

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК [577.21:578.891'21]:616.36-002-052-074

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2026-71-2-144-156>

Поступила в редакцию 24.02.2026

Received 24.02.2026

**О. В. Осипкина**

*Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь*

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ТТВ В БИОЛОГИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ ЦЕЛЕВЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МЕТОДА

**Аннотация.** В результате проведенных исследований выбрана мишень генома Torque Teno Virus (TTV), разработан набор праймеров и TaqMan-зонда, фланкирующих консервативный регион длиной 111 п. н. (позиции нуклеотидов 103–213 референсного генома TTV TA278 GenBank: AB017610.1), ставший основой молекулярно-генетического метода диагностики TTV-инфекции, позволяющего выявлять и рассчитывать вирусную нагрузку TTV в биологическом материале человека. С помощью разработанного молекулярно-генетического метода обнаружена высокая частота выявления ДНК TTV в плазме (71,4–90,4 %) и в лейкоцитарной фракции крови (81,0–97,1 %) как в контрольной группе, так и у пациентов со вторичным иммунодефицитом, с ВИЧ-инфекцией и тяжелым течением инфекции COVID-19. Определена вирусная нагрузка TTV в целевых группах. Выявлена значимо более низкая медиана вирусной нагрузки TTV в лейкоцитарной фракции крови контрольной группы – 2,58 [1,66; 3,25]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток, чем в группе пациентов со вторичным иммунодефицитом – 3,67 [1,88; 4,47]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток ( $p = 0,0014$ ), пациентов с ВИЧ-инфекцией – 3,84 [3,09; 4,20]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток ( $p < 0,001$ ) и в группе пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, точка 1 – 3,67 [3,09; 3,91]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** TTV, молекулярно-генетический метод, праймеры, ПЦР, вирусная нагрузка

**Для цитирования:** Осипкина, О. В. Определение вирусной нагрузки TTV в биологическом материале целевых групп пациентов с использованием молекулярно-генетического метода / О. В. Осипкина // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя біялагічных навук. – 2026. – Т. 71, № 2. – С. 144–156. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2026-71-2-144-156>

**Olga V. Osipkina**

*Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*

## DETERMINATION OF TTV VIRAL LOAD IN BIOLOGICAL MATERIAL OF TARGET PATIENT GROUPS USING A MOLECULAR GENETIC METHOD

**Abstract.** As a result of the conducted research, a target of the Torque Teno Virus (TTV) genome was selected, a set of primers and a TaqMan probe were developed flanking a conserved region of 111 nucleotide pairs (nucleotide positions 103–213 of the TTV reference genome TA278 GenBank: AB017610.1). This probe formed the basis of a molecular genetic method for diagnosing TTV infection, allowing for the detection and calculation of TTV viral load in human biological material. Using the developed molecular genetic method, a high frequency of TTV DNA detection was detected in plasma (71.4–90.4 %) and in the leukocyte fraction of blood (81.0–97.1 %), in both in the control group and in patients afflicted with secondary immunodeficiency, with HIV infection, and severe COVID-19 infection. The TTV viral load in the target groups was determined. A significantly lower median TTV viral load was found in the leukocyte fraction of blood in the control group – 2.58 [1.66; 3.25]  $\log_{10}$  TTV DNA copies/ $10^5$  cells, than in the group of patients with secondary immunodeficiency – 3.67 [1.88; 4.47]  $\log_{10}$  TTV DNA copies/ $10^5$  cells ( $p = 0.0014$ ), patients with HIV infection – 3.84 [3.09; 4.20]  $\log_{10}$  TTV DNA copies/ $10^5$  cells ( $p < 0.001$ ) and in the group of patients with severe COVID-19 infection, point 1 – 3.67 [3.09; 3.91]  $\log_{10}$  TTV DNA copies/ $10^5$  cells ( $p < 0.001$ ).

**Keywords:** TTV, molecular genetic method, primers, PCR, viral load

**For citation:** Osipkina O. V. Determination of TTV viral load in biological material of target patient groups using a molecular genetic method. *Vesti Natsyanyal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2026, vol. 71, no. 2, pp. 144–156 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2026-71-2-144-156>

**Введение.** Torque Teno Virus (TTV) таксономически относится к семейству *Anelloviridae* роду *Alphatorquevirus*, включающему более десятка видов, названия которых, согласно рекоменда-

ям Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV), с 2021 г. оформляют в бинамиальном формате: *Alphatorquevirus homin 1* (новое название вида *Torque teno virus 1* (TTV 1)) [1–3], но во многих публикациях традиционно используют название вируса TTV, полученное после его открытия в 1997 г. [4, 5]. Ранее для разграничения видов и родов был установлен порог идентичности последовательностей в 65 и 44 % соответственно; в последние годы предложено новое пороговое значение для разграничения видов – 69 %, основанное на кодирующей открытой рамке считывания (ORF) ORF1 анелловирусов [5, 6]. Есть мнение, что полное разнообразие анелловирусов человека, «глобальный анеллом», и механизмы, способствующие его сохранению, остаются в значительной степени неизученными [7], и текущее положение ICTV для семейства *Anelloviridae* не отражает его постоянно растущего разнообразия [6].

Согласно литературным источникам анелловирусы имеют высокую распространенность среди населения мира – более 70 % [8], а по некоторым оценкам, даже свыше 90 % [9, 10]. Частота выявления может варьировать в зависимости от чувствительности используемого метода и от географического региона. Распространенность TTV у детей также высока и увеличивается с возрастом. Так, в некоторых опубликованных исследованиях отмечается, что встречаемость вируса у детей в возрасте от 1 года до 3 лет составляет 75,5 % [8], в возрасте 1, 4 и 42 месяцев – у 6, 34 и 90 % детей соответственно [11]. С развитием методов высокопроизводительного секвенирования было обнаружено, что анелловирусы являются ключевым элементом человеческого виroma, составляя наибольшую долю виroma крови, по некоторым оценкам, до 97 % [12], а одновременное обнаружение различных родов, видов и генотипов у одного и того же человека является скорее правилом, чем исключением [5]. Высокая распространенность, в том числе среди детей и в группах здоровых и доноров [13], гетерогенность и пантропизм [7] обусловили гипотезу о непатогенности TTV [14]. Важно отметить следующее: поскольку считается, что TTV не является основным этиологическим агентом конкретного заболевания, акцент делают не только на выявлении вируса, а на его концентрации, вирусной нагрузке, которая может меняться в зависимости от состояния иммунной системы [13]. В последние годы многие исследования, касающиеся TTV, направлены на изучение вирусной нагрузки TTV в качестве биомаркера иммуносупрессии в трансплантологии и других областях, таких как ревматология, онкология и инфекционные заболевания [15]. Цель многонационального клинического исследования TTV GUIDE TX, которое объединило 19 партнеров из 7 европейских стран, – персонализация иммуносупрессии путем мониторинга вирусной нагрузки TTV после трансплантации почки для оптимизации иммуносупрессивной терапии [16]. Выдвинута идея иммунного мониторинга с использованием вирусной нагрузки TTV: низкая нагрузка TTV является индикатором сильной иммунной реакции и, следовательно, связана с отторжением трансплантата, в то время как высокая нагрузка TTV связана с более высоким риском инфекций, но не с отторжением трансплантата [13]. Описаны исследования, в которых изучается связь вирусной нагрузки TTV с исходом инфекции SARS-CoV-2 [17, 18], показана обратная корреляция между вирусной нагрузкой TTV и количеством CD4<sup>+</sup> T-клеток в плазме крови ВИЧ-инфицированных пациентов и снижением вирусной нагрузки TTV при эффективной антиретровирусной терапии [19]. Таким образом, изучение возможностей использования вирусной нагрузки TTV в качестве маркера иммуносупрессии обуславливает актуальность разработки и стандартизации качественных и количественных методов выявления.

Вложенная ПЦР была одной из первых молекулярных методик, использованных для обнаружения TTV, и остается ценным методом для исследовательских задач, требующих высокой чувствительности [7]. Этот метод включает два раунда ПЦР-амплификации, тем самым повышая чувствительность, что особенно важно для идентификации TTV в образцах с минимальным количеством вирусной ДНК. В то же время вложенная ПЦР имеет существенные ограничения, включая высокий риск перекрестного загрязнения из-за множественных этапов амплификации и отсутствие количественных возможностей, что делает ее непригодной для клинического мониторинга.

Наиболее широко используемым методом обнаружения TTV является количественная ПЦР (кПЦР), которая обеспечивает чувствительный и специфический подход к измерению вирусной нагрузки в клинических и исследовательских условиях. Анализы кПЦР обычно нацелены

на консервативные области генома TTV, такие как нетранслируемая область (UTR), которая менее подвержена влиянию обширного генетического разнообразия вируса [7]. В геноме *Anelloviridae* обнаружен специфический регион длиной приблизительно 130 нуклеотидов, расположенный непосредственно ниже внутреннего промотора, а именно ТАТА-бокса (АТААА), этот регион содержит высококонсервативные участки на обоих концах и специфические для TTV, TTMDV (TT midi viruses) или TTMV (TT mini viruses) последовательности в центральной области [9]. Было разработано несколько наборов праймеров, которые часто используются в исследованиях для выявления и оценки вирусной нагрузки, в том числе в работах F. Maggi et al. [20] и M. Ninomiya et al. [9]. Среди коммерческих анализов набор TTV R-GENE® (bioMérieux, Марсиль-Этуаль, Франция) широко используется в клинических лабораториях для стандартизированного количественного определения TTV [16].

Праймеры вносят весомый вклад в эффективность ПЦР, в связи с чем немало работ посвящено их дизайну [21–23]. Основными параметрами праймеров являются длина (оптимально 18–25 нуклеотидов), последовательность нуклеотидов, вероятность формировать различные вторичные структуры, размер ожидаемого ампликона, GC-состав (40–60 %), температура плавления, модификация структуры. Температура отжига праймеров зависит от температуры плавления образующих ими дуплексов с матрицей ДНК, однако подсчет температуры плавления зависит от используемых формул и алгоритмов, поэтому помимо определения температур отжига расчетным путем рекомендуется экспериментальное установление их оптимума [21]. Также для расширения возможностей ПЦР, несмотря на более высокую стоимость, используются различные модифицированные праймеры (например, LNA, Locked Nucleic Acid). Конформационно заблокированные нуклеозиды (LNA) имеют фиксированную конформацию рибозного фрагмента (метиленовый мостик между кислородом в 2'-положении и углеродом – в 4'-положении), что придает модифицированным праймерам повышенную термостойкость и устойчивость к деградации нуклеазами и приводит к повышению энергии связи между комплементарными парами оснований [21, 22].

Помимо праймеров и зондов, использование разных наборов для выделения нуклеиновых кислот, амплификаторов, расходных материалов и стандартов также может приводить к значительным отличиям в количественном определении количества вируса TTV [14].

Таким образом, в основе дальнейших работ по изучению генетического разнообразия TTV и его роли в качестве потенциального маркера иммуносупрессии лежит разработка и стандартизация методов обнаружения, дифференциации и количественного определения всех генотипов и (или) геногрупп семейства *Anelloviridae*, а также методов обнаружения перенесенных инфекций и иммунологических реакций на инфекции анелловирусами.

Цель работы – оценить возможность использования молекулярно-генетического метода диагностики TTV-вирусной инфекции, основанного на анализе консервативного участка генома TTV с помощью разработанных праймеров и TaqMan-зонда с оригинальной структурой, для выявления и определения вирусной нагрузки TTV в различном биологическом материале целевых групп пациентов.

**Материалы и методы исследования.** Для определения частоты выявления и вирусной нагрузки TTV был отобран биологический материал в нескольких целевых группах пациентов. Исследование проведено на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) Гомельского государственного медицинского университета, одобрено этическим комитетом (протокол № 3 от 03.10.2019). Участниками исследования являлись жители г. Гомеля или Гомельской обл. Они были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах (получено информированное письменное согласие).

Целевые группы пациентов:

контрольная группа – здоровые добровольцы (плазма и лейкоцитарная фракция крови);  $n = 91$ ; 16 (17,6 %) мужчин, 75 (82,4 %) женщин, медиана возраста – 40,00 [25,00; 49,50];

группа «Вторичный иммунодефицит» – пациенты с установленным диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния на фоне основного заболевания, находившиеся на стационарном лечении в гематологическом отделении для взрослых РНПЦ радиационной медицины и экологии человека;  $n = 28$  (в том числе плазма и лейкоцитарная фракция крови ( $n = 21$ ), слюна ( $n = 25$ ,

назофарингеальные мазки ( $n = 24$ ); 12 (42,9 %) мужчин, 16 (57,1 %) женщин, медиана возраста – 65,50 [53,00; 73,00];

группа «Тяжелое течение инфекции COVID-19» – пациенты (плазма и лейкоцитарная фракция крови) с установленной коронавирусной инфекцией COVID-19 (U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован), с тяжелым течением, ассоциированным с пневмонией, находившиеся на стационарном лечении в Гомельской городской клинической больнице № 3, Гомельской областной туберкулезной клинической больницы;  $n = 104$ ; 55 (52,9 %) мужчин, 49 (47,1 %) женщин, медиана возраста – 66,00 [60,00; 72,25]; 100 % пациентов имели концентрацию ИЛ-6 в плазме крови, превышающую 10 пг/мл (референсное значение для группы здоровых согласно инструкции производителя наборов реагентов для выявления ИЛ-6);

группа «ВИЧ» – ВИЧ-инфицированные пациенты (плазма и лейкоцитарная фракция крови), получавшие медицинскую помощь в стационарных и амбулаторных условиях Гомельской областной инфекционной клинической больницы;  $n = 116$ ; 58 (50,00 %) мужчин, 58 (50,00 %) женщин, медиана возраста – 45,50 [41,00; 51,00]; 76,7 % из всех пациентов имели неопределяемый уровень вирусной нагрузки.

В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 вирусная нагрузка ТТV была определена в динамике в двух точках: на момент поступления пациента в стационар (точка 1) и через несколько дней пребывания в стационаре (точка 2). В среднем период наблюдения составил  $13,55 \pm 7,07$  дней.

Для выявления частоты и определения вирусной нагрузки ТТV в биологическом материале целевых групп пациентов использован молекулярно-генетический метод диагностики ТТV-вирусной инфекции. Метод основан на анализе консервативного участка генома ТТV с помощью разработанных праймеров с оригинальной структурой, в формате полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном времени (инструкция по применению № 014-0525 «Метод количественного определения вирусов ТТV в биологическом материале») [24, 25]. Экстракцию нуклеиновых кислот из образцов биологического материала проводили с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс», ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация), согласно инструкции производителя. Синтез праймеров и зондов осуществлен в ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь); для проведения ПЦР использованы реагенты этого же производителя. Реакцию амплификации, анализ и учет результатов проводили при помощи амплификатора Rotor Gene Q (QIAGEN, Германия). Программа амплификации: денатурация 1 цикл – 95 °C, 15 мин; 45 циклов (95 °C – 5 с, 63 °C – 10 с, 67 °C – 10 с), каналы детекции HEX/Yellow (ТТV) и FAM/Green ( $\beta$ -глобин).

В плазме крови пациентов с инфекцией COVID-19 и ВИЧ-инфекцией методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением микропланшетного фотометра Sunrise (Tecan, Австрия) и наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Российская Федерация) определены, согласно инструкции производителя, концентрации следующих маркеров: интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухолей-альфа (альфа-ФНО); в плазме пациентов с ВИЧ-инфекцией определена концентрация интерлейкина 1 $\beta$  (ИЛ-1  $\beta$ ), в плазме пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 дополнительно определена концентрация иммуноглобулинов класса G (IgG) к поверхностному гликопротеину S (spike) коронавируса SARS-CoV-2.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка программирования R v.4.5.2 с использованием экосистемы tidyverse (2.0.0) и пакетов tggstatsplot (0.12.1), rstatix (0.7.2) и irr (0.84.1). Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения и стандартного отклонения (Mean (SD)) в случае соответствия эмпирического распределения признаков нормальному распределению или в виде медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)), минимума и максимума для оценки диапазона разброса значений показателя (min; max), когда признак имеет отличное от нормального распределение. Для подсчета медианы вирусной нагрузки в целевых группах были использованы все полученные значения, в том числе и ниже количественного порога обнаружения [26]. Образцам с неопределяемой нагрузкой ДНК ТТV было присвоено значение 0 для целей анализа. Для проверки соответствия распределения количественных данных нормальному распределению применялся критерий Шапиро – Уилка ( $W$ ). Категориальные дан-

ные представлены в виде абсолютных частот и относительных долей (%). Для определения значимости различий количественных показателей в независимых группах применялся  $U$ -критерий Манна – Уитни, в связанных выборках –  $W$ -критерий Вилкоксона. При сравнении трех и более независимых групп использовался тест Краскела – Уоллиса с последующими апостериорными сравнениями методом Данна. Для анализа категориальных признаков в независимых группах применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йетса для таблиц сопряженности  $2 \times 2$ ); оценка силы связи проводилась с помощью  $V$ -коэффициента Крамера. Для сопоставления качественных методов диагностики (связанные выборки) использовались специфические критерии: при сравнении двух методов применялся тест Мак-Немара ( $\chi^2_{McNemar}$ ), при сравнении трех и более методов — критерий Кохрена ( $Q$ ). В случае обнаружения статистически значимых различий проводились попарные сравнения с использованием поправки на множественные проверки по методу Холма. Оценка степени согласованности методов выполнена с помощью коэффициентов каппа Коэна (для парного сравнения,  $k_{Cohen}$ ) и каппа Фляйса (для оценки совокупного согласия трех и более методов,  $k_{Fleiss}$ ). Взаимосвязь количественных признаков оценивалась с помощью непараметрического коэффициента корреляции  $\rho$  Спирмена ( $\rho_{Sp}$ ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** На основании литературных данных [9, 20, 27], а также проведенных и опубликованных собственных исследований [25, 28–30] выявлено, что наиболее информативным для выявления выступает консервативный регион генома TTV (позиции нуклеотидов 99–240 референсного генома TTV TA278 GenBank: AB017610.1), что позволяет использовать его в качестве мишени для дальнейшей разработки набора праймеров с целью диагностики TTV-вирусной инфекции. В связи с отсутствием в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information) референсных геномов TTV в качестве референсного использован геном TTV TA278 (GenBank: AB017610.1), являющийся прототипным изолятом [31].

С использованием выбранной мишени генома TTV с учетом термодинамических параметров разработан набор праймеров и TaqMan-зонда (TTV-прямой-5'-cc[+g]aatg[+g][+c]tgagtt-3' ([+N] – LNA-модификация), TTV-обратный-5'-gcccttgactbcgg-3', TTV-зонд-5'-HEX-cggcaccgcccct-MGB-BHQ1-3'), фланкирующих консервативный регион длиной 111 п. н. (позиции нуклеотидов 103–213 референсного генома TTV TA278 GenBank: AB017610.1), позволяющий осуществлять диагностику TTV-вирусной инфекции [25]. Отжиг праймеров на участке генома TTV, визуализированный с помощью программного обеспечения SnapGene, показан на рис. 1.



Рис. 1. Отжиг праймеров на участке генома TTV TA278 GenBank: AB017610.1

Fig. 1. Primer annealing on the TTV genome region TTV TA278 GenBank: AB017610.1

Основные параметры праймеров, разработанных для диагностики TTV-вирусной инфекции, приведены в табл. 1.

В состав TaqMan-зонда включен 1,2-дигидро-(3H)-пиролло[3,2-е]индол-7-карбоксилат (CDPI3), интеркалирующий в малую бороздку ДНК (Minor Groove Binder, MGB), а для одного из праймеров использованы LNA-модификации. Применение TaqMan-зондов с MGB имеет несколько преимуществ, благодаря которым они используются для вирусологической диагностики: повышение температуры плавления, более низкий фоновый сигнал, что улучшает точность количественного определения и обеспечивает более высокую чувствительность и специфичность [32]. Включение

Таблица 1. Основные параметры праймеров, разработанных для диагностики TTV-вирусной инфекции  
Table 1. Main parameters of primers developed for the diagnosis of TTV virus infection

Нуклеотидная последовательность праймеров (5'→3'), длина, позиция нуклеотидов	Температура плавления, °С	GC-состав, %	Самокомплементарность праймеров	Самокомплементарность праймеров в 3'-концевых областях
CCGAATGGCTGAGTT, 15 п. н. 103–117	49,49	53	3,00	0,00
GCCCSTTGACTBCGGT, 16 п. н. 198–213	53,90	66	2,00	1,50

LNA также приводит к заметному повышению температуры плавления дуплексов, что улучшает связь в десятки раз, повышая чувствительность и специфичность [21, 22].

Специфичность праймеров проверена *in silico* с помощью платформы BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) и методом секвенирования по Сэнгеру. В результате амплификации с разработанным набором праймеров и TaqMan-зонда синтезированы фрагменты длиной 111 п. н., при сопоставлении нуклеотидной последовательности которых выявлено совпадение с геномами TTV-вирусов, представленными в базе данных GenBank NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Нуклеотидные последовательности некоторых синтезированных образцов были депонированы в GenBank NCBI под номерами: PV806635.1, PV806636.1, PV806637.1, PV806638.1, PV806639.1.

Разработанный набор праймеров и TaqMan-зонда явился молекулярно-генетической основой метода диагностики TTV-вирусной инфекции, с помощью которого проведено выявление ДНК TTV и рассчитана вирусная нагрузка в плазме и лейкоцитарной фракции крови, в назофарингеальных мазках и слюне пациентов целевых групп.

Частоты выявления ДНК TTV в плазме и лейкоцитарной фракции крови целевых групп пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2. Частоты выявления ДНК TTV в плазме и лейкоцитарной фракции крови в целевых группах пациентов

Table 2. Frequency of TTV DNA detection in plasma and leukocyte fractions in target patient groups

Вид биоматериала	Частота выявления ДНК TTV			
	Контрольная группа (n = 91)	Группа «Вторичный иммунодефицит» (n = 21)	Группа «ВИЧ» (n = 116)	Группа «Тяжелое течение инфекции COVID-19» (n = 104)
Лейкоцитарная фракция крови	80 (87,9 %)	17 (81,0 %)	104 (89,7%)	точка 1 – 100 (96,2 %); точка 2 – 101 (97,1 %)
Плазма крови	69 (75,8 %)	15 (71,4 %)	87 (75,0%)	точка 1 – 94 (90,4 %); точка 2 – 85 (81,7 %)

Как представлено в табл. 2, обнаружена высокая частота выявления ДНК TTV в плазме и лейкоцитарной фракции крови всех целевых групп исследования: 71,4–90,4 % и 81,0–97,1 % соответственно. Не выявлено значимых различий между группами по частоте выявления ДНК TTV в лейкоцитарной фракции крови; значимые отличия выявлены по частоте выявления ДНК TTV в плазме крови между группой «Тяжелое течение инфекции COVID-19», точка 1 и группой «ВИЧ» ( $p = 0,03$ ). Высокая частота выявления ДНК TTV в разных целевых группах соответствует литературным данным [8–10].

При сопоставлении частоты выявления ДНК TTV в плазме и лейкоцитарной фракции отмечена удовлетворительная согласованность в группах «Вторичный иммунодефицит» ( $k_{\text{Cohen}} = 0,222$ ) и «Тяжелое течение инфекции COVID-19» ( $k_{\text{Cohen}} = 0,244$ ) и умеренная согласованность – в контрольной группе ( $k_{\text{Cohen}} = 0,458$ ) и группе «ВИЧ» ( $k_{\text{Cohen}} = 0,459$ ), обусловленная более высокой частотой выявления в лейкоцитарной фракции крови. Полученные результаты не противостоят литературным данным, согласно которым количественное определение TTV в цельной крови и сыворотке дает более высокие значения, чем в плазме [14].

В группе пациентов с установленным диагнозом вторичного иммунодефицитного состояния на фоне основного заболевания ДНК вирусов рода TTV выявлена в нескольких видах био-

материала: плазма и лейкоцитарная фракция крови, слюна, назофарингеальные мазки, что соответствует литературным данным о пантропизме вируса [33]. Частота выявления составила от 66,7 % (в назофарингеальных мазках) до 81 % (в лейкоцитарной фракции крови). Доля совпадений (соответствующего результата – положительного или отрицательного) одновременно по всем четырем видам биологического материала в изучаемой группе пациентов составила 40,0 %, (умеренная степень согласия между выявлением в разном биологическом материале,  $k_{\text{Fleiss}} = 0,398$ ). Медиана вирусной нагрузки TTV составила: в плазме – 3,46 [1,97; 4,47]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/мл; в лейкоцитарной фракции крови – 3,67 [1,88; 4,47]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток; в назофарингеальных мазках – 3,21 [0,00; 4,19]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток; в слюне – 4,08 [0,00; 5,68]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/мл.

Таким образом, молекулярно-генетический метод диагностики TTV-вирусной инфекции, основанный на разработанных праймерах и TaqMan-зонде, позволяет выявлять и рассчитывать вирусную нагрузку в плазме и лейкоцитарной фракции крови, в назофарингеальных мазках и слюне пациентов целевых групп.

Медиана вирусной нагрузки ДНК TTV в плазме и лейкоцитарной фракции крови целевых групп пациентов представлена в табл. 3.

Таблица 3. Медиана вирусной нагрузки ДНК TTV в плазме и лейкоцитарной фракции крови целевых групп пациентов

Table 3. Median TTV DNA viral load in plasma and leukocyte fraction of blood of target patient groups

Вид биоматериала	Медиана вирусной нагрузки TTV			
	Контрольная группа (n = 91)	Группа «Вторичный иммунодефицит» (n = 21)	Группа «ВИЧ» (n = 116)	Группа «Тяжелое течение инфекции COVID-19» (n = 104)
Лейкоцитарная фракция крови, $\log_{10}$ копий ДНК TTV/ $10^5$ клеток	2,58 [1,66; 3,25]	3,67 [1,88; 4,47]	3,84 [3,09; 4,20]	точка 1 – 3,67 [3,09; 3,91]; точка 2 – 3,05 [2,48; 3,54]
Плазма крови, $\log_{10}$ копий ДНК TTV/мл	3,03 [2,71; 3,28]	3,46 [1,97; 4,47]	3,18 [2,72; 3,67]	точка 1 – 3,40 [3,13; 3,71]; точка 2 – 3,22 [2,93; 3,62]

Установлена значимая умеренная корреляционная связь между вирусной нагрузкой TTV в лейкоцитарной фракции и плазме в контрольной группе ( $\rho_{\text{Sp}} = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и группах «Тяжелое течение инфекции COVID-19», точка 2 ( $\rho_{\text{Sp}} = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ), значимая высокая – в группе «ВИЧ» ( $\rho_{\text{Sp}} = 0,84$ ,  $p < 0,001$ ) и «Тяжелое течение инфекции COVID-19», точка 1 ( $\rho_{\text{Sp}} = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ).

На 1-й и 2-й точках исследования медиана вирусной нагрузки TTV в плазме и лейкоцитарной фракции крови группы «Тяжелое течение инфекции COVID-19» составила 3,40 [3,13; 3,71]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/мл, 3,22 [2,93; 3,62]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/мл и 3,67 [3,09; 3,91]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток, 3,05 [2,48; 3,54]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток соответственно. В динамике у пациентов группы «Тяжелое течение инфекции COVID-19» выявлено значимое снижение вирусной нагрузки в лейкоцитарной фракции ( $p < 0,001$ ) и плазме ( $p < 0,001$ ), что, вероятно, связано с терапией, проводимой в соответствии с диагнозом.

При сравнении вирусной нагрузки в целевых группах пациентов (табл. 3) отмечена значимо более низкая медиана вирусной нагрузки TTV в лейкоцитарной фракции крови контрольной группы – 2,58 [1,66; 3,25]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток, чем в группе «Вторичный иммунодефицит» – 3,67 [1,88; 4,47]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток ( $p = 0,0016$ ), группе «ВИЧ» – 3,84 [3,09; 4,20]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток ( $p < 0,001$ ) и группе «Тяжелое течение инфекции COVID-19», точка 1 – 3,67 [3,09; 3,91]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). Медиана вирусной нагрузки TTV в лейкоцитарной фракции крови группы «Тяжелое течение инфекции COVID-19» (точка 2) составила 3,05 [2,48; 3,54]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток, что значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе «ВИЧ» – 3,84 [3,09; 4,20]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/ $10^5$  клеток.

В плазме крови группы «Тяжелое течение инфекции COVID-19» (точка 1) отмечена значимо более высокая вирусная нагрузка TTV – 3,40 [3,13; 3,71]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/мл, чем в плазме крови контрольной группы – 3,03 [2,71; 3,28]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/мл ( $p < 0,001$ ) и группы «ВИЧ» – 3,18 [2,72; 3,67]  $\log_{10}$  копий ДНК TTV/мл ( $p = 0,042$ ). На 2-й точке исследования группы пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 не отмечено значимых отличий по вирусной нагрузке TTV между группами.

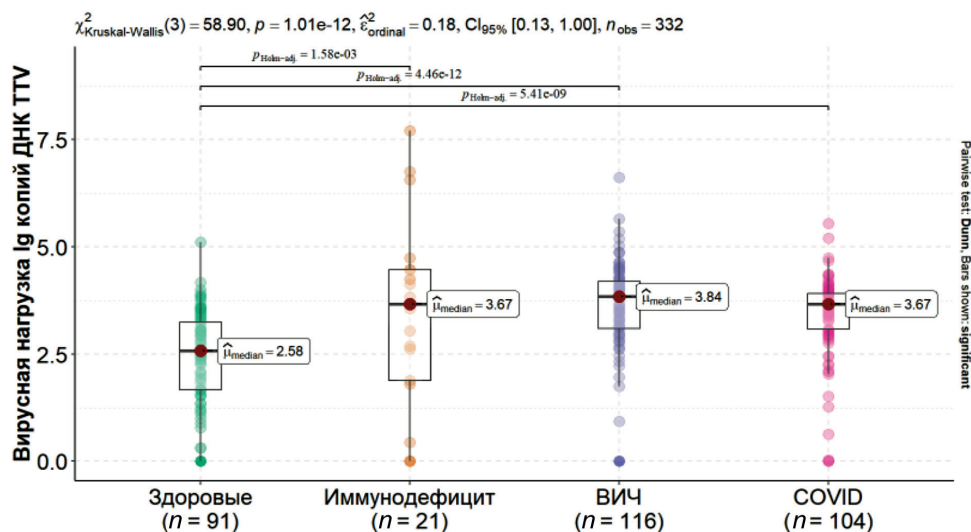


Рис. 2. Сравнение вирусной нагрузки ТТV в лейкоцитарной фракции целевых групп пациентов (медианные значения, тест Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения (тест Данна))

Fig. 2. Comparison of TTV viral load in the leukocyte fraction of target patient groups (median values, Kruskal – Wallis test, post hoc comparisons (Dunn test))

Корреляция между вирусной нагрузкой ТТV в плазме и лейкоцитарной фракции крови и полом и возрастом пациентов целевых групп не выявлена.

В литературных источниках большая часть данных о вирусной нагрузке ТТV у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, касается реципиентов почечных трансплантатов, и одной из задач исследований было определение клинически значимых пороговых значений нагрузки ТТV. В одном из исследований значение нагрузки ТТV в плазме от 4,6 до 6,6  $\log_{10}$  копий/мл предложено в качестве порога между риском отторжения и инфицирования через 4–12 месяцев после трансплантации почки [14]. В другой работе показана значимая связь между высокой вирусной нагрузкой ТТV в плазме (определяемой пороговым значением  $\geq 5 \log_{10}$  ДНК-копий/мл) и риском смертности у госпитализированных пожилых пациентов на всех исследованных временных точках [34]. В то же время есть мнение о том, что, учитывая индивидуальную изменчивость вирусной нагрузки ТТV, определить «нормальные уровни» пока невозможно [35]. Так, исследование вирусной нагрузки ТТV у детей показало колебания нагрузки от 3,34 до 4,92  $\log_{10}$  копий/мл в первые недели жизни новорожденных и от 0 до 5,99  $\log_{10}$  копий/мл – в первый год жизни; в другом исследовании медиана вирусной нагрузки ТТV в крови здоровых доноров составила 2,3  $\log_{10}$  копий/мл (диапазон – от 1,1 до 4,9  $\log_{10}$  копий/мл). Поэтому до сих пор оценка ТТV проводится индивидуально для каждого пациента и зависит от исходной вирусной нагрузки [36]. Ученые указывают на целесообразность исследований, сравнивающих группы пациентов, подвергавшихся и не подвергавшихся иммуносупрессии, с оценкой вирусной нагрузки в одни и те же моменты времени и в течение одного и того же периода [36].

Проведен анализ корреляции величины вирусной нагрузки и концентрации цитокинов в группах пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 и ВИЧ-инфекцией.

В группе пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлена слабая отрицательная корреляция между концентрацией ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови и вирусной нагрузкой ТТV в лейкоцитах крови ( $\rho_{\text{Sp}} = -0,19, p = 0,04$ ). В группе пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 обнаружена слабая отрицательная корреляция между концентрацией ИЛ-6 в плазме крови и вирусной нагрузкой ТТV в плазме крови ( $\rho_{\text{Sp}} = -0,2, p = 0,04$ ) и лейкоцитах ( $\rho_{\text{Sp}} = -0,24, p = 0,01$ ) на 2-й точке исследования; слабая отрицательная корреляция между концентрацией ИЛ-6 в плазме крови на 2-й точке исследования и изменением вирусной нагрузки ТТV в плазме крови ( $\rho_{\text{Sp}} = -0,23, p = 0,02$ ) и лейкоцитах ( $\rho_{\text{Sp}} = -0,3, p = 0,0019$ ), а также слабая корреляция между изменением вирусной нагрузки ТТV в плазме крови и концентрацией ИЛ-10 в плазме крови ( $\rho_{\text{Sp}} = 0,25, p = 0,01$ ) на 1-й точке

исследования и вирусной нагрузкой ТТV в лейкоцитах и концентрацией ИЛ-8 в плазме крови на 1-й точке исследования ( $\rho_{sp} = 0,2$ ,  $p = 0,04$ ). В соответствии с проведенным анализом ассоциации между признаками с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона в группе пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, у которых в динамике отмечено повышение вирусной нагрузки ТТV в плазме крови, чаще выявлено снижение ИЛ-6 в плазме крови ( $p = 0,044$ ,  $p$  (поправка Йетса) = 0,071), чем в группе пациентов со снижением вирусной нагрузки ТТV, и наоборот. В группе пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, у которых в динамике отмечено повышение вирусной нагрузки ТТV в лейкоцитах, чаще выявлено снижение иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 в плазме крови ( $p = 0,0364$ ,  $p$  (поправка Йетса) = 0,077) по сравнению с группой со снижением вирусной нагрузки ТТV, что не противоречит опубликованным результатам исследования по изучению вирусной нагрузки ТТV у реципиентов после трансплантации солидных органов и введения второй дозы мРНК-вакцины против SARS-CoV-2, согласно которым выявлена значимо более высокая медиана вирусной нагрузки у не ответивших на вакцинацию (5,6 log копий/мл) по сравнению с ответившими (4,7 log копий/мл) [35]. Исследования по изучению корреляции между вирусной нагрузкой ТТV и концентрацией биомаркеров немногочисленны. Так, в одной из научных работ не выявлена корреляция между вирусной нагрузкой ТТV в плазме и уровнями ИЛ-6, СРБ и ферритина в сыворотке у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что, по мнению авторов, свидетельствует против использования вирусной нагрузки ТТV в качестве маркера воспаления в клинической практике [37]. Однако нужно отметить, что выборка пациентов была малочисленной и часть из них получали лечение тоцилизумабом, поэтому исследование носит лишь предварительный характер и не позволяет сделать однозначные выводы.

### Выводы

1. Проведенный молекулярно-генетический анализ показал, что наиболее информативным для выявления выступает консервативный регион генома ТТV (позиции нуклеотидов 99–240 референсного генома ТТV TA278 GenBank: AB017610.1), что позволяет использовать его в качестве мишени для дальнейшей разработки набора праймеров с целью диагностики ТТV-вирусной инфекции.

2. С использованием выбранной мишени генома ТТV с учетом термодинамических параметров разработан набор праймеров и TaqMan-зонда (ТТV-прямой-5'-cc[+g]aatg[+g][+c]tgagtt-3' ([+N] – LNA-модификация), ТТV-обратный-5'-gcccttgactbcggt-3', ТТV-зонд-5'-HEX-cggcaccgccct-MGB-BHQ1-3'), фланкирующих консервативный регион длиной 111 п. н. (позиции нуклеотидов 103–213 референсного генома ТТV TA278 GenBank: AB017610.1).

3. Молекулярно-генетический метод диагностики ТТV-вирусной инфекции, основанный на разработанных праймерах и TaqMan-зонде, позволяет выявлять и рассчитывать вирусную нагрузку ТТV в плазме, лейкоцитарной фракции крови, назофарингеальных мазках и слюне пациентов.

4. Обнаружена высокая частота выявления ДНК ТТV в плазме (71,4–90,4 %) и лейкоцитарной фракции крови (81,0–97,1 %) как в контрольной группе, так и у пациентов со вторичным иммунодефицитом, тяжелым течением инфекции COVID-19 и ВИЧ-инфекцией.

5. Установлена значимая умеренная корреляционная связь между вирусной нагрузкой ТТV в лейкоцитарной фракции и плазме в контрольной группе ( $\rho_{sp} = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и группе пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, точка 2 ( $\rho_{sp} = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ), значимая высокая – в группах пациентов с ВИЧ-инфекцией ( $\rho_{sp} = 0,84$ ,  $p < 0,001$ ) и пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, точка 1 ( $\rho_{sp} = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ).

6. Выявлена значимо более низкая медиана вирусной нагрузки ТТV в лейкоцитарной фракции крови контрольной группы – 2,58 [1,66; 3,25]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток, чем в группе пациентов со вторичным иммунодефицитом – 3,67 [1,88; 4,47]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток ( $p = 0,0014$ ), пациентов с ВИЧ-инфекцией – 3,84 [3,09; 4,20]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток ( $p < 0,001$ ) и группе пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, точка 1 – 3,67 [3,09; 3,91]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток ( $p < 0,001$ ). Медиана вирусной нагрузки ТТV в лейкоцитарной фракции

крови группы пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 (точка 2) значимо ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией – 3,05 [2,48; 3,54]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток и 3,84 [3,09; 4,20]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток соответственно.

7. В плазме крови группы пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 (точка 1) отмечена значимо более высокая вирусная нагрузка ТТV – 3,40 [3,13; 3,71]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/мл, чем в плазме крови пациентов контрольной группы – 3,03 [2,71; 3,28]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/мл ( $p < 0,001$ ) и пациентов с ВИЧ-инфекцией – 3,18 [2,72; 3,67]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/мл ( $p = 0,042$ ). На 2-й точке исследования группы пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 не отмечено значимых отличий по вирусной нагрузке ТТV между группами.

8. В динамике у пациентов группы «Тяжелое течение инфекции COVID-19» выявлено значимое снижение вирусной нагрузки ТТV ( $p < 0,001$ ) в лейкоцитарной фракции (3,67 [3,09; 3,91]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток – 3,05 [2,48; 3,54]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/10<sup>5</sup> клеток) и плазме (3,40 [3,13; 3,71]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/мл – 3,22 [2,93; 3,62]  $\log_{10}$  копий ДНК ТТV/мл).

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Virus Taxonomy: 2024 Release // International Committee on Taxonomy of Viruses. – URL: <https://ictv.global/taxonomy> (date of access: 10.02.2026).
2. *Anelloviridae* taxonomy update 2023 / A. Varsani, S. Kraberger, T. Opriessnig [et al.] // Archives of Virology. – 2023. – Vol. 168. – Art. 277. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05903-6>
3. Differentiating between viruses and virus species by writing their names correctly / F. M. Zerbini, S. G. Siddell, A. R. Mushagian [et al.] // Archives of Virology. – 2022. – Vol. 167, N 4. – P. 1231–1234. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05323-4>
4. A Novel DNA Virus (TTV) Associated with Elevated Transaminase Levels in Posttransfusion Hepatitis of Unknown Etiology / T. Nishizawa, H. Okamoto, K. Konishib [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1997. – Vol. 241, N 1. – P. 92–97. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7765>
5. Laubscher, F. SCANellome V2: Update of the Primate Anellovirus Reference Sequences Database / F. Laubscher, L. Kaiser, S. Cordey // Viruses. – 2024. – Vol. 16, N 9. – Art. 1349. <https://doi.org/10.3390/v16091349>
6. Taxonomic update for mammalian anelloviruses (family *Anelloviridae*) / A. Varsani, T. Opriessnig, V. Celer [et al.] // Archives of Virology. – 2021. – Vol. 166, N 10. – P. 2943–2953. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05192-x>
7. Torque Teno Virus: Lights and Shades / P. Brani, H. Z. Manzoor, P. G. Spezia [et al.] // Viruses. – 2025. – Vol. 17, N 3. – Art. 334. <https://doi.org/10.3390/v17030334>
8. Prevalence of Torque Teno Virus in Portuguese Children Younger Than 3 Years Old: A Single-Center Study / M.-J. Chasqueira, P. Paixão, C. Barreiros [et al.] // Clinical Pediatrics. – 2025. – Vol. 64, N 10. – P. 1419–1424. <https://doi.org/10.1177/00099228251339047>
9. Development of PCR Assays with Nested Primers Specific for Differential Detection of Three Human Anelloviruses and Early Acquisition of Dual or Triple Infection during Infancy / M. Ninomiya, M. Takahashi, T. Nishizawa [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2008. – Vol. 46, N 2. – P. 507–514. <https://doi.org/10.1128/jcm.01703-07>
10. The enigmatic roles of *Anelloviridae* and *Redondoviridae* in humans / L. Taylor, E. Keeler, F. Bushman, R. Collman // Current Opinion in Virology. – 2022. – Vol. 55. – Art. 101248. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101248>
11. TT virus prevalence, viral loads and genotypic variability in saliva from healthy Japanese children / M. Naganuma, N. Tominaga, T. Miyamura [et al.] // Acta Paediatrica. – 2008. – Vol. 97, N 12. – P. 1686–1690. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00962.x>
12. Deep viral blood metagenomics reveals extensive anellovirus diversity in healthy humans / M. Cebriá-Mendoza, C. Arbona, L. Larrea [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, N 1. – Art. 6921. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86427-4>
13. Systematic review and meta-analysis of virome profiles and quantification of Torque teno virus load in blood of acute febrile illness patients / C. Angwong, C. Pientong, T. Ekalaksananan [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15, N 1. – Art. 45340. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-29413-4>
14. Immune Monitoring Goes Viral – Torque Teno Virus for Immunologic Risk Stratification After Kidney Transplantation / K. Doberer, S. Kapps, F. Hauptenthal, G. Bond // Transplant International. – 2025. – Vol. 38. – Art. 15074. <https://doi.org/10.3389/ti.2025.15074>
15. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker / E. J. Gore, L. Gard, H. G. M. Niesters, C. C. Van Leer Buter // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1168400. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1168400>
16. The consortium // TTV GUIDE. – URL: <https://www.ttv-guide.eu/team> (date of access: 10.02.2026).
17. Investigation of Oral Shedding of Torquetenovirus (TTV) in Moderate-to-Severe COVID-19 Hospitalised Patients / R. A. V. Caixeta, A. M. Batista, M. W. Caetano [et al.] // Viruses. – 2024. – Vol. 16, N 6. – Art. 831. <https://doi.org/10.3390/v16060831>
18. Respiratory torque teno virus load at emergency department visit predicts intensive care unit admission of SARS-CoV-2 infected patients / L. Feghoul, A. Caillault, O. Peyrony [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2023. – Vol. 95, N 12. – Art. e29319. <https://doi.org/10.1002/jmv.29319>

19. Torque Teno Virus Load Is Associated With Centers for Disease Control and Prevention Stage and CD4<sup>+</sup> Cell Count in People Living With Human Immunodeficiency Virus but Seems Unrelated to AIDS-Defining Events and Human Pegivirus Load / P. Esser, G. Quintanares, B. Langhans [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 230, N 2. – P. e437–e446. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae014>
20. TT Virus in the Nasal Secretions of Children with Acute Respiratory Diseases: Relations to Viremia and Disease Severity / F. Maggi, M. Pifferi, C. Fornai [et al.] // *Journal of Virology*. – 2003. – Vol. 77, N 4. – P. 2418–2425. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.4.2418-2425.2003>
21. Разнообразие праймеров для ПЦР и принципы их подбора / Р. Р. Гарафутдинов, А. Х. Баймиев, Г. В. Малеев [и др.] // *Биомика*. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 23–70.
22. Субач, М. Ф. Современные методы химической модификации аптамеров и принципы выбора библиотек аптамеров / М. Ф. Субач, М. Г. Хренова, М. Э. Зверева // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. – 2024. – Т. 65, № 2. – С. 78–86.
23. Конструирование праймеров для ПЦР в программе Primer-BLAST / А. А. Козырева, А. М. Злотина, А. С. Головкин [и др.] // *Трансляционная медицина*. – 2021. – Т. 8, № 3. – С. 37–52. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2021-8-3-37-52>
24. Метод количественного определения вирусов ТТВ в биологическом материале Инструкция по применению № 014-0525, 30.06.2025 / О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев, А. Н. Рышко [и др.] // *MedBY*. – URL: <http://med.by/methods/book.php?book=3515> (дата обращения: 10.02.2026).
25. Разработка и апробация метода количественного определения ДНК вирусов рода Alphatorquevirus / О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев, А. В. Воропаева [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. – 2025. – Т. 14, № 4. – С. 571–584.
26. Torque teno virus loads and leukocyte populations in stable outpatient solid organ transplant recipients / J. Jonker, C. S. E. Doorenbos, E. J. Gore [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2026. – Vol. 162. – Art. 108217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.108217>
27. Detection and genetic characterization of the novel torque teno virus group 6 in Taiwanese general population / K.-L. Hsiao, L.-Y. Wang, J.-Ch. Cheng [et al.] // *Royal Society Open Science*. – 2021. – Vol. 8, N 11. – Art. 210938. <https://doi.org/10.1098/rsos.210938>
28. Выявление ДНК вирусов ТТВ и SENV у пациентов с заболеваниями печени и доноров крови / В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика. Восточная Европа*. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 266–275.
29. *Torque Teno virus*: распространенность и особенности ПЦР-диагностики / О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев, В. М. Мицура [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2018. – Т. 57, № 3. – С. 85–90.
30. Сравнение различных вариантов выявления ДНК вирусов ТТВ, TTMDV и TTMV / О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев, В. М. Мицура [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 102–108.
31. The Entire Nucleotide Sequence of a TT Virus Isolate from the United States (TUS01): Comparison with Reported Isolates and Phylogenetic Analysis / H. Okamoto, T. Nishizawa, M. Ukita [et al.] // *Virology*. – 1999. – Vol. 259, N 2. – P. 437–448. <https://doi.org/10.1006/viro.1999.9769>
32. Development of a minor groove binder assay for real-time PCR detection of porcine Sapelovirus / J. Chen, F. Chen, Q. Zhou [et al.] // *Journal of Virological Methods*. – 2014. – Vol. 198. – P. 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.12.003>
33. Современные представления о роли torque teno virus (TTV) при заболеваниях печени / И. В. Маев, Т. И. Карлович, А. И. Бурмистров [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 4. – С. 7–22.
34. High Torque teno virus viremia predicts long-term mortality and reflects chronic low-grade inflammation (inflammaging) in geriatric inpatients / L. Cianfruglia, G. V. Badillo Pazmay, C. Fortunato [et al.] // *Experimental Gerontology*. – 2026. – Vol. 213. – Art. 112978. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112978>
35. Assessment of Torquetenominivirus (TTMV) and Torquetenomivirus (TTMDV) as Complementary Biomarkers to Torquetenovirus (TTV) / L. Cinti, P. G. Spezia, P. Roberto [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, N 3. – Art. 1022. <https://doi.org/10.3390/ijms26031022>
36. Torque teno virus as a marker of immune status in immunocompromised patients: A systematic review / J. B. Medina, F. F. Vieira e Silva, R. A. V. Caixeta [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2025. – Vol. 55, N 8. – Art. e70068. <https://doi.org/10.1111/eci.70068>
37. Monitoring of Torque Teno virus DNAemia in critically ill COVID-19 patients: May it help to predict clinical outcomes? / L. Forqué, E. Albert, E. Giménez [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2022. – Vol. 148. – Art. 105082. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105082>

## References

1. Virus Taxonomy: 2024 Release. *International Committee on Taxonomy of Viruses*. Available at: <https://ictv.global/taxonomy> (accessed 10.02.2026).
2. Varsani A., Kraberger S., Opriessnig T., Maggi F., Celer V., Okamoto H., Biagini P. *Anelloviridae* taxonomy update 2023. *Archives of Virology*, vol. 168, art. 277. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05903-6>
3. Zerbini F. M., Siddell S. G., Mushegian A. R., Walker P. J., Lefkowitz E. J., Adriaenssens E. M., Alfenas-Zerbini P. [et al.]. Differentiating between viruses and virus species by writing their names correctly. *Archives of Virology*, 2022, vol. 167, no. 4, pp. 1231–1234. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05323-4>

4. Nishizawa T., Okamoto H., Konishib K., Yoshizawa H., Miyakawa Y., Mayumi M. A Novel DNA Virus (TTV) Associated with Elevated Transaminase Levels in Posttransfusion Hepatitis of Unknown Etiology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, vol. 241, no. 1, pp. 92–97. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7765>
5. Laubscher F., Kaiser L., Cordey S. SCANellome V2: Update of the Primate Anellovirus Reference Sequences Database. *Viruses*, 2024, vol. 16, no. 9, art. 1349. <https://doi.org/10.3390/v16091349>
6. Varsani A., Opriessnig T., Celer V., Maggi F., Okamoto H., Blomström A.-L., Cadar D., Harrach B., Biagini P., Kraberger S. Taxonomic update for mammalian anelloviruses (family *Anelloviridae*). *Archives of Virology*, 2021, vol. 166, no. 10, pp. 2943–2953. <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05192-x>
7. Brani P., Manzoor H. Z., Spezia P. G., Vigezzi A., Ietto G., Gasperina D. D., Minosse C., Bosi A., Giaroni C., Carcano G., Maggi F., Baj A. Torque Teno Virus: Lights and Shades. *Viruses*, 2025, vol. 17, no. 3, art. 334. <https://doi.org/10.3390/v17030334>
8. Chasqueira M.-J., Paixão P., Barreiros C., Tuna M., Marçal M., Paixão P. Prevalence of Torque Teno Virus in Portuguese Children Younger Than 3 Years Old: A Single-Center Study. *Clinical Pediatrics*, 2025, vol. 64, no. 10, pp. 1419–1424. <https://doi.org/10.1177/00099228251339047>
9. Ninomiya M., Takahashi M., Nishizawa T., Shimosegawa T., Okamoto H. Development of PCR Assays with Nested Primers Specific for Differential Detection of Three Human Anelloviruses and Early Acquisition of Dual or Triple Infection during Infancy. *Journal of Clinical Microbiology*, 2008, vol. 46, no. 2, pp. 507–514. <https://doi.org/10.1128/jcm.01703-07>
10. Taylor L., Keeler E., Bushman F., Collman R. The enigmatic roles of *Anelloviridae* and *Redondoviridae* in humans. *Current Opinion in Virology*, 2022, vol. 55, art. 101248. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101248>
11. Naganuma M., Tominaga N., Miyamura T., Soda A., Moriuchi M., Moriuchi H. TT virus prevalence, viral loads and genotypic variability in saliva from healthy Japanese children. *Acta Paediatrica*, 2008, vol. 97, no. 12, pp. 1686–1690. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.00962.x>
12. Cebriá-Mendoza M., Arbona C., Larrea L., Díaz W., Arnau V., Peña C., Bou J. V., Sanjuán R., Cuevas J. M. Deep viral blood metagenomics reveals extensive anellovirus diversity in healthy humans. *Scientific Reports*, 2021, vol. 11, no. 1, art. 6921. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86427-4>
13. Angwong C., Pientong C., Ekalaksananan T., Burassakarn A., Tongchai P., Overgaard H. J., Aromseree S. Systematic review and meta-analysis of virome profiles and quantification of Torque teno virus load in blood of acute febrile illness patients. *Scientific Reports*, 2025, vol. 15, no. 1, art. 45340. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-29413-4>
14. Doberer K., Kapps S., Hauptenthal F., Bond G. Immune Monitoring Goes Viral – Torque Teno Virus for Immunologic Risk Stratification After Kidney Transplantation. *Transplant International*, 2025, vol. 38, art. 15074. <https://doi.org/10.3389/ti.2025.15074>
15. Gore E. J., Gard L., Niesters H. G. M., Van Leer Buter C. C. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Frontiers in Medicine*, 2023, vol. 10, art. 1168400. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1168400>
16. The consortium. *TTV GUIDE*. Available at: <https://www.ttv-guide.eu/team> (accessed 10.02.2026).
17. Caixeta R. A. V., Batista A. M., Caetano M. W., Palmieri M., Schwab G., Zerbinati R. M. [et al.]. Investigation of Oral Shedding of Torquetenovirus (TTV) in Moderate-to-Severe COVID-19 Hospitalised Patients. *Viruses*, 2024, vol. 16, no. 6, art. 831. <https://doi.org/10.3390/v16060831>
18. Feghoul L., Caillault A., Peyrony O., Salmona M., Nere M.-L., Delaugerre C., Azoulay E., Chevret S., LeGoffet J. Respiratory torque teno virus load at emergency department visit predicts intensive care unit admission of SARS-CoV-2 infected patients. *Journal of Medical Virology*, 2023, vol. 95, no. 12, art. e29319. <https://doi.org/10.1002/jmv.29319>
19. Esser P., Quintanares G., Langhans B., Heger E., Böhm M., Jensen B.-E. O. L. E. [et al.]. Torque Teno Virus Load Is Associated With Centers for Disease Control and Prevention Stage and CD4<sup>+</sup> Cell Count in People Living With Human Immunodeficiency Virus but Seems Unrelated to AIDS-Defining Events and Human Pegivirus Load. *The Journal of Infectious Diseases*, 2024, vol. 230, no. 2, pp. e437–e446. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae014>
20. Maggi F., Pifferi M., Fornai C., Andreoli E., Tempestini E., Vatteroni M., Presciuttini S., Marchi S., Pietrobelli A., Boner A., Pistello M., Bendinelli M. TT Virus in the Nasal Secretions of Children with Acute Respiratory Diseases: Relations to Viremia and Disease Severity. *Journal of Virology*, 2003, vol. 77, no. 4, pp. 2418–2425. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.4.2418-2425.2003>
21. Garafutdinov R. R., Baimiev A. Kh., Maleev G. V., Alekseev Ya. I., Zubov V. V., Chemeris D. A. [et al.]. Diversity of PCR primers and principles of their design. *Biomika = Biomics*, 2019, vol. 11, no. 1, pp. 23–70 (in Russian).
22. Subach M. F., Khrenova M. G., Zvereva M. I. Modern methods of aptamer chemical modification and principles of aptamer library selection. *Moscow University Chemistry Bulletin*, 2024, vol. 79, no. 2, pp. 79–85. <https://doi.org/10.3103/S002713142470010X>
23. Kozyreva A. A., Zlotina A. M., Golovkin A. S., Kalinina O. V., Kostareva A. A. Primer designing in Primer-BLAST. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*, 2021, vol. 8, no. 3, pp. 37–52 (in Russian).
24. Osipkina O. V., Voropaev E. V., Rymko A. N., Akalovich S. T., Voropaeva A. V., Mitsura V. M., Kovalev A. A. Method for quantitative determination of TTV viruses in biological material. Instructions for use № 014-0525. 30.06.2025. *MedBY*. Available at: <http://med.by/methods/book.php?book=3515> (accessed 10.02.2026) (in Russian).
25. Osipkina O. V., Voropaev E. V., Voropaeva A. V., Valentovich L. N., Rymko A. N., Akalovich S. T., Kovalev A. A. Elaborating and Testing of a Quantification Method for Alphatorquevirus Genus Viruses DNA. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*, 2025, vol. 14, no. 4, pp. 571–584 (in Russian).
26. Jonker J., Doorenbos C. S. E., Gore E. J., Gomes-Neto A. W., de Meijer V. E., Blokzijl H. [et al.]. Torque teno virus loads and leukocyte populations in stable outpatient solid organ transplant recipients. *International Journal of Infectious Diseases*, 2026, vol. 162, art. 108217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2025.108217>

27. Hsiao K.-L., Wang L.-Y., Cheng J.-Ch., Cheng Y.-J., Lin Ch.-L., Liu H.-F. Detection and genetic characterization of the novel torque teno virus group 6 in Taiwanese general population. *Royal Society Open Science*, 2021, vol. 8, no. 11, art. 210938. <https://doi.org/10.1098/rsos.210938>
28. Mitsura V. M., Voropaev E. V., Osipkina O. V., Tereshkov D. V., Zmushko M. N., Skuratov A. G., Fomchenko N. E., Voropaeva A. E. Detection of DNA of TT and SEN viruses in patients with liver diseases and blood donors. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 266–275 (in Russian).
29. Osipkina O. V., Voropaev E. V., Mitsura V. M., Zyat'kov A. A., Tereshkov D. V., Perevolotskaya T. V., Perevolotskii A. N. Torque Teno virus: prevalence and features of PCR diagnostic. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environmental Issues*, 2018, vol. 57, no. 3, pp. 85–90 (in Russian).
30. Osipkina O. V., Voropaev E. V., Mitsura V. M., Tereshkov D. V., Kovalev A. A. Comparison of different DNA detection options TTV, TTMDV, and TTMV viruses. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Health and Environmental Issues*, 2022, vol. 19, no. 1, pp. 102–108 (in Russian).
31. Okamoto H., Nishizawa T., Ukita M., Takahashi M., Fukuda M., Iizuka H., Miyakawa Y., Mayumi M. The Entire Nucleotide Sequence of a TT Virus Isolate from the United States (TUS01): Comparison with Reported Isolates and Phylogenetic Analysis. *Virology*, 1999, vol. 259, no. 2, pp. 437–448. <https://doi.org/10.1006/viro.1999.9769>
32. Chen J., Chen F., Zhou Q., Li W., Chen Y., Song Y., Zhang X., Xue Ch., Y., Cao Y. Development of a minor groove binder assay for real-time PCR detection of porcine Sapelovirus. *Journal of Virological Methods*, 2014, vol. 198, pp. 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.12.003>
33. Maev I. V., Karlovich T. I., Burmistrov A. I., Chekmazov I. A., Andreev D. N., Reshetnyak V. I. Current Views of Torque Teno Virus (TTV) in Liver Diseases. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2020, vol. 30, no. 4, pp. 7–22 (in Russian).
34. Cianfruglia L., Badillo Pazmay G. V., Fortunato C., Spezia P. G., Novazzi F., Piacenza F. [et al.]. High Torque teno virus viremia predicts long-term mortality and reflects chronic low-grade inflammation (inflammaging) in geriatric inpatients. *Experimental Gerontology*, 2026, vol. 213, art. 112978. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2025.112978>
35. Cinti L., Spezia P. G., Roberto P., Russo G., Lai Q., Carillo C., Frasca F., Antonelli G., Maggi F. Assessment of Torquetenominivirus (TTMV) and Torquetenomidivirus (TTMDV) as Complementary Biomarkers to Torquetenovirus (TTV). *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, vol. 26, no. 3, art. 1022. <https://doi.org/10.3390/ijms26031022>
36. Medina J. B., Vieira e Silva F. F., Caixeta R. A. V., de Oliveira Rech B., Perez-Jardón A., Padín-Iruegas M. E., Pérez-Sayáns M., Braz-Silva P. H., Ortega K. L. Torque teno virus as a marker of immune status in immunocompromised patients: A systematic review. *European Journal of Clinical Investigation*, 2025, vol. 55, no. 8, art. e70068. <https://doi.org/10.1111/eci.70068>
37. Forqué L., Albert E., Giménez E., Torres I., Carbonell N., Ferreres J., Blasco M. L., Navarro D. Monitoring of Torque Teno virus DNAemia in critically ill COVID-19 patients: May it help to predict clinical outcomes? *Journal of Clinical Virology*, 2022, vol. 148, art. 105082. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105082>

### Информация об авторе

Осипкина Ольга Викторовна – заведующий научно-исследовательской лабораторией. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь). E-mail: olvik197@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

### Information about the author

Olga V. Osipkina – Head of the Research Laboratory. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: olvik197@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>