9. doi:10.18565/epidem.2023.13.2.63-9.
- Solomay TV, Simonova EG, Semenenko TA. Scientific substantiation of the creation and prospects for the development of an epidemiological surveillance system for infection caused by the Epstein-Barr virus. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2022;21(1):21-31. (In Russ.) Соломай Т.В., Симонова Е.Г., Семененко Т.А. Научное обоснование создания и перспективы развития системы эпидемиологического надзора за инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022;21(1):21-31. doi:10.31631/2073-3046-2022-21-1-21-31.
- Saidullayeva IS, Tikhomirov DS, Drovok MYu, et al. Human herpes virus type 6 (Orthoherpesviridae: Roseolovirus): features of epidemiology and diagnosis. *Problems of Virology (Voprosy virusologii)*. 2024;69(1):22-30. (In Russ.) Сайдудллаева И.С., Тихомиров Д.С., Дроков М.Ю. и др. Вирус герпеса человека 6-го типа (Orthoherpesviridae: Roseolovirus): особенности эпидемиологии и диагностики. Вопросы вирусологии. 2024;69(1):22-30. doi:10.36233/0507-4088-208.
- Kucheryavikh ES, Panarina YaS, Venetsev EO, et al. Megapolis Laboratory Service: new approaches to managing the morbidity of the population during a pandemic based on methods of mass sequencing of the virus genome. *Remedium*. 2024;28(1):31-8. (In Russ.) Кучерявых Е.С., Панарина Я.С., Веневцев Е.О. и др. Лабораторная служба мегаполиса: новые подходы к управлению заболеваемостью населения в период пандемии на основе методов массового секвенирования генома вируса. Ремедиум. 2024;28(1):31-8. doi:10.32687/1561-5936-2024-28-1-31-38.
- Gerasimov AN, Shpitionkov MI. Mathematical model of the "parasite-host" system with distributed immunity retention time. *Computer research and modeling*. 2024;16(3):695-711. (In Russ.) Герасимов А.Н., Шпитонков М.И. Математическая модель системы "паразит-хозяин" с распределенным временем сохранения иммунитета. Компьютерные исследования и моделирование. 2024;16(3):695-711. doi:10.20537/2076-7633-2024-16-3-695-711.
- Akimkin VG, Semenenko TA, Khafizov KF, et al. The strategy of genomic epidemiological surveillance. *Problems and prospects. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2024;101(2):163-72. (In Russ.) Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024;101(2):163-72. doi:10.36233/0372-9311-507.
- Akimkin VG, Khafizov KF, Dubodelov DV, et al. Molecular genetic monitoring and digital transformation technologies in modern epidemiology. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2023;78(4):363-9. (In Russ.) Акимкин В.Г., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В. и др. Молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации в современной эпидемиологии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2023;78(4):363-9. doi:10.15690/vramn13672.
- Neves M, Marinho-Dias J, Ribeiro J, et al. Epstein-Barr virus strains and variations: Geographic or disease-specific variants? *J Med Virol*. 2017;89(3):373-87. doi:10.1002/jmv.24633.
- Correia S, Bridges R, Wegner F, et al. Sequence variation of Epstein-Barr virus: viral types, geography, codon usage, and diseases. *J Virol*. 2018;92(22):e01132-18. doi:10.1128/JVI.01132-18.
- Smirnova KV, Senyuta NB, Botezatu IV, et al. Epstein-Barr virus in ethnic Tatars: infection and sequence variants of the LMP1 oncogene. *Advances in Molecular Oncology*. 2018;5(3):65-74. (In Russ.) Смирнова К.В., Сенюта Н.Б., Ботезату И.В. и др. Вирус Эпштейна-Барр у этнических татар: инфицированность и сиквенсные варианты онкогена LMP1. Успехи молекулярной онкологии. 2018;5(3):65-74. doi:10.17650/2313-805X-2018-5-3-65-74.
- Tzellos S, Farrell PJ. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*. 2012;1(2):156-74. doi:10.3390/pathogens1020156.
- Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, et al. Epstein-Barr virus epidemiology, serology, and genetic variability of LMP-1 oncogene among healthy population: an update. *Front Oncol*. 2018;8:211. doi:10.3389/fonc.2018.00211.
- Blazquez AC, Berenstein AJ, Torres C, et al. Comprehensive evolutionary analysis of complete Epstein-Barr virus genomes

- from Argentina and other geographies. *Viruses*. 2021;13(6):1172. doi:10.3390/v13061172.
20. Telford M, Hughes DA, Juan D, et al. Expanding the geographic characterisation of Epstein-Barr virus variation through gene-based approaches. *Microorganisms*. 2020;8(11):1686. doi:10.3390/microorganisms8111686.
21. Popkova MI, Utkin OV, Soboleva EA, et al. Methodological basics for differential detection of EB1/EB2 and VHCH6A/VHCH6B. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(6):1057-66. (In Russ.) Попкова М. И., Уткин О. В., Соболева Е. А. и др. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(6):1057-66. doi:10.15789/2220-7619-MBF-1661.
22. Gurtsevich VE, Lubenskaya AK, Senyuta NB, et al. Epstein-Barr virus (Orthoherpesviridae: Lymphocryptovirus) in ethnic groups of Russia: prevalence of types of EBV (EB-1 and EB-2), variants of the LMP1 gene and malignant tumors. *Problems of Virology (Voprosy virusologii)*. 2024;69(1):56-64. (In Russ.) Гурцевич В. Э., Лубенская А. К., Сенюта Н. Б. и др. 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:10.36233/0507-4088-214.
23. Solomay TV, Semenenko TA, Kuzin SN, et al. Territorial features of the epidemic process of infection caused by the Epstein-Barr virus. *Infectious diseases: news, opinions, education*. 2021;10(4):81-9. (In Russ.) Соломай Т. В., Семененко Т. А., Кузин С. Н. и др. Территориальные особенности эпидемического процесса инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(4):81-9. doi:10.33029/2305-3496-2021-10-4-81-89.
24. Senyuta NB, Smirnova KV, Diduk SV, et al. Structural and functional characteristics of the LMP1 oncogene in patients with tumors associated and not associated with Epstein-Barr virus. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. 2016;34(2):71-5. (In Russ.) Сенюта Н. Б., Смирнова К. В., Дидук С. В. и др. Структурно-функциональная характеристика онкогена LMP1 у больных с опухолями, ассоциированными и не ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2016;34(2):71-5. PMID: 30380210.
25. Goncharova EV, Senyuta NB, Smirnova KV, et al. Epstein-Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of variants of the LMP1 gene in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. *Problems of Virology (Voprosy virusologii)*. 2015;60(2):11-7. (In Russ.) Гончарова Е. В., Сенюта Н. Б., Смирнова К. В. и др. Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена LMP1 у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и здоровых лиц. *Вопросы вирусологии*. 2015;60(2):11-7.
26. Smirnova KV, Senyuta NB, Lubenskaya AK, et al. Ancient variants of the Epstein-Barr virus (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): hypotheses and facts. *Problems of Virology (Voprosy virusologii)*. 2020;65(2):77-86. (In Russ.) Смирнова К. В., Сенюта Н. Б., Лубенская А. К. и др. Древние варианты вируса Эпштейна-Барр (Herpesviridae, Lymphocryptovirus, HHV-4): гипотезы и факты. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(2):77-86. doi:10.36233/0507-4088-2020-65-2-77-86.
27. Gurtsevich VE, Smirnova KV, Botezatu IV, et al. Polymorphism of the oncogene LMP-1 of the Epstein-Barr virus in two ethnic groups of Russia, Tatars and Slavs, and its effect on the development of some malignant tumors. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2020;10(2):347-58. (In Russ.) Гурцевич В. Э., Смирнова К. В., Ботезату И. В. и др. Полиморфизм онкогена LMP-1 вируса Эпштейна-Барр в двух этнических группах России, татар и славян, и его влияние на развитие некоторых злокачественных опухолей. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):347-58. doi:10.15789/2220-7619-EBV-1162.
28. Smirnova KV, Lubenskaya AK, Senyuta NB, et al. The molecular profile of the Epstein-Barr virus in representatives of four ethnic groups of Russia: virus types, LMP1 gene variability, and malignant tumors. *Advances in molecular oncology*. 2023;10(4):116-23. (In Russ.) Смирнова К. В., Лубенская А. К., Сенюта Н. Б. и др. Молекулярный профиль вируса Эпштейна-Барр у представителей четырех этносов России: типы вируса, вариативность гена LMP1 и злокачественные опухоли. *Успехи молекулярной онкологии*. 2023;10(4):116-23. doi:10.17650/2313-805X-2023-10-4-116-123.
29. Smirnova KV, Diduk SV, Gurtsevich VE. Polymorphism of the oncogene LMP1 of the Epstein-Barr virus in representatives of the indigenous small-numbered people of the Russian Far East. *Epidemiology and Infectious diseases*. 2017;22(5):239-47. (In Russ.) Смирнова К. В., Дидук С. В., Гурцевич В. Э. Полиморфизм онкогена LMP1 вируса Эпштейна-Барр у представителей коренного малочисленного народа Дальнего Востока России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017;22(5):239-47. doi:10.18821/1560-9529-2017-22-5-239-247.
30. Bryzgalova DA, Sakharov NA, Popkova MI, et al. Philodynamic characteristics of the LMP-1 gene of the Epstein-Barr virus isolated in the Nizhny Novgorod region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(5):369-79. (In Russ.) Брызгалова Д. А., Сахаров Н. А., Попкова М. И. и др. Филодинамическая характеристика гена LMP-1 вируса Эпштейна-Барр, изолированного на территории Нижегородской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(5):369-79. doi:10.36233/0372-9311-379.
31. Solomay TV, Malakhova MV, Shitikov EA, et al. Epstein-Barr virus: evaluation of the variability of gp350 and EBNA2 genes. *Molecular Genetics Microbiology and Virology*. 2022;40(3):32-40. (In Russ.) Соломай Т. В., Малахова М. В., Шитиков Е. А. и др. Вирус Эпштейна-Барр: оценка вариативности генов gp350 и EBNA2. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2022;40(3):32-40. doi:10.17116/molgen20224003132.
32. Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, et al. COVID-19 in Russia: epidemiology and molecular genetic monitoring. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(4):254-60. (In Russ.) Акимкин В. Г., Семененко Т. А., Углева С. В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(4):254-60. doi:10.15690/vramn2121.
33. Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, et al. COVID-19 Epidemic Process and Evolution of SARS-CoV-2 Genetic Variants in the Russian Federation. *Microbiol Res*. 2024;15:213-24. doi:10.3390/microbiolres15010015.