



Современные представления о роли torque teno virus (TTV) при заболеваниях печени

И.В. Маев¹, Т.И. Карлович², А.И. Бурмистров¹, И.А. Чекмазов², Д.Н. Андреев¹, В.И. Решетняк^{1,*}

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора. Обзор посвящен анализу данных литературы по torque teno virus (вирус ТТ, TTV), открытому в конце XX столетия.

Основные положения: TTV часто обнаруживают у пациентов с различными вирусными гепатитами, гепатитами без явного вирусного агента, а также у здорового населения. Имеются отдельные данные о биохимических и гистологических изменениях в ткани печени и эпителии желчных протоков при моноинфицировании TTV, подтверждающие возможность прохождения вирусом репликативного цикла в гепатоцитах. Наряду с этим при проведении гибридизации в клетках, пораженных вирусом ТТ, не было отмечено существенных цитопатических (повреждающих клетки) эффектов, характерных для патогенных гепатотропных вирусов. По мере изучения TTV происходила эволюция взглядов на роль вируса для человека. Первые представления о гепатотропности вируса постепенно изменялись по мере получения новых данных о распространенности вируса и его коинфекции с другими вирусами, в том числе вирусами известных гепатитов. Данные о политропизме TTV опровергают возможность его отнесения исключительно к вирусам гепатита. Высокая распространенность вируса ТТ в человеческой популяции указывает на его персистенцию в организме в составе вирома и свидетельствует в пользу его непатогенности. Предлагается использовать уровень ДНК TTV в крови пациентов перед трансплантацией органов в качестве эндогенного маркера иммунного статуса организма.

Выводы: Высокая распространенность вируса ТТ в человеческой популяции указывает на его персистенцию в организме в составе вирома. Редкое выявление повреждающего действия TTV на клетки печени и эпителиоциты желчных протоков может косвенно свидетельствовать о его условно-патогенных свойствах.

Ключевые слова: torque teno virus, виром, гепатит, вирусы гепатита, иммуносупрессия, трансплантация

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Маев И.В., Карлович Т.И., Бурмистров А.И., Чекмазов И.А., Андреев Д.Н., Решетняк В.И. Современные представления о роли torque teno virus (TTV) при заболеваниях печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4): 7–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-7-22>.

Current Views of Torque Teno Virus (TTV) in Liver Diseases

Igor V. Maev¹, Tatiana I. Karlovich², Alexander I. Burmistrov¹, Igor A. Chekmazov², Dmitriy N. Andreev¹, Vasily I. Reshetnyak^{1,*}

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital with Outpatient Care of the Russian President Administration, Moscow, Russian Federation

Aim of review. We review published evidence on the torque teno virus (TT virus, TTV), which was discovered in the late of the 20th century.

Key points. TTV is frequently confirmed in patients with hepatitis of viral origin or no definite viral aetiology, as well as in healthy people. Particular biochemical and histological changes in hepatic tissue and bile duct epithelium are reported for TTV monoinfection, which suggest viral replication in hepatocytes. At the same time, no cytopathic effects inherent in pathogenic hepatotropic viruses were revealed in hybridisation assays with TTV-infected cells. Novel data incited novel opinions on the TTV interaction with human. Earlier views of hepatotropic TTV gradually changed with newer evidence on its dispersion and coinfection with other viruses, including known hepatitis agents. Polytropism of TTV disproves its exclusive attribution to hepatitis viruses. High prevalence of the virus in human population argues in favour of its non-pathogenic persistence in the human virome. TTV DNA content in blood is proposed as an endogenous immune status marker to observe prior to organ transplantation.

Conclusion. High TTV dispersion in human population suggests its persistence in the human virome. Seldom observed damaging effect of TTV on hepatic cells and bile duct epitheliocytes may indirectly suggest its opportunistic pathogenic properties.

Keywords: torque teno virus, virus, hepatitis, hepatitis viruses, immunosuppression, transplantation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: 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. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(4):7–22. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-7-22>.

Введение

На протяжении двух десятилетий проблема изучения torque teno virus (вирус ТТ, TTV) занимает умы многих ученых по всему миру. TTV часто обнаруживают у пациентов с различными вирусными гепатитами, гепатитами без явного вирусного агента, а также среди здорового населения. ТТ-вирус был впервые обнаружен и описан в 1997 году японскими исследователями у пациента с острым посттрансфузионным гепатитом неизвестной этиологии [1]. У пациента 58 лет наблюдался повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 9–11-й неделе послеоперационного периода [1, 2]. При этом в ходе оперативного вмешательства были перелиты значительные объемы крови. В результате проведения ПЦР реакции с сывороткой крови пациента был найден ранее неизвестный ДНК-содержащий вирус [1].

Изначально свое название вирус получил по первым буквам инициалов пациента (ТТ).

В 2009 году Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) вирусу было присвоено название, отражающее наиболее частый путь передачи (Transfusion Transmitted) и объясняющее главные черты генетической организации вируса (torque teno virus — от латинского torque — «ожерелье», teno — «тонкий») [3–5]. TTV относится к роду *Circoviridae*, семейство *Anelloviridae* [2–6]. После выявления оригинального вируса ТТ, обладающего значительной вариабельностью генома, были открыты другие TTV-подобные вирусы: например torque teno mini virus (TTMV) и torque teno midi virus (TTMDV) (таблица 1) [2, 7, 8].

По мере изучения TTV произошла значительная эволюция взглядов на роль вируса в развитии патологии у человека. На смену представлениям о преимущественной гепатотропности вируса пришли данные, указывающие на бессимптомную персистенцию TTV в организме в качестве одного из представителей человеческого вирома. Более

Таблица. Основные этапы изучения семейства *Anelloviridae* [7]

Table. Research history of the *Anelloviridae* [7]

Этапы изучения <i>Anelloviridae</i> Periods	Характеристика этапа Findings
1997 год	Выделение генома TTV в крови японского пациента с гепатитом неизвестной этиологии TTV genome isolation from blood of a Japanese patient with hepatitis of unknown aetiology
1998–1999 годы	Установлено, что последовательность ДНК, выделенная в 1997 году, принадлежит одноцепочечному безоболочечному вирусу. Описаны молекулярные и биофизические характеристики вируса DNA sequence isolated in 1997 is found to represent a single-stranded non-enveloped virus. Description of viral molecular and biophysical properties
2000–2001 годы	Получена первая электронная микроскопическая картина вирионов TTV, выделенных у человека. TLMV (впоследствии названный torque teno mini virus, TTMV) был обнаружен в сыворотке крови пациентов, инфицированных TTV First electron microscopy of human TTV virions. TLMV (later named the torque teno mini virus, TTMV) found in serum of TTV-carrying patients
2005 год	Две новые вирусные цепи ДНК, похожие на TTV, были идентифицированы у пациента с острым вирусным инфекционным синдромом и названы SAV (small anelloviruses) Two novel TTV-like viral DNA strands identified from patient with acute viral infectious syndrome and named SAV (small anelloviruses)
2007 год	Идентифицирован новый вирус, подобный TTV, — torque teno midi virus (TTMDVs) Novel TTV-like virus identified and named the torque teno midi virus (TTMDV)

того, в последние годы предлагается использовать уровень ДНК TTV в крови пациентов, подвергающихся трансплантации органов, в качестве эндогенного маркера иммунного статуса организма.

Собранные на настоящий момент данные о распространенности вируса в популяции, тропизме и патогенетических аспектах персистенции являются противоречивыми. Существуют данные, свидетельствующие о биохимических и гистологических изменениях в ткани печени и эпителии желчных протоков при моноинфицировании TTV. Имеется достаточно гистологических признаков повреждения печени, подтверждающих возможность прохождения вирусом репликативного цикла в гепатоцитах. В то же время ряд работ указывает на репликацию вируса вне ткани печени, в том числе в клетках иммунной системы, легких. Такое многообразие фактов не позволяет дать однозначную оценку патогенетическому значению персистенции TTV.

1. Молекулярная характеристика

1.1. Генетическая организация torque teno virus

ТТ-вирусные частицы имеют сферическую форму, лишены наружной оболочки, имеют размер от 30 до 50 нм [9]. Геном torque teno virus представлен безоболочечной одноцепочечной кольцевидной ДНК с отрицательной полярностью [3, 10, 11], протяженностью 3,8 kb и содержит 3739 спаренных оснований [5, 8, 12]. Плавающая плотность TTV в градиенте хлорида цезия составляет 1,31–1,34 г/см³ [10].

Геном TTV обладает широким разнообразием нуклеотидной последовательности [3, 5] и состоит из нетранслируемого региона (UTR), имеющего длину 1,2 kb, и потенциально кодирующего региона (длина 2,6 kb). Анализ кодирующего региона ДНК выявил наличие по меньшей мере четырех частично перекрывающихся открытых рамок считывания (ORF1–4) [5], а также гипервариабельный регион (HVR) и N-концевой аргининовый фрагмент [7, 10, 11, 13].

При несовпадениях нуклеотидных последовательностей более чем на 30% изолят рассматривается как генотип, а в интервале от 11 до 15% — как его субтип [14]. Основываясь на различии в строении, выделяют 5 генотипов вируса (G1–G5) и более 30 субтипов TTV [2, 3, 11, 15, 16]. Генотип 1-го вируса ТТ был обнаружен как у здоровых носителей, так и у пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов и гепатитом неизвестной этиологии [2, 8]. Генотип 4-го вируса ТТ не встречается у здоровых людей, но обнаруживается у пациентов с ревматоидным артритом и тяжелыми острыми респираторными заболеваниями [17].

При филогенетическом анализе ДНК установлено, что в азиатских странах наиболее распро-

странен 1-й генотип, 3-й — в Африке. В Венгрии, на Ближнем Востоке доминирует третий (65,5%), в меньшей степени распространены 5-й (24%), 2-й (5,8%) и 1-й (4,7%) генотипы [7, 16, 18–25]. Для Южной Америки характерны в порядке убывания 1-, 2- и 3-й генотипы [26]. Генотипы 1 и 2 TTV являются доминирующими в Корее [27]. Изоляты TTV, циркулирующие на территории России и Казахстана, относятся к генотипу 1b.

1.2. Белковый синтез

TTV продуцирует три вида мРНК, с помощью которых происходит синтез по меньшей мере 6 вирусных белков [13, 28]. UTR-фрагмент является наиболее стабильным элементом генома, сохраняющим нуклеотидную последовательность у большинства TTV изолятов. D. Focosi и соавт. указывают на его идентичность у 90% изолятов вируса [5]. Предполагается, что этот участок выполняет регуляторные функции во время репликации вируса [7].

Потенциально кодирующий регион, наоборот, является более вариабельным фрагментом по сравнению с UTR-фрагментом и, следовательно, имеет специфическую организацию у каждого генотипа. Каждый элемент потенциально кодирующего фрагмента ответствен за синтез определенных белков [8]. Так, ORF1 кодирует синтез белков капсида (ORF1 protein), необходимых для вирусной персистенции и избегания иммунного ответа. Белок ORF2 является белком-супрессором провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ЦОГ 2) и транскрипционного фактора NF-κB (NF-κB). Белок ORF3 играет важную роль в клеточном цикле и синтезе апоптоз-индуцирующего белка (TAIP), что препятствует реализации противовирусной защиты организма-хозяина [12, 13, 28].

2. Диагностика

2.1. Исследуемый биологический материал

TTV можно обнаружить в большинстве тканей, клеток и биологических жидкостях организма, за исключением эритроцитов и тромбоцитов [5, 8]. TTV реплицируется в мононуклеарах, клетках печени, костного мозга и периферической крови, особенно в Т-лимфоцитах [5, 29]. К. Kosulin и соавт. высказали предположение, что гранулоциты являются основным местом репликации TTV у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [30]. Есть данные о нахождении вируса в слюне, поте, желчи, сперме, моче, кале, назальном и вагинальном секрете, а также в соскобах слизистой носоглотки [2, 7]. Для проведения диагностики ТТ инфекции можно использовать биоптаты печени, лимфоузлов, костного мозга, селезенки, поджелудочной железы, легких, щитовидной железы [7].

2.2. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

TTV может быть обнаружен методами количественной или качественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных клинических образцах [31–34]. С этой целью используют стандартную ПЦР, ПЦР со вложенной парой праймеров (nested PCR), ПЦР со вложенным одним праймером (semi-nested PCR) и ПЦР в реальном времени (real-time PCR or RT-PCR) [11, 35, 36].

Первоначально для диагностики TTV инфекции использовали праймеры к N22-ORF1 региону [11]. Однако потенциально кодирующий фрагмент является вариабельным элементом генома. Поэтому его использование для амплификации сопряжено с возможным снижением частоты обнаружения TTV. В отличие от N22-ORF1-фрагмента у большинства генотипов вируса UTR-фрагмент является более стабильным при выявлении TTV инфекции [37].

2.3. Иммунные тесты

Репликация TTV и активация клеточного звена иммунитета, являющегося основой противовирусной защиты, считаются пусковыми механизмами для продукции иммуноглобулинов [38–40]. Для качественного и количественного определения антител к вирусу ТТ (анти-TTV) в биологических пробах используют метод иммунопреципитации и иммуноблоттинга [3, 4, 38, 40, 41].

Анти-TTV IgM появляются в крови через 10–21 неделю после инфицирования TTV [42]. Через 5–11 недель после их выявления титр антител обычно уменьшается и IgM постепенно исчезают. Анти-TTV IgG отмечаются примерно через 16 недель после инфицирования и достигают максимальных концентраций к 5-му месяцу персистенции вируса [40]. IgG могут обнаруживаться в организме инфицированных в течение четырех и более лет [43]. Частота детекции anti-TTV у серопозитивных по ДНК доноров крови, по данным F. Tsuda и соавт., составила 17%, тогда как у серонегативных — 29% [42]. Авторы считают, что выявление anti-TTV в сыворотке крови может служить маркером перенесенной инфекции.

Ряд авторов утверждают, что выявление TTV с помощью иммунологических методов имеет ограниченное применение, так как, несмотря на обнаруживаемые титры антител, anti-TTV не являются ни защитными, ни нейтрализующими [40, 41].

3. Эпидемиология

3.1. Распространенность TTV

TTV широко распространен в популяции, достигая в некоторых регионах мира 95% у здоровых людей [8, 18, 44–46]. Частота TTV варьирует в разных географических регионах и популяциях [44]. По данным P. Gallian и соавт., частота выявления ДНК TTV в популяции людей, имеющих африканское происхождение, значительно боль-

ше, чем у представителей коренного европейского населения (42,8% против 24,3%, $p = 0,034$) [18]. Согласно данным N. S. Jarkasi и соавт., высокая распространенность вируса наблюдается в странах Азии: в Китае, Пакистане, Иране, Катаре [11].

Исследования российских и белорусских ученых также подтверждают высокую распространенность вируса как среди здорового населения, так и среди пациентов с различными заболеваниями. По данным E. V. Vasilyev и соавт., частота встречаемости ДНК TTV в цельной крови российских спортсменов составила 94% [45]. Максимальная вирусная нагрузка составила около 1010 копий на 1 мл крови, медиана — $2,7 \times 10^6$. При этом корреляции между возрастом, полом и количеством ДНК TTV обнаружено не было ($R = 0,02$, $p > 0,054$; t -value = $-1,943$, $p = 0,052$) [45]. И. А. Морозов и соавт. также выявили высокую распространенность TTV среди доноров крови: ДНК TTV была обнаружена в 96,5% случаев среди первичных доноров крови Московской области [47].

Белорусские ученые исследовали частоту обнаружения TTV, TTMDV и TTMV у пациентов с хроническими заболеваниями печени и у лиц без признаков заболеваний печени, имеющих отрицательные результаты на наличие вирусных гепатитов [48]. Частота выявления микст-инфекции составила 67% в опытной и 72% в контрольной группах [48].

Выявление ДНК TTV в значительной степени зависит от применяемых методов детекции [33, 49]. Такие факторы, как тип образца (например, плазма или цельная кровь), различные методы ПЦР или применяемый праймер, могут влиять на выявление ДНК TTV [37, 50]. Например, в работе P. Abraham и соавт. распространенность пациентов, положительных по TTV, у реципиентов трансплантата почки с помощью ПЦР с вложенной парой праймеров составила около 33% при использовании праймеров, специфичных для области ORF1, в то время как среди тех же пациентов она составила 92% при использовании праймеров, специфичных для некодирующей области генома TTV [49].

Частота TTV в популяциях, выявленных в исследованиях последнего десятилетия, выше, чем в ранних исследованиях, что, вероятно, можно объяснить применением более точных методов обнаружения TTV [45]. E. V. Vasilyev и соавт. высказали предположение, что реальная частота присутствия TTV в человеческой популяции имеет тенденцию быть близкой к 100% [45]. Из-за высокой распространенности в популяции TTV называют «вездесущим» вирусом, подчеркивая тем самым его политропизм.

Интересен факт, что у младенцев и детей младшего возраста отмечены низкие показатели инфицированности вирусом — 5,1–25,0%, которые повышаются с возрастом [43, 51, 52]. Имеются

работы, свидетельствующие о наличии вирусной ДНК в водопроводной воде [53, 54].

3.2. Пути передачи

Передача вируса ТТ от инфицированного организма осуществляется несколькими путями. N. S. Jarkasi и соавт. выделяют горизонтальный и вертикальный пути передачи вируса ТТ [11]. Горизонтальный путь включает в себя: фекально-оральный, парентеральный, половой. В большинстве случаев заражение происходит непарентеральным путем, что объясняет широкое распространение ТТV среди здорового населения преимущественно старшей возрастной группы [55, 56].

Инфицирование через желудочно-кишечный тракт показано благодаря высокому титру вирусной ДНК в желчи, слюне и фекалиях обследованных, превышающих титр в сыворотке крови [56, 58, 59]. Вирус обнаруживается в кале лиц с ТТ-виремией [9, 60]. Получены экспериментальные доказательства фекально-орального и парентерального путей передачи вируса ТТ [61, 62]. Полученные от инфицированных ТТV фекальный супернатант (1 мл) и сыворотка крови (0,5 мл — титр ДНК составил 105 коп./мл, генотип 1 а), были инокулированы соответственно двум шимпанзе. ДНК ТТV определялась в крови первой шимпанзе (фекальный супернатант) через 7 недель, а в крови второй шимпанзе (зараженная сывороткой) — через 5 недель. У шимпанзе после заражения фекальным супернатантом персистирование ТТV-инфекции наблюдалось в течение более 30 недель. Выявлялись умеренные биохимические и морфологические изменения по данным пункционной биопсии печени [62].

Парентеральный путь. Изучение вируса на начальных этапах предполагало его высокую гепатотропность, поэтому парентеральный путь передачи представлялся наиболее вероятным [63–66]. К нему относят инфицирование при переливании зараженной крови и ее продуктов, при процедурах гемодиализа, инъекциях. Поэтому в зоне повышенного риска заражения ТТV находятся:

- ✓ доноры крови [23, 67–69];
- ✓ больные гемофилией [70–72];
- ✓ пациенты с многократными гемотрансфузиями [73–76];
- ✓ пациенты, проходящие лечение гемодиализом [22, 76–81];
- ✓ пациенты после трансплантации органов [69, 82–87];
- ✓ наркоманы, использующие внутривенное введение наркотических веществ [20, 79].

Распространенности инфекции способствует заражение крови и ее продуктов вирусом ТТ [23, 67, 68, 73, 78, 88, 89]. Так, инфицированность продуктов крови и факторов свертывания VIII и IX, по данным P. Simmonds и соавт., составляет 44–56% [88]. По данным R. AbuOdeh и соавт., частота инфицирования ТТV у здоровых доноров крови

и инфицированных HBV или HCV пациентов составляет 81,4; 90,8 и 84,9% соответственно [90].

M. Charlton и соавт. выявили взаимосвязь между внутривенным введением продуктов крови и обнаружением ДНК ТТV в сыворотке крови реципиентов [91]. K. Konishi и соавт. при обследовании 447 пациентов через 6–10 недель после проведения гемотрансфузий обнаружили в сыворотке крови у части из них ДНК ТТV [92]. A. Matsumoto и соавт. описали корреляционную связь между частотой обнаружения ТТV и объемами переливаемой крови [63]. С другой стороны, C. Wollf и соавт. при обследовании 600 доноров крови, 100 здоровых лиц и 495 больных после трансплантации сердца не выявили корреляции между частотой гемотрансфузий и обнаружением ТТV [69]. При этом обнаружены только две пары «донор-реципиент» с одинаковыми изолятами вируса.

Имеется ряд работ, посвященных анализу обнаружения ТТV у пациентов, проходящих лечение гемодиализом [22, 76, 78, 81]. Обобщая данные, представленные в этих работах, можно сделать вывод, что частота обнаружения ДНК ТТV в крови пациентов, подвергающихся процедуре гемодиализа, статистически выше, чем у доноров крови.

Ряд работ подтверждает, что частота обнаружения ДНК ТТV у пациентов, подвергшихся трансплантации органов, статистически выше, нежели до операции или чем у доноров крови [81–83, 87]. По данным Y. Kanda и соавт., из 25 реципиентов костного мозга 60% становились инфицированными ТТV через 6–12 недель после трансплантации [93].

В работе P. Berra и соавт. оценивали частоту и количество вирусной ДНК (copies/ml) у 25 пациентов до и после трансплантации печени и у 80 доноров [82]. ДНК ТТV была обнаружена у 75% доноров крови и у всех 25 пациентов до и после операции ($p < 0,01$). Уровень ДНК ТТV значительно вырос после трансплантации: $4,2 \pm 0,6 \log \text{copies/ml}$ до хирургического вмешательства против $6,8 \pm 0,4 \log \text{copies/ml}$ на 3-й месяц послеоперационного периода ($p < 0,001$). Авторы высказывают предположение, что это может быть связано с применением иммуносупрессивной терапии [82].

По данным других авторов, ни возраст, ни пол, ни время после трансплантации, ни количество переливаний крови, ни причина трансплантации не связаны с вирусной нагрузкой ТТV у реципиентов после трансплантации печени [86, 94].

Половой путь заражения. Выявление ДНК ТТV в физиологических средах (сперме, вагинальном секрете, цервикальной слизи, слюне), контакт с которыми возможен во время полового акта, и у обоих постоянных половых партнеров подтверждает возможность реализации полового пути передачи ТТV [95]. В группе риска передачи вируса половым путем показатели распространенности ТТV составляют 86% и более и не отличаются от общей популяции [19, 96, 97]. В связи с этим

полагают, что половой путь играет несущественную роль в распространении ТТ-вирусной инфекции [9, 92, 98, 99].

Вертикальный путь передачи предполагает возможность передачи инфекции от матери к плоду во время беременности [99, 100], а также в период кормления ребенка грудным молоком [101]. Данные Р. Gerner и соавт. свидетельствуют о возможности заражения вирусом ТТ во время беременности. Вирусный геном был обнаружен в сыворотке крови у 57 (41,3%) из 138 обследованных беременных женщин и у 19 (13,8%) из 138 детей в крови из пупочной вены [102]. По данным М. Schroter и соавт., серопозитивными по ТТV оказались 99% детей, рожденных от инфицированных матерей [101].

Есть данные о динамике персистенции ТТV в течение первого года жизни ребенка, которые предполагают, что вирусная нагрузка увеличивается в течение первого года жизни, достигая плато через 6 месяцев [33]. Средний показатель частоты обнаружения ДНК ТТV в фекалиях детей первого года жизни, не получавших трансфузий, по данным С. Lin и соавт., составил 22,4% [103]. Данные, полученные В.Ф. Учайкиным и соавт., свидетельствуют о высокой частоте обнаружения анелловирусов у детей в возрасте от 8 месяцев до 16 лет [104]. Было показано, что у здоровых детей, частота идентификации ТТV достигает 94% у больных гепатитом неустановленной этиологии таковая составляла 82,5%, у больных гепатитом А, а также хроническими гепатитами В и С — равнялась 100% [104]. Почти у всех условно здоровых детей в крови циркулировали все три ТТ-вируса: ТТV, ТТMDV, ТТMV. Прямой связи между обнаружением ТТ-вирусов (ТТV, ТТMDV, ТТMV) с поражением печени не прослеживается. Обращает внимание тот факт, что 77% были дети раннего возраста — от 8 месяцев жизни до 1,5 года.

Не исключается возможность и постнатального пути передачи инфекции в связи с выявлением ДНК вируса в молоке кормящих матерей [101]. Процент выявления ДНК ТТV у детей на грудном вскармливании значительно повышался при удлинении периода кормления [105, 106].

Приобретение анелловирусов уже в раннем возрасте косвенно указывает на вероятность различных путей инфицирования этими агентами [104]. А. Manzin и соавт. обобщили данные по репликации вируса в организме диких и домашних животных, позволившие думать о возможности межвидовой передачи вируса [107].

4. Патогенез

Вопрос патогенности вируса вплоть до настоящего времени является дискуссионным. С момента обнаружения ТТV проводились многочисленные исследования, целью которых являлось определение органов-мишеней вируса. Исследования ТТV

на начальных этапах свидетельствовали о его гепатотропности и наиболее вероятной репликации в клетках печени. Тем самым с его открытием появились надежды поставить ТТV в один ряд с ранее известными вирусами гепатита [59, 64, 108–110]. Имеющиеся данные достаточно противоречивы, что не может не создавать трудности для полноценного понимания персистенции ТТV в организме человека.

4.1. Тропизм вируса

До настоящего времени не известны органы-мишени первичной репликации ТТV. При этом не вызывает сомнения факт репликации вируса в ряде органов и тканей: печени, костном мозге, легких, лимфоидной ткани, а также в мононуклеарных клетках крови и гранулоцитах [30, 57, 111–115].

Ряд авторов описали случаи обнаружения ДНК ТТV в ткани печени методом гибридизации и попытались установить вклад вируса в выявленные изменения в печени [35, 66, 112, 116]. Е. Rodriguez-Inigo и соавт. наблюдали 30 пациентов с заболеваниями печени, серопозитивных по ТТV [112]. Титр ДНК ТТV в печени у этих больных в 10 раз превышал титр в сыворотке крови [112]. У части пациентов с нормальной гистологической структурой ткани печени ДНК ТТV была выявлена как в сыворотке, так и в ткани печени. Данные, полученные М. J. Kazemi и соавт., также указывают на более высокий процент выявления ДНК ТТV в ткани печени, нежели в плазме крови [117]. ДНК ТТV выявлена в плазме крови и ткани печени соответственно у 11,1 и у 25,9% пациентов циррозом печени вирусной В и С этиологии, а также в 23,5 и 26,9% случаев у больных криптогенными циррозами [117].

Высказывается предположение, что некоторые генотипы ТТV, в частности 3 и 4, «укрываются» в периферических мононуклеарах крови, которые становятся резервуаром вируса и способствуют его персистенции [118]. L. F. Mariscal и соавт. с помощью культивирования и метода гибридизации подтвердили наличие ДНК ТТV в цитоплазме периферических мононуклеаров [114]. Более того, D. Focosi и соавт. показали, что наиболее вероятным местом репликации ТТV считаются Т-лимфоциты: индуцируя специфическую для Т-лимфоцитов иммуносупрессию (антитимоцитарный глобулин, базиликсимаб), исследователи обнаружили статистически значимое уменьшение вирусной нагрузки ($p < 0,001$) [115]. Подтверждением этому являются данные, полученные Е. А. Tyschik и соавт., которые сообщили, что из-за наличия лимфоцитов вирусная нагрузка ТТV в цельной крови в 100 раз выше, чем в плазме [50].

С одинаковой частотой Y. Tanaka и соавт. обнаруживали вирусный геном в клетках костного мозга, лимфатических узлах и сыворотке крови у больных острым лейкозом, злокачественной лимфомой и апластической анемией [113]. При коли-

чественном исследовании ДНК вируса в аутопсийном и биопсийном материале печени и костного мозга больных подострым гепатитом и апластической анемией К. Kikuchi и соавт. выявили высокий титр ДНК только в костном мозге [111]. Это позволило сделать предположение о репликации вируса в костном мозге и развитии вследствие этого апластической анемии. При этом в гепатоцитах обнаружили только ДНК вируса, а м-РНК отсутствовала.

Х. Deng и соавт. продемонстрировали высокий процент обнаружения вирусной ДНК в слюне (в 38% случаев) [119]. Титр ДНК TTV в слюне оказался выше, чем в сыворотке крови обследованных (в 21% случаев). Авторы предполагают, что этот факт может указывать на репликацию вируса также и в слюнных железах.

Представленные данные подтверждают политропизм вируса, а также опровергают возможность отнесения TTV исключительно к вирусам гепатита.

4.2. Факторы агрессии вируса

Персистенция вируса в организме вызывает реакцию иммунной системы на чужеродный агент. TTV активно синтезирует белки, необходимые для длительной репликации вируса в различных тканях и органах и обладающие иммуногенностью [13, 29, 38, 40]. Показано, что репликативный цикл TTV в организме человека сопровождается синтезом микро-РНК (miRNA) [120, 121]. Последняя ингибирует интерфероновую сигнализацию, способствует уклонению TTV от реакции иммунной системы и облегчает персистирование TTV в организме хозяина [12, 120–124]. Несмотря на известные эффекты miRNAs, невозможно однозначно сказать, какой вклад вносит синтез miRNAs TTV в персистенцию вируса в организме и является ли это влияние клинически значимым. Комплексное действие патологических факторов способствует снижению эффективности работы иммунной системы по элиминированию внедрившегося инфекта.

4.3. Иммунный надзор

Современные данные по иммунобиологии TTV подтверждают, что клетки иммунной системы распознают антигенные детерминанты TTV и реагируют выработкой соответствующих провоспалительных белков и цитокинов на его внедрение: интерферона-гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли (TNF- α), а также повышением концентраций интерлейкинов IL-6, IL-12, IL-28, IL-29, хемокина CCL7 и ряда противовирусных белков [12, 29, 125, 126]. К настоящему времени известно, что взаимодействие иммунокомпетентных клеток макроорганизма с вирусом осуществляется посредством Toll-подобных рецепторов 9 (TLR 9) [17].

Запуск всего спектра механизмов противовирусной защиты позволяет сохранять уровень ДНК TTV на контролируемом уровне, то есть персистенция вируса протекает под постоянным надзором

иммунной системы. При этом полной элиминации вируса может не происходить, что подтверждается высокой частотой распространенности TTV в человеческой популяции даже среди лиц, относящихся к здоровому населению.

5. Коинфекция TTV с вирусами гепатитов и его обнаружение при острых и хронических диффузных заболеваниях печени

Большая распространенность TTV среди здоровых людей предполагает большую вероятность его коинфекции с другими вирусными агентами. Исследовались особенности персистенции TTV в коинфекции с вирусом иммунодефицита человека [32, 127], цитомегаловирусом [128], ВК полиома-вирусом [129].

Открытие ТТ-вируса представлялось важным в связи с отсутствием обнаружения известных вирусных агентов в 10–20% случаев острых гепатитов, 5–10% — хронических гепатитов и до 50% фульминантных гепатитов [9, 104, 130]. Исследования многих ученых были направлены на оценку потенциальной гепатотропности вируса, изучение его коинфекции с известными вирусами гепатитов, а также на выявление TTV у пациентов с криптогенными заболеваниями печени. Проводившиеся в этом направлении исследования весьма неоднозначны.

Было показано, что инфицирование TTV диагностируется у 15–28% больных острым вирусным гепатитом (ОВГ)-А, у 22–24% пациентов ОВГ-В, у 40–60% — ОВГ-С и у 20% — HIV [63, 131, 132]. Отмечено незначительное увеличение частоты выявления ДНК TTV у пациентов с гепатитами известной этиологии в сравнении со здоровыми донорами: 94,3% vs. 81,7%, $p < 0,05$ [133]; 11,0% vs. 7,5%, $p = 0,13$ [63]; 65 и 69% vs. 21%, $p < 0,0005$ [134]. Наиболее часто ДНК TTV обнаруживалась в группе пациентов с острыми вирусными гепатитами (HBV, HCV, HGV, криптогенный) [135, 136]. Исследователи показали, что выявление TTV у пациентов с острыми вирусными гепатитами и фульминантной печеночной недостаточностью значительно выше, чем у доноров крови (80,6 и 76% против 52% соответственно; $p < 0,05$) [135]. При этом частота обнаружения TTV в группе пациентов с ОВГ была выше, чем в группах пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью, хроническим гепатитом и циррозом печени ($p < 0,001$) [136]. Авторы отмечают, что присутствие TTV не повышает смертность у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью.

Дискутируется роль TTV в развитии хронических заболеваний печени (ХЗП). По данным Н.И. Громовой и соавт., распространенность TTV среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С составила 61,0 и 45,1%

соответственно [137]. Частота выявления TTV в случаях хронического гепатита ни В, ни G колеблется от 17 до 57% [138, 139], в случаях цирроза печени ни В, ни G — от 9 до 66% [140], гепатоцеллюлярной карциномы — от 9 до 51% [141]. Ряд работ, посвященных этой теме, не выявил признаков воздействия TTV на течение ХЗП [108, 138, 140, 142, 143].

Проводилось определение ДНК TTV у пациентов с повышенной активностью печеночных аминотрансфераз при отсутствии маркеров вирусных гепатитов [15, 56, 64, 144, 145]. По данным J. C. de Oliveira и соавт., у пациентов, имеющих повышенную активность аминотрансфераз, частота обнаружения ДНК TTV в периферических клетках крови составила 31,48%, а в контрольной группе — 5,26% [15]. F. Piaggio и соавт. опубликовали данные, подтверждающие связь между спонтанным послеоперационным повышением уровня печеночных аминотрансфераз и обнаружением TTV в сыворотке крови обследуемого пациента [145]. М. И. Михайлов и соавт. получили данные, свидетельствующие о выявлении ДНК TTV с одинаковой частотой у доноров с повышенной и нормальной активностью АЛТ (17,6 и 16,7% соответственно), что косвенно свидетельствует об отсутствии влияния TTV на развитие гиперферментемии [56].

По данным Т. И. Шарафоновой и соавт., моноинфекция вирусом ТТ встречается у пациентов с заболеваниями печени в 9,8% случаев [59, 64]. При биохимическом исследовании пациентов с моноинфекцией TTV обнаружено достоверное повышение билирубина, а также активности АСТ и ГГТП по сравнению со здоровыми [59, 64]. По данным ряда авторов, при сравнении пациентов, серонегативных по TTV и с моноинфекцией TTV, у последних отмечают повышение активности АЛТ, ЛДГ, ГГТП и ЩФ [138, 146, 147]. При этом активность АЛТ не зависела от длительности персистенции и титра ДНК TTV в сыворотке крови [63].

Представленные в первое десятилетие после открытия TTV данные показывают большой разброс и низкую частоту вируса при заболеваниях печени, что, вероятнее всего, связано с использованием неполных праймеров для его ПЦР диагностики. Повышение чувствительности и специфичности ПЦР диагностики TTV в последнее десятилетие позволило выявить TTV у 77,4% пациентов с гепатитом А, у 87,6% — HBV-положительных, у 77% — HCV-положительных и у 92,8% пациентов с гепатитами ни А-, ни Е-этиологии [67]. При этом авторы показали отсутствие статистически значимых различий биохимических показателей между группами TTV-положительных и TTV-отрицательных пациентов с вирусными гепатитами А–Е-этиологии [67].

Таким образом, большой объем данных по изучению коинфекции TTV с вирусами гепатитов относится к первому десятилетию после его открытия

[1, 63, 67, 112, 142, 148–152]. Проблема сосуществования нескольких инфекционных агентов всегда является наиболее сложной для понимания роли каждого из них в патогенезе заболевания. В последние годы отмечено уменьшение числа работ, посвященных клиническому значению ТТ-вирусной инфекции. Вероятно, это связано с тем, что TTV является частым вирусом, который обнаруживается у пациентов с различными типами вирусных гепатитов, в случаях гепатита без явного вирусного агента, а также у здорового населения [67]. При этом многие авторы отмечают отсутствие его усугубляющего действия на прогрессирование и течение различных заболеваний печени. Вероятно, будущие работы в этом направлении уточнят противоречивые данные и неясные аспекты влияния TTV на развитие и течение заболеваний печени.

6. Морфологическая картина печени у пациентов, инфицированных TTV

Наибольший интерес представляют изменения ткани печени в случае моноинфицирования TTV. Морфологическая картина биоптатов ткани печени пациентов, моноинфицированных TTV, соответствует главным образом умеренно выраженному очаговому портальному и лобулярному гепатиту [59]. По результатам гистологического исследования гепатобиоптатов от инфицированных TTV большинство авторов отмечают лимфоцитарную инфильтрацию портальных трактов, фокальные некрозы, портальный фиброз, гидропическую и зернистую дистрофию гепатоцитов различной степени выраженности, единичные некрозы и десквамацию эпителиоцитов в желчных протоках [59, 153–156]. Похожие изменения в морфологической картине биоптата ткани печени больного, инфицированного TTMDV при отсутствии маркеров вирусных гепатитов А–Е-этиологии, описали И. А. Морозов и соавт. [47, 157]. Т. И. Шарафонов и соавт. считают, что изменения эпителия желчных протоков можно отнести к особенностям морфологических изменений при моноинфицировании TTV [59].

А. С. Колтунов описал у моноинфицированных TTV гистологическую степень активности воспалительного процесса в печени по METAVIR: низкая степень активности (A1) определялась у 70%, умеренная (A2) — у 20% и высокая — у 10% пациентов. Стадии фиброза у этих же пациентов по METAVIR соответствовали: F1 — у 30%, F2 — у 50%, F3 — у 10%, F4 — у 10% пациентов [156].

Н. Tokita и соавт. провели исследование ткани печени больных неалкогольным стеатогепатитом, инфицированных TTV, при отсутствии маркеров других вирусных гепатитов [158]. Наиболее выраженные отличия были выявлены у пациентов, инфицированных генотипом 1 вируса ТТ. В группе

TTV-положительных пациентов фокальные некрозы, перипортальный, перивенулярный фиброз встречались чаще, чем в группе TTV-отрицательных. Y. Aikawa и соавт. отметили появление неравномерной регенерации гепатоцитов у больных хроническим гепатитом при наличии TTV [159].

На основании этих данных по изучению гепатобиоптатов можно сделать вывод, что для непатогенного вируса с обширным политропизмом TTV имеет достаточно гистологических признаков, подтверждающих возможность прохождения своего репликативного цикла именно в клетках печени.

Наряду с этим при проведении гибридизации в клетках, пораженных вирусом ТТ, не было отмечено существенных цитопатических (повреждающих клетки) эффектов, характерных для патогенных гепатотропных вирусов, таких как вирусы гепатитов В и С [22, 32]. Многие авторы не обнаружили статистически значимых клинических, биохимических или гистологических различий между TTV-положительными и TTV-отрицательными пациентами [63, 65, 112, 142, 149–151]. Авторы пришли к выводу, что присутствие TTV не усугубляет течение и не ухудшает функциональные показатели печени у пациентов с вирусными гепатитами известной А–Е-этиологии, а также не влияет на результативность терапии интерфероном [59, 150–152]. Длительное обнаружение ДНК TTV в сыворотке крови пациентов на фоне морфофункциональной целостности печени указывает на существование бессимптомного носительства вируса [150, 155, 160]. Скорее всего, эти данные свидетельствуют о независимой персистенции TTV и вирусных гепатитов установленной этиологии.

Некоторые авторы называют вирус непатогенным и, более того, выделяют его как часть человеческого виroma [12, 161–164]. Это суждение обосновывают главным образом невозможностью связать заражение вирусом с развитием конкретного заболевания. Однако и это утверждение нельзя назвать абсолютно обоснованным: не так давно появилось исследование, связывающее персистенцию ДНК TTV в организме с возможным увеличением показателя летальности у пациентов старческого возраста [163].

O. Reza Hosseini и соавт. считают, что TTV редко вызывает заболевание у здоровых лиц [12]. При этом вирусная нагрузка TTV у иммуносупрессированных пациентов выше, чем в популяции здоровых людей [165]. В связи с этим ряд авторов предлагают использовать вирусную нагрузку TTV в качестве эндогенного маркера иммунного статуса человека [12, 34, 85, 162, 166, 167]. При этом уровень ДНК TTV в сыворотке крови пациентов после трансплантации органов предлагается использовать для контроля развития реакции отторжения трансплантата. Так, I. Görzer и соавт. установили, что концентрация ДНК TTV ниже $7 \log_{10}$ copies/mL статистически связана с послеоперационной дисфункцией легочного трансплантата [85]. M. Solis

и соавт. установили похожую корреляцию у пациентов, подвергшихся трансплантации почек [162]. Они пришли к выводу, что пациенты с уровнем ДНК TTV ниже $4,2 \log_{10}$ copies/mL через месяц после операции имеют более высокий риск развития реакции отторжения трансплантата в последующие два года. Разработка метода определения иммунного статуса на основании оценки виремии TTV может помочь в прогнозировании тяжелых осложнений в послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся трансплантации органов, и провести необходимые профилактические мероприятия. Это, безусловно, позволяет ставить совершенно новые цели изучения TTV.

Заключение

Изучение вируса ТТ находится на стыке многих клинических и фундаментальных дисциплин и представляет интерес для многих специалистов. Обобщение и систематизация имеющихся данных важна для планирования дальнейших исследований.

Со времени открытия torque teno virus и семейства *Anneloviridae* в целом вирус является предметом детального изучения многих исследователей во всем мире. Хорошо изучено молекулярно-генетическое строение вируса, разработаны методы его качественного и количественного определения [168], показана высокая частота его распространения в различных регионах мира, установлены пути его передачи, показана возможность самостоятельной элиминации вируса. При этом ДНК TTV обнаружена во многих тканях и биологических жидкостях не только больных, но и здоровых лиц.

Выявление ДНК TTV в значительной степени зависит от методов его обнаружения, используемых праймеров и биологического материала. В связи с этим имеющиеся в литературе данные изучения TTV во многом являются противоречивыми и не могут подвергаться перекрестному сравнению, что значительно усложняет процесс изучения особенностей вируса. Несмотря на то что вирус не имеет преимущественного размножения в клетках печени, его обнаруживают как при острых, так и при хронических заболеваниях печени. Описаны случаи заболеваний печени с выявлением TTV в сыворотке крови в качестве единственного вирусного маркера. Варианты моноинфицирования вирусом ТТ с умеренными отклонениями биохимических проб печени, сопровождающиеся морфологическими изменениями ткани печени с преимущественным поражением желчных канальцев, свидетельствуют о его возможном повреждающем действии, прежде всего на эпителий желчных протоков.

В связи со значительной распространенностью вируса в популяции высказываются предположения, что TTV является частью человеческого виroma. При этом иммунная система человека,

осуществляя иммунный надзор, поддерживает безопасный баланс, защищая организм от патогенного воздействия вируса.

По-видимому, после инфицирования вирусом ТТ возможны два варианта его присутствия в организме: 1) непатогенная персистенция вируса у человека в составе его виroma и 2) при возникновении в организме неблагоприятных ситуаций участие ТТВ в инфекционном процессе с повреждением восприимчивых клеток, включая гепатоциты и эпителий желчных канальцев. В подтверждение первого варианта могут быть приведены наблюдения Т. Shibayama и соавт. [138]. Исследователи обнаружили персистенцию вируса в течение 1–7 лет у всех 17 больных, инфицированных ТТВ. А. Matsumoto и соавт. выделили ДНК ТТВ у 33% обследованных (по банку сывороток) спустя 22 года [63]. J. S. Lefrere и соавт. проследили персистенцию ТТВ после гемотрансфузий в среднем в течение 3,1 года в 27,7% случаев из 173 [169]. Подтверждают второй вариант данные клинико-лабораторных и морфологических изменений в печени при моноинфицировании ТТВ. Вероятно, можно говорить об условной патогенности вируса ТТ.

И, наконец, в последние годы рядом исследований показано, что ТТВ может служить эндогенным маркером иммунного статуса человека [170–174]. Дальнейшие исследования в этом направлении могут быть чрезвычайно полезны для практического здравоохранения.

Литература / References

- Nishizawa T., Okamoto H., Konishi K., Yoshizawa H., Miyakawa Y., Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;241(1):92–7. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7765
- Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;331:1–20. DOI: 10.1007/978-3-540-70972-5_1
- Wei Y., Chen M., Yang X., Zhang L., Rao L., Yuan F., et al. Molecular characterization of human Torque Teno virus. *Biomed Rep.* 2015;3(6):821–6. DOI: 10.3892/br.2015.508
- Mankotia D.S., Irshad M. Cloning and expression of N22 region of Torque Teno virus (TTV) genome and use of peptide in developing immunoassay for TTV antibodies. *Virology.* 2014;11(1):96–103. DOI: 10.1186/1743-422X-11-96
- Focosi D., Antonelli G., Pistello M., Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(7):589–93. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.04.007
- Biagini P. Classification of TTV and related viruses (anelloviruses). *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;331:21–33. DOI: 10.1007/978-3-540-70972-5_2
- Spandole S., Cimponeriu D., Berca L.M., Mihăescu G. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Arch Virol.* 2015;160(4):893–908. DOI: 10.1007/s00705-015-2363-9
- Bostan N., Amen N.E., Bokhari H. Current and Future Prospects of Torque Teno Virus. *J Vaccines Vaccin.* 2013;S1:004. DOI: 10.4172/2157-7560.S1-004
- Чередниченко Т.В., Филипова Е.А. ТТ-вирусная инфекция. *Детские инфекции.* 2008;3:43–48. [Cherednichenko T.V., Filipova E.A. TT-viral infection. *Infant Infections.* 2008;3:43–48 (In Russ.)].
- Mushahwar I.K., Erker J.C., Muerhoff A.S., Leary T.P., Simons J.N., Birkenmeyer L.G., et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(6):3177–82. DOI: 10.1073/pnas.96.6.3177
- Jarkasi N.S., Sekawi Z., Yoke Kqueen C., Othman Z. A Review on the Global Widespread of TTV Infection Among Humans Population. *PJSRR.* 2018;4(1):10–24.
- Rezahosseini O., Drabe C.H., Sorensen S.S., Rasmussen A., Perch M., Ostrowski S.R., et al. Torque-Teno virus viral load as a potential endogenous marker of immune function in solid organ transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2019;33:137–44. DOI: 10.1016/j.trre.2019.03.004
- Kakkola L., Bondén H., Hedman L., Kivi N., Moisala S., Julin J., et al. Expression of all six human Torque teno virus (TTV) proteins in bacteria and in insect cells, and analysis of their IgG responses. *Virology.* 2008;382:182–9. DOI: 10.1099/0022-1317-83-5-979
- Чернобровкина Т.Я., Литвинова О.С., Янковская Я.Д. ТТВ-инфекция: клинико-эпидемиологические и диагностические аспекты. *Архив внутренней медицины.* 2016;6(2):28–33. [Chernobrovkina T.Ya., Litvinova O.S., Yankovskaya Ya.D. TTV infection: clinical, epidemiological and diagnostic aspects. *Archive of Internal Medicine.* 2016;6(2):28–33. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-28-33.
- de Oliveira J.C., Nasser T.F., Oda J.M., Aoki M.N., Carneiro J.L., Barbosa D.S., et al. Detection of TTV in peripheral blood cells from patients with altered ALT and AST levels. *New Microbiol.* 2008;31(2):195–201.
- Базыкина Е.А., Туркутоков В.Б., Троценко О.Е., Котова В.О., Балахонцева Л.А., Бутакова Л.В. и др. Распространенность и молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В у ВИЧ-позитивных лиц в Дальневосточном регионе. *Инфекция и иммунитет.* 2019;9(1):183–92. [Bazykina E.A., Turkutyukov V.B., Trotsenko O.E., Kotova V.O., Balakhontseva L.A., Butakova L.V. et al. Prevalence and molecular genetic properties of hepatitis B virus in HIV-positive individuals in the Far East. *Infection and Immunity.* 2019;9(1):183–92. (In Russ.)]. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-183-192.
- Rocchi J., Ricci V., Albani M., Lanini L., Andreoli E., Macera L., et al. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology.* 2009;394(2):235–42. DOI: 10.1016/j.virol.2009.08.036
- Gallian P., Berland Y., Olmer M., Raccach D., de Micco P., Biagini P., et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2538–42. DOI: 10.1128/JCM.37.8.2538-2542.1999
- Gallian P., Biagini P., Zhong S., Touinssi M., Yeo W., Cantaloube J.F., et al. TT virus: a study of molecular epidemiology and transmission of genotypes 1,2 and 3. *J Clin Virol.* 2000;17:43–9.
- Alzahrani A.J., Dela Cruz D.M., Obeid O.E., Bukhari H.A., Al-Qahtani A.A., Al-Ahdal M.N. Molecular detection of hepatitis B, hepatitis C, and torque teno viruses in drug users in Saudi Arabia. *J Med Virol.* 2009;81(8):1343–7. DOI: 10.1002/jmv.21487
- Dencs A., Hettmann A., Szomor K.N., Takács M. Prevalence and genotyping of group 3 torque teno viruses detected in health care workers in Hungary. *Virus Genes.* 2009;39(1):39–45. DOI: 10.1007/s11262-009-0369-7
- El-Taher S.M., Fouad N.A., Fouad M.A., Mahedy A.W., Elnazi A.K. Transfusion-transmitted virus infection in hemodialysis patients in Arar, Saudi Arabia: Prevalence, predictors and genotyping. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26:1215–22. DOI: 10.4103/1319-2442
- Al-Qahtani A.A., Alabsi E.S., AbuOdeh R., Thalib L., El Zowalaty M.E., Nasrallah G.K. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. *Virol J.* 2016;13(1):208–13. DOI: 10.1186/s12985-016-0664-6

24. Najafimemar Z., Tabarraei A., Talei G., Moradi A. Prevalence and Genotyping of Torque Teno Virus in HBV/HIV and Chronic HBV Patients in Iran. *Iran Biomed J.* 2018;22(2):328–44. DOI: 10.29252/ibj/22.5.338
25. Spandole-Dinu S., Cimponeriu D.G., Crăciun A.M., Radu I., Nica S., Toma M., et al. Prevalence of human anelloviruses in Romanian healthy subjects and patients with common pathologies. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):334–43. DOI: 10.1186/s12879-018-3248-9
26. Cancela F., Ramos N., Mirazo S., Mainardi V., Geron S., Arbiza J. Detection and molecular characterization of Torque Teno Virus (TTV) in Uruguay. *Infect Genet Evol.* 2016;44:501–6. DOI: 10.1016/j.meegid.2016.08.007
27. Kim H.S., Kim J.S., Park M.J., Song W., Kang H.J., Lee K.M. Distribution of TT virus genotypes and genogroups in 69 healthy and 59 hepatitis B virus infected Korean individuals. *Korean J Lab Med.* 2007;27(4):257–64. DOI: 10.3343/kjlm.2007.27.4.257
28. Qiu J., Kakkola L., Cheng F., Ye C., Söderlund-Venemo M., Hedman K., et al. Human circovirus TT virus genotype 6 expresses six proteins following transfection of a full-length clone. *J Virol.* 2005;79(10):6505–10. DOI: 10.1128/JVI.79.10.6505-6510.2005
29. Maggi F., Focosi D., Albani M., Lanini L., Vatteroni M.L., Petrini M., et al. Role of hematopoietic cells in the maintenance of chronic human Torquetenovirus plasma viremia. *J Virol.* 2010;84(13):6891–3. DOI: 10.1128/JVI.00273-10
30. Kosulin K., Kernbichler S., Pichler H., Lawitschka A., Geyeregger R., Witt V., et al. Post-transplant Replication of Torque Teno Virus in Granulocytes. *Front Microbiol.* 2018;9:2956. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02956
31. Osioy C., Sauder C. Detection of TT virus in human hair and skin. *Hepatol Res.* 2000;16(2):155–62. DOI: 10.1016/S1386-6346(99)00046-7
32. Pirouzi A., Bahmani M., Feizabadi M.M., Afkari R. Molecular characterization of Torque teno virus and SEN virus co-infection with HIV in patients from Southern Iran. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(3):275–9. DOI: 10.1590/0037-8682-0073-2014
33. Tyschik E.A., Rasskazova A.S., Degtyareva A.V., Rebrikov D.V., Sukhikh G.T. Torque teno virus dynamics during the first year of life. *Virol J.* 2018;15(1):96–9. DOI: 10.1186/s12985-018-1007-6
34. Wohlfarth P., Leiner M., Schoergenhofer C., Hopfinger G., Goerzer I., Puchhammer-Stoeckl E., et al. Torquetenovirus Dynamics and Immune Marker Properties in Patients Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Prospective Longitudinal Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:194–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.09.020
35. Comar M., Ansaldo F., Morandi L., Dal Molin G., Foschini P.M., Crocè S.L., et al. In situ polymerase chain reaction detection of transfusion-transmitted virus in liver biopsy. *J Viral Hepat.* 2002;9(2):123–7. DOI: 10.1046/j.1365-2893.2002.00346.x
36. Macera L., Spezia P.G., Medici C., Rofi E., Del Re M., Focosi D., et al. Comparative evaluation of molecular methods for the quantitative measure of torquetenovirus viremia, the new surrogate marker of immune competence. *J Med Virol.* 2019;1–8. DOI: 10.1002/jmv.25488
37. Kenar Koochi A., Ravanshad M., Rasouli M., Falahi S., Baghban A. Phylogenetic Analysis of Torque Teno Virus in Hepatitis C Virus Infected Patients in Shiraz. *Hepat Mon.* 2012;12(7):437–41. DOI: 10.5812/hepatmon.6133
38. Ott C., Duret L., Chemin I., Trépo C., Mandrand B., Komurian-Pradel F. Use of a TT virus ORF1 recombinant protein to detect anti-TT virus antibodies in human sera. *J Gen Virol.* 2000;81:2949–58. DOI: 10.1099/0022-1317-81-12-2949
39. Tsuda F., Takahashi M., Nishizawa T., Akahane Y., Konishi K., Yoshizawa H., et al. IgM-class antibodies to TT virus (TTV) in patients with acute TTV infection. *Hepatol Res.* 2001;19(1):1–11. DOI: 10.1016/S1386-6346(00)00086-3
40. Maggi F., Bendinelli M. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;331:65–90. DOI: 10.1007/978-3-540-70972-5_5
41. Mankotia D.S., Irshad M. Development of an Immunoassay for Detection of Torque Teno Virus (TTV) Antibodies Using the N22 Expression Product from TTV Genotype 2. *Intervirology.* 2017;60(5):207–16. DOI: 10.1159/000487481
42. Tsuda F., Okamoto H., Ukita M., Tanaka T., Akahane Y., Konishi K., et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with post-transfusion non-A to G hepatitis in Japan. *J Virol Methods.* 1999;77:199–206. DOI: 10.1016/S0166-0934(98)00154-2
43. Chen T., Väisänen E., Mattila P.S., Hedman K., Söderlund-Venemo M. Antigenic diversity and seroprevalences of Torque teno viruses in children and adults by ORF2-based immunoassays. *J Gen Virol.* 2013;94(Pt_2):409–17. DOI: 10.1099/vir.0.046862-0
44. Prescott L.E., Mae Donald D.M., Davidson F. Sequence diversity of TT virus in geographically dispersed human population. *J Gen Virol.* 1999;80:1751–8. DOI: 10.1099/0022-1317-80-7-1751
45. Vasilyev E.V., Trofimov D.Y., Tonevitsky A.G., Ilin-sky V.V., Korostin D.O., Rebrikov D.V. Torque Teno Virus (TTV) distribution in healthy Russian population. *Virol J.* 2009;6(1):134–7. DOI: 10.1186/1743-422X-6-134
46. Tri Rinonce H., Yano Y., Utsumi T., Heriyanto D.S., Anggorowati N., Widasari D.I., et al. Prevalence and genotypic distribution of GB virus C and torque Teno virus among patients undergoing hemodialysis. *Mol Med Rep.* 2017;15(5):2843–52. DOI: 10.3892/mmr.2017.6281
47. Морозов И.А., Зверкова Е.А., Кюрегян К.К., Карлсен А.А., Исаева О.В., Ильченко Л.Ю. и др. Вирусы рода *Anelloviridae* при хронической патологии печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;7(119):4–11. [Morozov I.A., Zverkova E.A., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Ilchenko L.Yu. et al. *Anelloviridae* viruses in chronic liver pathology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2015;7(119):4–11. (In Russ.)].
48. Осипкина О.В., Воронаев Е.В., Мишура В.М., Зятков А.А., Терешков Д.В., Переволотская Т.В. и др. Torquetenovirus: распространенность и особенности ПЦР-диагностики. Проблемы здоровья и экологии. 2018;3(57):85–90. [Osipkina O.V., Voropaev E.V., Mitsyura V.M., Zyatkov A.A., Tereshkov D.V., Perevolotskaya T.V. et al. Torquetenovirus: prevalence and PCR diagnostics. Health and Ecology. 2018;3(57):85–90. (In Russ.)].
49. Abraham P., John G.T., Raghuraman S., Radhakrishnan S., Thomas P.P., Jacob C.K., et al. GB virus C/hepatitis G virus and TT virus infections among high risk renal transplant recipients in India. *J Clin Virol.* 2003;28(1):59–69. DOI: 10.1016/S1386-6532(02)00239-1
50. Tyschik E.A., Shcherbakova S.M., Ibragimov R.R., Rebrikov D.V. Transplacental transmission of torque Teno virus. *Virol J.* 2017;14(1):92. DOI: 10.1186/s12985-017-0762-0
51. 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 Paediatr.* 2008;97(12):1686–90. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00962.x
52. McElvaniaTeKippe E., Wylie K.M., Deych E., Sodergren E., Weinstock G., Storch G.A. Increased prevalence of anellovirus in pediatric patients with fever. *PLoS One.* 2012;7(11):e50937. DOI: 10.1371/journal.pone.0050937
53. Vecchia A.D., Kluge M., dos Santos da Silva J.V., Comerlato J., Rodrigues M.T., Fleck J.D., et al. Presence of Torque teno virus (TTV) in tap water in public schools from Southern Brazil. *Food Environ Virol.* 2013;5(1):41–5. DOI: 10.1007/s12560-012-9096-7
54. Charest A.J., Plummer J.D., Long S.C., Carducci A., Verani M., Sidhu J.P. Global occurrence of Torque teno virus in water systems. *J Water Health.* 2015;13(3):777–89. DOI: 10.2166/wh.2015.254

55. Chikasue K., Kimura M., Ikeda K., Ohnishi T., Kawani-shi S., Iio T., et al. Detection of Torque teno virus DNA in exhaled breath by polymerase chain reaction. *Acta Med Okayama*. 2012;66:387–97. DOI: 10.18926/AMO/48963
56. Haloschan M., Bettesch R., Görzer I., Weseslindtner L., Kundi M., Puchhammer-Stöckl E. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *Age (Dordr)*. 2014;36(5):9716. DOI: 10.1007/s11357-014-9716-2
57. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Поляков А.Н., Попова О.Е. TTV — новый вирус, ассоциированный с посттрансфузионным гепатитом. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 1999;9(3):36–40. [Mikhaylov M.I., Kuregyan K.K., Isaeva O. V., Polyakov A.N., Popova O. Ye. TTV — a new virus, associated with posttransfusion hepatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 1999;9(3):36–40 (In Russ.)].
58. Ukita M., Okamoto H., Kato N., Miyakawa Y., Ma-yumi M. Excretion into bile of a novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A-G hepatitis. *J Infect Dis*. 1999;179(5):1245–8. DOI: 10.1086/314716
59. Шарафанова Т.И., Ильченко Л.Ю., Серова Т.И., Шепелева С.Д., Ткачев В.Д., Решетняк В.И. Морфологические изменения в ткани печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. *Российский гастроэнтерологический журнал*. 2001;2:158–62. [Shara-fanova T.I., Ilchenko L.Yu., Serova T.I., Shepele-va S.D., Tkachev V.D. Reshetnyak V.I. Morbid morphology of hepatic tissue in TT-viral hepatitis. *Russian Gastroenterological Journal*. 2001;2:158–62. (In Russ.)].
60. Ross R.S., Viazov S., Runde V., Schaefer U.W., Roggendorf M. Detection of TT virus DNA in specimens other than blood. *J Clin Virol*. 1999;13(3):181–4. DOI: 10.1016/S1386-6532(99)00015-3
61. Luo K.X., Liang W., He H., Yang S., Wang Y., Xiao H., et al. Experimental infection of nonenveloped DNA virus (TTV) in Rhesus monkey. *J Med Virol*. 2000;61(1):159–64. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200005)61:1<159:aid-jmv26>3.0.co;2-h
62. Tawara A., Akahane Y., Takahishi M., Nishizawa T., Ishikawa T., Okamoto H. Transmission of human TT virus of genotype 1a to chimpanzees with fecal supernatant or serum from patients with acute TT infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;278(2):470–6. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3825
63. Matsumoto A., Yeo A.E., Shih J.W., Tanaka E., Kiyosawa K., Alter H.J. Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology*. 1999;30(1):283–8. DOI: 10.1002/hep.510300118
64. Решетняк В.И., Логинов А.С., Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т.И., Ильченко Л.Ю., Шепелева С.Д., и др. HGV- и TTV-инфекции у больных хроническими заболеваниями печени. *Терапевтический архив*. 2000;72:9–13. [Reshetnyak V.I., Loginov A.S., Ilchenko L.Y., Shara-fanova T.I., Ilchenko L.Yu., Shepeleva S.D., Serova T.I. et al. HGV and TTV infections in patients with chronic liver diseases. *Therapeutic Archive*. 2000;72:9–13. (In Russ.)].
65. Moriyama M., Matsumura H., Shimizu T., Shioda A., Kaneko M., Miyazawa K., et al. Histopathologic impact of TT virus infection on the liver of type C chronic hepatitis and liver cirrhosis in Japan. *J Med Virol*. 2001;64(1):74–81. DOI: 10.1002/jmv.1020
66. Okamoto H., Ukita M., Nishizawa T., Kishimoto J., Hoshi Y., Mizuo H., et al. Circular double-stranded forms of TT virus DNA in the liver. *J Virol*. 2000;74(11):5161–70. DOI: 10.1128/jvi.74.11.5161-5167.2000
67. Magu S.K., Kalghatgi A.T., Bhagat M.R. Incidence and clinical implication of TT virus in patients with hepatitis and its frequency in blood donors in India. *Med J Armed Forces India*. 2015;71(4):340–4. DOI: 10.1016/j.mjafi.2015.06.023
68. Mazzola J.C., Saito P.K., Yamakawa R.H., Watanabe M.A., da Silva Junior W.V., Matta A.C., et al. Prevalence of Torque teno virus in healthy donors of Paraná State, southern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(5):336–40. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.07.005
69. Wolff C., Diekmann A., Boomgaarden M., Körner M.M., Kleesiek K. Viremia and excretion of TT virus in immuno-suppressed heart transplant recipients and in immunocompetent individuals. *Transplantation*. 2000;69:351–6. DOI: 10.1097/00007890-200002150-00007
70. Takayama S., Miura T., Matsuo S., Taki M., Sugii S. Prevalence and persistence of a novel DNA TT virus (TTV) infection in Japanese haemophiliacs. *Br J Haematol*. 1999;104(3):626–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01207.x
71. Yokozaki S., Toyoda H., Nakano I., Katano Y., Ebata M., Fukuda Y., et al. Infection with TT virus, a novel transfusion-transmissible DNA virus, in haemophiliacs and in blood products. *Br J Haematol*. 1999;105(4):1114–9. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01452.x
72. Grabarczyk P., Brojer E., Windyga J., Łopaciuk S., Klukowska A., Mikulska M. GBV-C/HGV and TTV infection markers in Polish blood donors and haemophilia patients. *Przegl Epidemiol*. 2006;60:581–8.
73. Ali S., van Pelt J.F., Verslype C., Nevens F., Fevery J., Yap S.H. TT virus infection in acute and chronic liver diseases and in patients regularly receiving blood products in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg*. 2004;67(2):161–5.
74. de Castro Amarante M.F., Kashima S., Covas D.T. TT virus (TTV) genotyping in blood donors and multiple transfused patients in Brazil. *Virus Genes*. 2007;35(3):503–9. DOI: 10.1007/s11262-007-0124-x
75. Hu Y.W., Al-Moslih M.I., Al Ali M.T., Uzicanin S., Perkins H., Yi Q.L., et al. Clinical outcome of frequent exposure to Torque Teno virus (TTV) through blood transfusion in thalassemia patients with or without hepatitis C virus (HCV) infection. *J Med Virol*. 2008;80(2):365–71. DOI: 10.1002/jmv.21070
76. Jalali H., Mahdavi M.R., Zaeeromali N. Torque Teno Virus (TTV) Among β -Thalassemia and Haemodialysis Patients in Mazandaran Province (North of Iran). *Int J Mol Cell Med*. 2017;6:56–60.
77. Rivanera D., Lozzi M.A., Idili C., Lilli D. Prevalence of TT virus infection in Italian dialysis patients. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57(1):97–100. DOI: 10.1016/j.patbio.2008.07.014
78. Irshad M., Mandal K., Singh S., Agarwal S.K. Torque teno virus infection in hemodialysis patients in North India. *Int Urol Nephrol*. 2010;42(4):1077–83. DOI: 10.1007/s11255-009-9648-4
79. Ataei B., Emami Naeini A., Khorvash F., Yazdani M.R., Javadi A.A. Prevalence of transfusion transmitted virus infection in hemodialysis patients and injection drug users compared to healthy blood donors in Isfahan, Iran. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:671927. DOI: 10.1155/2012/671927
80. Massai A., Martins C., Nachtigal G.C., Araújo A.B., Rossetti M.L., Niel C., et al. The high prevalence of Torque teno virus DNA in blood donors and haemodialysis patients in southern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:684–6. DOI: 10.1590/s0074-02762012000500017
81. Takemoto A.Y., Okubo P., Saito P.K., Yamakawa R.H., Watanabe M.A., Verissimo da Silva Junior W., et al. Torque teno virus among dialysis and renal-transplant patients. *Braz J Microbiol*. 2015;46(1):307–11. DOI: 10.1590/S1517-838246120131195
82. Burra P., Masier A., Boldrin C., Calistri A., Andreoli E., Senzolo M., et al. Torque Teno Virus: any pathological role in liver transplanted patients? *Transpl Int*. 2008;21(10):972–9. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00714.x
83. Young J.C., Chehoud C., Bittinger K., Bailey A., Diamond J.M., Cantu E., et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2015;15(1):200–9. DOI: 10.1111/ajt.13031

84. Görzer I., Haloschan M., Jaksch P., Klepetko W., Puchhammer-Stöckl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(3):320–3. DOI: 10.1016/j.healun.2013.12.007
85. Görzer I., Jaksch P., Strassl R., Klepetko W., Puchhammer-Stöckl E. Association between plasma Torque teno virus level and chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(3):366–8. DOI: 10.1016/j.healun.2016.10.011
86. Bèland K., Dore-Nguyen M., Gagné M.J., Patey N., Brassard J., Alvarez F., et al. Torque Teno virus in children who underwent orthotopic liver transplantation: new insights about a common pathogen. *J Infect Dis.* 2014;209(2):247–54. DOI: 10.1093/infdis/jit423
87. Akbari H., Piroozmand A., Dadgostar E., Nikouejad H., Chitsazian Z., Einollahi B., et al. Prevalence of Transfusion Transmitted Virus (TTV) Infection and its Association with Renal Post-transplantation Complications in Iran. *Int J Organ Transplant Med.* 2018;9:126–31.
88. Simmonds P., Davidson F., Lycett C., Prescott L.E., MacDonald D.M., Ellender J., et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet.* 1998;352(9123):191–5. PMID: 9683208 DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03056-6
89. Pisani G., Cristiano K., Wirz M., Bisso G., Beneduce F., Morace G., et al. Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *Br J Haematol.* 1999;106(2):431–5. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01568.x
90. AbuOdeh R., Al-Mawlawi N., Al-Qahtani A.A., Bohol M.F., Al-Ahdal M.N., Hasan H.A., et al. Detection and genotyping of torque teno virus (TTV) in healthy blood donors and patients infected with HBV or HCV in Qatar. *J Med Virol.* 2015;87(7):1184–91. DOI: 10.1002/jmv.24146
91. Charlton M., Adjei P., Poterucha J. TT virus infection in north American blood donors, patients with fulminant hepatic failure and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology.* 1998;28(3):839–42. DOI: 10.1002/hep.510280335
92. Konishi K., Ueyama T. Involvement of TTV, a new infectious factor in post-transfusion hepatitis, non A – non G. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1279–84.
93. Kanda Y., Tanaka Y., Kami M., Saito T., Asai T., Izutsu K., et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. *Blood.* 1999;93:2485–90. DOI: 10.1182/blood.v93.8.2485.408k06.2485_2490
94. Simonetta F., Pradier A., Masouridi-Levrat S., van Delden C., Giostra E., Morard I., et al. Torque Teno-virus load and acute rejection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2017;101(7):e219–21. DOI: 10.1097/TP.0000000000001723
95. Mikhailov M.I., Kyuregyan K.K., Potytyannik O.N. Transfusion Transmitted Virus – the possibility of sexual transmission. *Antivir Ther.* 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 9–13 April 2000, Atlanta, Georgia, USA. Abstracts. 2000; 5 (Suppl 1):1–82.
96. Huang Y.H., Wu J.C., Lin C.C., Sheng W.Y., Lee P.C., Wang Y.J., et al. D. Prevalence and risk factor analysis of TTV infection in prostitutes. *J Med Virol.* 2000;60(4):393–5. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200004)60:4<393::aid-jmv5>3.0.co;2-6
97. Yazici M., Cömert M.R., Mas R., Guney C., Cinar E., Kocar I.H. Transfusion-transmitted virus prevalence in subjects at high risk of sexually transmitted infection in Turkey. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(6):363–7. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2002.00423.x
98. Inami T., Konomi N., Arakawa Y., Abe K. High prevalence of TT virus DNA in human saliva and semen. *J Clin Microbiol.* 2000;38(6):2407–8.
99. Matsubara H., Michitaka K., Horiike N., Kihana T., Yano M., Mori T., et al. Existence of TT virus DNA and TTV-like mini virus DNA in infant cord blood: mother-to-neonatal transmission. *Hepatology.* 2001;21(3):280–7. DOI: 10.1016/S1386-6346(01)00115-2
100. Xin X., Xiaoguang Z., Ninghu Z., Youtong L., Liu-mei X., Boping Z. Mother-to-infant vertical transmission of transfusion transmitted virus in South China. *J Perinat Med.* 2004;32(5):404–6. DOI: 10.1515/JPM.2004.136
101. Schröter M., Polywka S., Zöllner B., Schäfer P., Laufs R., Feucht H.H. Detection of TT virus DNA and GB virus type C/Hepatitis G virus RNA in serum and breast milk: determination of mother-to-child transmission. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):745–7.
102. Gerner P., Oettinger R., Gerner W., Falbrede J., Wirth S. Mother-to-infant transmission of TT virus: prevalence, extent and mechanism of vertical transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1074–7. DOI: 10.1097/00006454-200011000-00009
103. Lin C., Kyono W., Tongson J., Chua P.K., Easa D., Yanagihara R., et al. Fecal excretion of a novel human circovirus, TT virus, in healthy children. *Chin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(6):960–3. DOI: 10.1128/cdli.7.6.960-963.2000
104. Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В., Самохвалов Е.И., Филипова Е.В., Чаплыгина Г.В., Ковалев О.Б., Конев В.А. Современные представления о ТТ-вирусной инфекции у детей. *Детские инфекции.* 2010;9(4):15–8. [Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Samokhvalov E.I., Filipova E.V., Chaplygina G.V., Kovalov O.B., Konev V.A. Current views of TTV infection in children. *Infant Infections.* 2010;9(4):15–8. (In Russ.)]
105. Inaba N., Oshima K., Okajima Y., Nagase T. TTV maternal-infantile infection – a study of the TTV frequency. *Nippon Rinsho.* 1999;57:1406–9.
106. Goto K., Sugiyama K., Ando T., Mizutani F., Terabe K., Tanaka K., et al. Detection rates of TT virus DNA in serum of umbilical cord blood, breast milk and saliva. *Tohoku J Exp Med.* 2000;191(4):203–7. DOI: 10.1620/tjem.191.203
107. Manzin A., Mallus F., Macera L., Maggi F., Blois S. Global impact of Torque teno virus infection in wild and domesticated animals. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9:562–70. DOI: 10.3855/jidc.6912
108. Naoumov N.V., Petrova E.P., Thomas M.G., Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. *Lancet.* 1998;352(9123):195–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04069-0
109. Kanda T., Yokosuka O., Ikeuchi T., Seta T., Kawai S., Imazeki F., et al. The role of TT virus infection in acute viral hepatitis. *Hepatology.* 1999;29(6):1905–8. DOI: 10.1002/hep.510290613
110. Fabris P., Biasin M.R., Infantolino D., Tositti G., Venza E., Floreani A., et al. TTV infection in patients with acute hepatitis of defined aetiology and in acute non-A-E hepatitis. *J Hepatol.* 2000;32(4):661–5. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80229-9
111. Kikuchi K., Miyakawa H., Abe K., Kako M., Katayama K., Fukushi S., et al. Indirect evidence of TTV replication in bone marrow cells, but not in hepatocytes, of a subacute hepatitis/aplastic anemia patient. *J Med Virol.* 2000;61(1):165–70. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200005)61:1<165::aid-jmv27>3.0.co;2-f
112. Rodríguez-Iñigo E., Casqueiro M., Bartolomé J., Ortiz-Movilla N., López-Alcorocho J.M., Herrero M., et al. Detection of TT virus DNA in liver biopsies by in situ hybridization. *Am J Pathol.* 2000;156(4):1227–34. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64993-0
113. Tanaka Y., Mizokami M., Orito E., Ohno T., Nakano T., Kato T., et al. Lack of integrated TT virus (TTV) genomes into cellular DNA in infected human hematopoietic cells. *Leuk Lymphoma.* 2000;38(3-4):411–7. DOI: 10.3109/10428190009087033
114. Mariscal L.F., López-Alcorocho J.M., Rodríguez-Iñigo E., Ortiz-Movilla N., de Lucas S., Bartolomé J., et al. TT virus replicates in stimulated but not in nonstimulated peripheral blood mononuclear cells. *Virology.* 2002;301(1):121–9. DOI: 10.1006/viro.2002.1545

115. Focosi D., Macera L., Boggi U., Nelli L.C., Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol.* 2015;96(Pt 1):115–7. DOI: 10.1099/vir.0.070094-0
116. Ohbayashi H., Tanaka Y., Ohoka S., Chinzei R., Kakinuma S., Goto M., et al. TT virus is shown in the liver by in situ hybridization with a PCR-generated probe from the serum TTV-DNA. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16(4):424–8. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02460.x
117. Kazemi M.J., Yaghobi R., Iravani Saadi M., Gerami-zadeh B., Moayedi J. Association Between TT Virus Infection and Cirrhosis in Liver Transplant Patients. *Hepat Mon.* 2015;15:e28370. DOI: 10.5812/hepatmon.28370
118. Albert E., Solano C., Pascual T., Torres I., Macera L., Focosi D., et al. Dynamics of Torque Teno virus plasma DNAemia in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Clin Virol.* 2017;94:22–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.07.001
119. Deng X., Terunuma H., Handema R., Sakamoto M., Kitamura T., Ito M., et al. Higher prevalence and viral blood of TT virus in saliva than in the corresponding serum: another possible transmission route and replication site of TT virus. *J Med Virol.* 2000;62(4):531–7. DOI: 10.1002/1096-9071(200012)62:4<531::AID-JMV20>3.0.CO;2-C
120. Kincaid R.P., Sullivan C.S. Virus-Encoded micro-RNAs: An Overview and a Look to the Future. *PLO-SPathog.* 2012;8(12):e1003018. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003018
121. Boss I.W., Renne R. Viral miRNAs: tools for immune evasion. *Curr Opin Microbiol.* 2010;13(4):540–5. DOI: 10.1016/j.mib.2010.05.017
122. Cullen B.R. MicroRNAs as mediators of viral evasion of the immune system. *Nat Immunol.* 2013; 14(3):205–10. DOI: 10.1038/ni.2537
123. Kincaid R.P., Burke J.M., Cox J.C., de Villiers E.M., Sullivan C.S. A Human Torque Teno Virus Encodes a MicroRNA That Inhibits Interferon Signaling. *PLO-SPathog.* 2013;9(12):e1003818. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003818
124. Vignolini T., Macera L., Antonelli G., Pistello M., Maggi F., Giannecchini S. Investigation on torquetenovirus (TTV) microRNA transcriptome in vivo. *Virus Res.* 2016;217:18–22. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.03.003
125. Garbuglia A.R., Grasso F., Don M.G., Mochi S., Conti P., De Lutiis M.A., et al. TT virus infection: role of interferons, interleukin-28 and 29, cytokines and antiviral proteins. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20(2):249–58. DOI: 10.1177/039463200702000205
126. Zanotta N., Maximova N., Campisciano G., Del Savio R., Pizzol A., Casalichio G., et al. Up-regulation of the monocyte chemotactic protein-3 in sera from bone marrow transplanted children with torquetenovirus infection. *J Clin Virol.* 2015;63:6–11. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.028
127. García-Álvarez M., Berenguer J., Álvarez E., Guzmán-Fulgencio M., Cosín J., Miralles P., et al. Association of torque teno virus (TTV) and torque teno mini virus (TTMV) with liver disease among patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):289–97. DOI: 10.1007/s10096-012-1744-1
128. Maggi F., Focosi D., Statzu M., Bianco G., Costa C., Macera L., et al. Early Post-Transplant Torquetenovirus Viremia Predicts Cytomegalovirus Reactivations In Solid Organ Transplant Recipients. *Sci Rep.* 2018;8(1):15490. DOI: 10.1038/s41598-018-33909-7
129. Handala L., Descamps V., Morel V., Castelain S., François C., Duverlie G., et al. No correlation between Torque Teno virus viral load and BK virus replication after kidney transplantation. *J Clin Virol.* 2019;116:4–6. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.03.018
130. Осипова Л.А., Макарова Т.Е., Медведева Е.А. Опыт лечения хронического вирусного гепатита, вызванного ТТ-вирусом. *Здравоохранение Дальнего Востока.* 2018;1:41–3. [Osipova L.A., Makarova T.E., Medvedeva E.A. Therapeutic record of chronic TT virus-induced hepatitis. *Healthcare in Far East.* 2018;1:41–3. (In Russ.)]
131. Hayashi K., Fukuda Y., Hayakawa T., Kumada T., Nakano S. TT virus (TTV) infection in patients with acute hepatitis. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1322–5.
132. Tangkijvanich P., Theamboonlers A., Hirsch P., Kul-lavanijaya P., Suwangool P., Poovorawan Y. TT virus infection in chronic liver disease. *Hepatogastroenterol.* 1999;46:1053–8.
133. Kato T., Mizokami M., Orito E., Nakano T., Tanaka Y., Ueda R., et al. High prevalence of TT virus infection in Japanese patients with liver diseases and in blood donors. *J Hepatol.* 1999;31(2):221–7. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80217-7
134. Gerner P. TT virus infection in healthy children and in children with chronic hepatitis B or C. *J Pediatr.* 2000;136(5):606–10. DOI: 10.1067/mpd.2000.105230
135. Das K., Kar P., Gupta R.K., Das B.C. Role of transfusion-transmitted virus in acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure of unknown etiology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(4):406–12. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2003.03308.x
136. Asim M., Singla R., Gupta R.K., Kar P. Clinical & molecular characterization of human TT virus in different liver diseases. *Indian J Med Res.* 2010;131:545–54.
137. Громова Н.И., Гранкова Т.М., Гордейчук И.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Влияние инфицирования вирусом ТТ на течение и эффективность лечения хронических вирусных гепатитов. *Инфекционные болезни.* 2011;9:14–8. [Gromova N.I., Grankova T.M., Gordeichuk I.V., Kyuregyan K.K., Ilchenko L.Yu., Mikhaylov M.I. Effect of TT virus on course and efficacy of chronic viral hepatitis therapy. *Infectious Diseases.* 2011;9:14–8. (In Russ.)]
138. Shibayama T., Igari T., Tsuda F. The prevalence of TTV infection in non-A to G chronic liver disease, especially non-A to G hepatocellular carcinoma, and the clinical significance of TTV infection. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1356–61.
139. Cao K., Mizokami M., Orito E., Ding X., Ge X.M., Huang G.Y., et al. TT virus infection among IDUs in South Western China. *Scand J Infect Dis.* 1999;31(1):21–5. DOI: 10.1080/00365549950161835
140. Giménez-Barcons M., Fors X., Ampurdanés S., Guilera M., Soler M., Soguero C., et al. Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases. *J Hepatol.* 1999;30(6):1028–34. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80256-6
141. Rosa A.S., Araujo O.C., Savassi-Ribas F., Fernandes C.A., Coelho H.S., Niel C., et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection and Torque teno virus infection and their association with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Virus Res.* 2017; 242:166–72. DOI: 10.1016/j.virusres.2017.09.022
142. Hagiwara H., Hayashi N., Mita E., Oshita M., Kobayashi I., Iio S., et al. Influence of transfusion-transmitted virus infection on the clinical features and response to interferon therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 1999;6:463–9.
143. Nishizawa Y., Tanaka E., Orii K., Rokuhara A., Ichijo T., Yoshizawa K., et al. Clinical impact of genotype 1 TT virus infection in patients with chronic hepatitis C and response of TT virus to alpha-interferon. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(11):1292–7. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.2342.x
144. Cleavinger P.J., Persing D.H., Li H., Moore S.B., Charlton M.R., Sievers C., et al. Prevalence of TT virus infection in blood donors with elevated ALT in the absence of known hepatitis markers. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(3):772–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01820.x

145. Piaggio F., Dodi F., Bottino G., Andorno E., Gentile R., Ferrari C., et al. Torque TenoVirus — cause of viral liver disease following liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2009;41(4):1378–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.03.047
146. Abe K., Okano T., Miyasaka A., Sato S., Suzuki K., Sato S., et al. Clinical characteristics of acute non-A to G hepatitis caring TTV DNA. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1285–9.
147. Sakamoto M., Akahane Y. TTV superinfection on acute hepatitis B. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1326–9.
148. Ikeda H., Takasu M., Inoue K., Okamoto H., Miyakawa Y., Mayumi M. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) in patients with acute or chronic liver disease of unknown etiology and in those positive for hepatitis C virus RNA. *J Hepatol.* 1999; 30(2):205–12. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80063-4
149. Watanabe H., Saito T., Kawamata O., Shao L., Aoki M., Terui Y., et al. Clinical implications of TT virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):1776–80. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02177.x
150. Kao J.H., Chen W., Chen P.J., Lai M.Y., Chen D.S. TT virus infection in patients with chronic hepatitis B or C: influence on clinical, histological and virological features. *J Med Virol.* 2000;60(4):387–92. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200004)60:4<387::aid-jmv4>3.0.co;2-z
151. Kristian P., Schreter I., Siegfried L., Jarcuska P., Jarcuska P., Paralicova Z., et al. Impact of TTV and SENV infection in chronic hepatitis B or C on liver histology and therapy outcome. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111:629–34.
152. Alavi S., Sharifi Z., Valeshabad A.K., Nourbakhsh K., Shamsian B.S., Arzantian M.T., et al. Clinical outcomes of Torque teno virus-infected thalassemic patients with and without hepatitis C virus infection. *Korean J Hematol.* 2011;46(2):123–7. DOI: 10.5045/kjh.2011.46.2.123
153. Hasebe C., Kawashima T., Kohgo Y. Histological findings of TTV-positive non-B, non-C chronic hepatitis patients. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1350–5.
154. Hu Z.J., Lang Z.W., Zhou Y.S., Yan H.P., Huang D.Z., Chen W.R., et al. Clinicopathological study on TTV infection in hepatitis of unknown etiology. *World J Gastroenterol.* 2002;8:288–93. DOI: 10.3748/wjg.v8.i2.288
155. Хомерики С.Г., Ильченко Л.Ю., Морозов И.А., Карлович Т.И. Клинико-морфологические особенности поражения печени у больных, инфицированных вирусом гепатита ТТ. Мир вирусных гепатитов. 2006;2:2–8. [Khomeiriki S.G., Ilchenko L.Yu., Morozov I.A., Karlovich T.I. Clinical and morphological aspects of liver damage in TT-viral hepatitis. *World of Viral Hepatitis* 2006;2:2–8. (In Russ.)].
156. Колтунов А.С., Алексеенко С.А., Евсеев А.Н., Колтунов С.С. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита, ассоциированного с TTV-инфекцией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013;3:12–4. [Koltunov A.S., Alekseenko S.A., Evseev A.N., Koltunov S.S. Clinical and morphological description of chronic TTV-associated hepatitis. *Far Eastern Medical Journal* 2013;3:12–4. (In Russ.)].
157. Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Кюрегян К.К., Карлсен А.А., Федюкина Е.С., Федоров И.Г. и др. Первые два случая хронического гепатита, ассоциированного с Torque teno midi virus (TTMDV), genus *Gammatorquevirus*. Архив внутренней медицины. 2017;1(33):71–7. [Morozov I.A., Ilchenko L.Yu., Kyuregyan K.K., Karlsen A.A., Fedyukina E.S., Fedorov I.G. et al. First two reports of chronic hepatitis associated with torque teno midi virus (TTMDV), genus *Gammatorquevirus*. *Archive of Internal Medicine* 2017;1(33):71–7. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-71-77.
158. Tokita H., Murai S., Kamitsukasa H. Influence of TT virus on the histopathological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Research.* 2001;19(3):197–211. DOI: 10.1016/S1386-6346(00)00124-8
159. Arakawa Y., Shioda A., Moriyama M. Incidence of TT virus infection in patients with non-A to G liver disease. *Nihon Rinsho.* 1999;57:1290–4.
160. Wang J.T., Lee C.Z., Kao J.H., Sheu J.C., Wang T.H., Chen D.S. Incidence and clinical presentation of posttransfusion TT virus infection in prospectively followed transfusion recipients: emphasis on its relevance to hepatitis. *Transfusion.* 2000;40(5):596–601. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2000.40050596.x
161. De Vlaminc I., Khush K.K., Strehl C., Kohli B., Luitkart H., Neff N.F., et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell.* 2013;155(5):1178–87. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.034
162. Solis M., Velay A., Gantner P., Bausson J., Filipputti A., Freitag R., et al. Torquetenovirus viremia for early prediction of graft rejection after kidney transplantation. *J Infect.* 2019;79:56–60. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.05.010
163. Giacomini R., Maggi F., Macera L., Pistello M., Provinciali M., Giannecchini S., et al. Torquetenovirus (TTV) load is associated with mortality in Italian elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2018;112(2):103–11. DOI: 10.1016/j.exger.2018.09.003
164. Kaczorowska J., van der Hoek L. Human Anelloviruses: diverse, omnipresent and commensal members of the virome. *FEMS Microbiol Rev.* 2020;44(3):305–13. DOI: 10.1093/femsre/fuaa007
165. Focosi D., Macera L., Pistello M., Maggi F. Torque Teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014;210(4):667–8. DOI: 10.1093/infdis/jiu209
166. Schiemann M., Puchhammer-Stöckl E., Eskandary F., Kohlbeck P., Rasoul-Rockenschau S., Heilos A., et al. Torque Teno Virus Load — Inverse Association with Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(2):360–7. DOI: 10.1097/TP.0000000000001455
167. Ruiz P., Martínez-Picola M., Santana M., Muñoz J., Pérez-Del-Pulgar S., Koutsoudakis G., et al. Torque Teno Virus is associated with the state of immune suppression early after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2019;25(2):302–10. DOI: 10.1002/lt.25374
168. Kulifaj D., Durgueil-Larivière B., Meynier F., Munteanu E., Pichon N., Dubé M., et al. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune monitoring. *J Clin Virol.* 2018;105:118–27. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.06.010
169. Lefrere J.S., Rendot-Thoraval F., Lefrere F., Kanfer A., Mariotti M., Lerable J., et al. Natural history of the TT virus infection through flow up of TTV DNA positive multiple-transfused patients. *Blood.* 2000;95(1):347–51. DOI: 10.1182/blood.v95.1.347.001k42_347_351
170. Strassl R., Schiemann M., Doberer K., Görzer I., Puchhammer-Stöckl E., Eskandary F., Kikic Ž., et al. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. *J Infect Dis.* 2018;218(8):1191–9. DOI: 10.1093/infdis/jiy306
171. Schmitz J., Kobbe G., Kondakci M., Schuler E., Magorsch M., Adams O. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26(4):643–50. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.11.002
172. Frye B.C., Bierbaum S., Falcone V., Köhler T.C., Gasplmayr M., Hettich I., et al. Kinetics of Torque Teno Virus-DNA Plasma Load Predict Rejection in Lung Transplant Recipients. *Transplantation.* 2019;103(4):815–22. DOI: 10.1097/TP.0000000000002436
173. Doberer K., Schiemann M., Strassl R., Haupenthal F., Dermuth F., Görzer I., et al. Torque teno virus for risk stratification of graft rejection and infection in kidney transplant recipients-A prospective observational trial. *Am J Transplant.* 2020. DOI: 10.1111/ajt.15810
174. Fernández-Ruiz M. Torque Teno virus load as a surrogate marker for the net state of immunosuppression: the beneficial side of the virome. *Am J Transplant.* 2020. DOI: 10.1111/ajt.15872.

Сведения об авторах

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Деlegationская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Карлович Татьяна Игоревна — кандидат медицинских наук, врач поликлиники Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации.
Контактная информация: tatiana-karlovich@yandex.ru;
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3510-1912>

Бурмистров Александр Игоревич — студент 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aibur3619@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Delegationская, д. 20, стр. 1.

Чекмазов Игорь Александрович — доктор медицинских наук, первый заместитель главного врача Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации.
Контактная информация: ichekmazov@mail.ru; Hia@cchp.ru;
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1768-4843>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Delegationская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Решетняк Василий Иванович* — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Delegationская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3614-5052>

Information about the authors

Igor V. Maev — Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegationская str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Tatiana I. Karlovich — Cand. Sci. (Med.), Physician, Outpatient Clinic, Central Clinical Hospital with Outpatient Care of the Russian President Administration.
Contact information: tatiana-karlovich@yandex.ru;
121359, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15.
ORCID 0000-0003-3510-1912.

Alexander I. Burmistrov — Graduate Student (5th year), Faculty of Medicine, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: aibur3619@gmail.com;
127473, Moscow, Delegationская str., 20, bld. 1.

Igor A. Chekmazov — Dr. Sci. (Med.), First Deputy Chief Physician, Central Clinical Hospital with Outpatient Care of the Russian President Administration.
Contact information: ichekmazov@mail.ru; Hia@cchp.ru;
121359, Moscow, Marshala Timoshenko str., 15.
ORCID 0000-0003-1768-4843.

Dmitriy N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegationская str., 20, bld. 1.
ORCID 0000-0002-4007-7112.

***Vasiliy I. Reshetnyak** — Prof., Dr. Sci. (Med.), Prof. Chair of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegationская str., 20, bld. 1.
ORCID 0000-0003-3614-5052

Поступила: 05.05.2020 Принята: 29.06.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 05.05.2020 Accepted: 29.06.2020 Published: 30.08.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author