

**ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ
АНТИГЕННЫХ ЭПИТОПОВ РОССИЙСКИХ РОТАВИРУСОВ В
СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ С ВАКЦИННЫМИ ШТАММАМИ**

Сашина Т. А. ¹,

Морозова О. В. ¹,

Великжанина Е. И. ¹,

Епифанова Н. В. ¹,

Новикова Н. А. ¹

¹ ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Федеральной
службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия
человека.

**PHYLOGENETIC CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF THE
ANTIGENIC EPITOPES OF RUSSIAN ROTAVIRUSES IN A
COMPARATIVE ASPECT WITH VACCINE STRAINS**

Sashina T. A. ^a,

Morozova O. V. ^a,

Velikzhanina E. I. ^a,

Epifanova N. V. ^a,

Novikova N. A. ^a

^a FBSI «Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Резюме

Накопление мутаций в аминокислотной последовательности иммунологически значимых регионов белков наружного капсида у локально циркулирующих ротавирусов может привести к снижению эффективности защиты, сформированной вакциной.

Цель работы — сравнительный анализ российских ротавирусов и штаммов индийской пентавалентной вакцины, одобренной для применения в РФ в 2020 году.

Методы. Использовали 38 ротавирус-положительных образцов от детей с острой кишечной инфекцией, выявленных в 2022—2023 гг. Фрагменты кДНК гена VP7 длиной 877 п.н. секвенировали по двум цепям на приборе Нанофор 05. Филогенетический анализ проводили в пакете программ BEAST. В итоговую выборку вошла 161 последовательность гена VP7 изолятов РВА из трех городов России (Нижний Новгород, Москва, Новосибирск), других стран и штаммов вакцин.

Результаты. Установлена принадлежность российских ротавирусов к 13-ти линиям и/или сублиниям (G1-I-A, G1-II-C, G2-IVa-1, G2-IV-3, G3-I, G3-3-a, G3-3-e, G4-I-c, G6-I, G8-IV, G9-III-d, G9-VI-e, G12-III). Вакцинные штаммы (D, WI79-9, A41CB052A, DS-1, SC2-9, P, WI78-8, ST3, BrB-9, WI79-4, AU-32, 116E) в каждом случае группировались обособленно (G1-III, G1-II-A, G2-I, G2-II, G3-3-d, G4-I-a, G6-IV, G9-I, G9-II). Сравнительный анализ в области антигенных эпитопов, к которым формируются нейтрализующие антитела, показал от 3 до 6 аминокислотных различий между российскими и гомотипичными им вакцинными штаммами. Наибольшее количество отмечено у изолятов сублиний G1-I-A, G2-IVa-1 и линии G3-I. В области Т-клеточных эпитопов обнаружено от 1 до 4 замен. Наибольшее число различий имели ротавирусы линии G3-I и сублинии G4-I-c.

Выводы. Для широко распространенного на территории России варианта генотипа G3P[8] линии G3-I выявлено 6 замен в нейтрализующих и

4 замены в Т-клеточных эпитопах в сравнении с гомотипичными вакцинными штаммами. Результаты работы имеют значение для понимания потенциального воздействия вакцин на антигенную структуру популяции ротавирусов в России.

Ключевые слова: ротавирусы, антигенные эпитопы, замены, ротавирусные вакцины, филогенетический анализ, линии, сублинии.

Abstract

Accumulation of mutations in the amino acid sequence of immunologically significant regions of the outer capsid proteins in locally circulating rotaviruses may reduce the effectiveness of vaccine-generated protection.

The aim of the work was to comparatively analyze Russian rotaviruses and strains of the Indian pentavalent vaccine approved for use in the Russian Federation in 2020.

Methods. There were used 38 rotavirus-positive samples derived from children with acute intestinal infection identified in 2022-2023. cDNA fragments of the VP7 gene 877 bp long were sequenced by two strands using Nanofor 05 device. Phylogenetic analysis was performed using BEAST software package. The final sample included 161 VP7 gene sequences of RVA isolates from three Russian cities (Nizhny Novgorod, Moscow, Novosibirsk), other countries, and vaccine strains.

Results. Based on the results of phylogenetic analysis, Russian rotaviruses were found to belong to 13 lineages and/or sublineages (G1-I-A, G1-II-C, G2-IVa-1, G2-IV-3, G3-I, G3-3-a, G3-3-e, G4-I-c, G6-I, G8-IV, G9-III-d, G9-VI-e, G12-III). Vaccine strains (D, WI79-9, A41CB052A, DS-1, SC2-9, P, WI78-8, ST3, BrB-9, WI79-4, AU-32, 116E) were grouped separately in each case (G1-III, G1-II-A, G2-I, G2-II, G3-3-d, G4-I-a, G6-IV, G9-I, G9-II). Comparative analysis in the regions of antigenic epitopes targeted by neutralizing antibodies showed 3 to 6 amino acid differences between Russian and homotypic vaccine strains. The highest number was observed in isolates of sublineages G1-I-A, G2-IVa-1 and lineage G3-I. In the regions of T-cell epitopes, 1 to 4 substitutions were found. The greatest number of differences had rotaviruses of the G3-I lineage and the G4-I-c sublineage.

Conclusions. For the G3P[8] variant of the G3-I lineage, which is widespread in Russia, 6 substitutions in neutralizing epitopes and 4 substitutions in T-cell epitopes were found in comparison with homotypic vaccine strains. The study results are important for understanding a potential impact of vaccines on the antigenic structure of the rotavirus population in Russia.

Keywords: rotaviruses, antigenic epitopes, substitutions, rotavirus vaccines, phylogenetic analysis, lineages, sublineages.

1 Введение

Ротавирусы А (РВА, вид *Rotavirus A*, род *Rotavirus*, сем. *Sedoreoviridae*) вызывают острый гастроэнтерит у детей младше 5 лет и являются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. По оценкам, в 2016 году, после начала применения вакцин, они послужили причиной 258 миллионов случаев гастроэнтерита, 1 537 000 госпитализаций и 128 500 смертей среди детей до 5 лет, при этом 104 733 из них – в Центральной Африке [65]. В России ротавирусы ежегодно вызывают зимне-весенний подъем заболеваемости острым гастроэнтеритом. В 2023 году ротавирусная инфекция (РВИ) составила почти половину случаев острой кишечной инфекции (ОКИ) установленной этиологии (44,62 %), при этом показатель заболеваемости РВИ составил 59,6 на 100 тыс. населения и оставался несколько ниже среднемноголетнего уровня (74,95) [3], что отражает мировую тенденцию, связанную с ограничениями во время пандемии Covid-19 [17].

Вирионы ротавирусов представляют собой безоболочечные трехслойные частицы размером около 100 нм. Геном состоит из 11 сегментов днРНК и окружен белком сердцевины VP2, который в свою очередь заключен во внутренний капсид из белка VP6. Наружный слой формируют белки VP4 и VP7 [30]. Гены, кодирующие белки наружного капсида, лежат в основе бинарной классификации ротавирусов с использованием G- и P-генотипов. Обнаружено более 70 комбинаций генотипов, однако в мире чаще всего встречаются G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8] [10].

Учитывая широкую распространенность и актуальность РВИ в мире, специалисты ВОЗ рекомендовали для глобального применения четыре живые ротавирусные вакцины. Более 110 стран ввели их в национальные программы иммунизации. С 2006 года широко используются моновалентная вакцина (RV1, Бельгия), содержащая штамм генотипа G1P[8], выделенный от ребенка, и пентавалентная вакцина (RV5, США), в состав которой входят реассортантные штаммы, полученные от вирусов человека и крупного

30 рогатого скота и имеющие генотипы G1, G2, G3, G4 и P[8] (Таблица 1.).
31 Несколько позднее, в 2018 году, были одобрены для применения ещё две
32 вакцины, разработанные в Индии: моновалентная и пентавалентная.
33 Моновалентная вакцина основана на природном реассортантном штамме 116E
34 генотипа G9P[11], выделенном от новорожденных с бессимптомной
35 инфекцией. Пентавалентная вакцина содержит реассортанты, полученные от
36 ротавируса крупного рогатого скота и ротавирусов человека с генотипами G1,
37 G2, G3, G4 и G9 [18].

38 К 2019 году, применение вакцин позволило существенно снизить
39 заболеваемость и смертность от ротавирусной инфекции в мире [16, 35]. По
40 оценкам, вакцинация способствовала сокращению числа смертей на 36 % [15].
41 Ежегодно они помогают предотвратить около 751 609 госпитализаций [35]. На
42 территории России с 2012 года и 2020 года, соответственно, разрешены для
43 применения две пентавалентные вакцины. Однако охват вакцинацией
44 детского населения в целом по стране в 2022 и 2023 годах оставался крайне
45 низким (7,15 % и 12,07 %, соответственно), и не оказывал влияние на
46 проявления эпидемического процесса РВИ [3].

47 Ротавирусы характеризуются большим генетическим и антигенным
48 разнообразием. Они реализуют молекулярные механизмы генерации новых
49 вариантов, что позволяет им уходить от иммунного ответа хозяина, как
50 естественного, так и сформированного вакциной. Эти механизмы включают
51 быстрое возникновение новых вариантов посредством реассортации и
52 заимствования генов от ротавирусов животных (антигенный шифт), и
53 постепенное накопление точечных мутаций в иммунологически важных
54 областях (антигенный дрейф) [30]. Основными белками, которые
55 распознаются нейтрализующими антителами и вирус-специфическими Т-
56 лимфоцитами, считаются компоненты наружного капсида VP4 и VP7 [67, 72].
57 Различия между локально циркулирующим ротавирусом и вакцинными
58 штаммами в антигенных эпитопах на поверхности этих белков могут влиять

59 на эффективность действия вакцин. Триммер VP7 на два антигенных эпитопа
60 для нейтрализующих антител: 7-1 и 7-2. Эпитоп 7-1 охватывает область на
61 границе двух субъединиц и поэтому разделен на участки 7-1a и 7-1b [9]. В N-
62 концевом участке белка VP7 обнаружены две области, распознаваемые T-
63 клетками [36, 68].

64 В предыдущих исследованиях были охарактеризованы различия
65 российских РВА и компонентов одной пентавалентной (RV5, США) и двух
66 моновалентных вакцин (Бельгия, Индия) в иммунологически значимых
67 областях белков ротавируса [2, 48, 49]. Настоящая работа является
68 продолжением этих исследований и посвящена сравнительному анализу гена
69 и белка VP7 российских штаммов и компонентов пентавалентной вакцины
70 (Индия), одобренной для применения в России в 2020 году.

71 2 Материалы и методы

72 В работе использовали 38 ротавирус-положительных образцов фекалий детей,
73 госпитализированных в инфекционный стационар Нижнего Новгорода с
74 диагнозом ОКИ в период с июля 2022 года по июнь 2023 года. Для них
75 амплифицировали фрагменты кДНК гена VP7 длиной 877 п.н. по методике,
76 опубликованной ранее [59]. Полученные фрагменты очищали с помощью
77 коммерческого набора для выделения ДНК из геля (ООО «Фрактал Био»,
78 Россия) и секвенировали на приборе Нанофор 05 (ООО «Синтол», Россия) по
79 двум цепям с использованием набора для секвенирования BigDye Terminator
80 v3.1 (Thermo Fisher Scientific, США).

81 Из базы данных GenBank отобрали нуклеотидные последовательности гена
82 VP7 49 ротавирусов, циркулировавших в Нижнем Новгороде в 2016-2022 гг.,
83 и 35 ротавирусов, выделенных в Москве и Новосибирске в 2017-2020 гг. Также
84 в анализ взяли нуклеотидные последовательности РВА из других стран и
85 вакцинных штаммов или тех, что послужили для них основой (Таблица 1).
86 Всего в выборку вошла 161 нуклеотидная последовательность.

87 Нуклеотидные и аминокислотные последовательности гена VP7 выравнивали
88 в программе MEGA X. Процент сходства нуклеотидных последовательностей
89 между штаммами рассчитывали с использованием метода р-дистанций.
90 Филогенетический анализ проводили в BEAUTi 1.8.2 и BEAST 1.8.2.
91 Оптимальную модель замен нуклеотидов для выравнивания подбирали с
92 помощью Байесовского информационного критерия (Bayesian Information
93 Criterion, BIC). Наименьшее значение BIC было рассчитано для модели GTR
94 (General Time-Reversible). Для моделирования скорости эволюции на разных
95 участках последовательности использовали гамма-распределение (+G) и
96 допущение, что некоторая часть сайтов является эволюционно неизменными
97 (+I). Скорость эволюции задавали с помощью логнормальных нестрогих
98 молекулярных часов. Значений эффективного размера выборки (Effective
99 Sample Size, ESS) более 200 позволила достичь Марковская цепь Монте-Карло
100 (Markov chain Monte Carlo, MCMC) длиной 80 миллионов шагов. Для
101 построения и редактирования филогенетического дерева с максимальной
102 надежностью ветвей (Maximum clade credibility, MCC) использовали
103 программы TreeAnnotator 1.8.2. и FigTree 1.4.2. Классификация сублиний
104 внутри G-генотипов на филогенетическом дереве представлена в соответствии
105 с литературой [6, 12, 14, 26, 28, 52, 57, 66]. Для визуализации антигенных
106 сайтов в программе Chimera использовали структурную модель тримера VP7,
107 доступную в PDB под номером 3FMG.

108 **3 Результаты**

109 *1) Филогенетический анализ российских и вакцинных штаммов на основе гена* 110 *VP7*

111 Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидных
112 последовательностей изолятов РВА из России (Нижний Новгород, Москва,
113 Новосибирск) и других стран, а также компонентов вакцин, представлено на
114 рисунке 1. Российские штаммы вошли в состав 13-ти кластеров,
115 соответствующих разным филогенетическим линиям и сублиниям.

116 Двенадцать штаммов генотипа G1, циркулировавшие в Нижнем Новгороде,
 117 Москве и Новоисбирске в 2017-2023 гг., относились к филогенетической
 118 линии G1-II (сублиния C). Один штамм из Нижнего Новгорода 2017 года
 119 вошел в состав линии G1-I (сублиния A). Вакцинные штаммы принадлежали
 120 другим филогенетическим кластерам, соответствующим линии G1-III (WI79-
 121 9, D) и сублинии G1-II-A (A41CB052A). Ротавирусы генотипа G2, взятые в
 122 исследование, были представителями двух сублиний филогенетической линии
 123 G2-IV: a-1 (6 штаммов) и a-3 (20 штаммов). Вакцинные штаммы DS-1 и SC2-9
 124 принадлежали линиям I и II, соответственно.

125 Российские ротавирусы генотипа G3 были наиболее генетически гетерогенны.
 126 Основная часть штаммов (n=19), выявленных в 2017-2023 гг., имели генотип
 127 G3P[8] и были представителями линии G3-I, которая включает широко
 128 представленный в мире DS-1-подобный реассортантный вариант, который в
 129 литературе обозначают как «equine-like» - подобный ротавирусам лошадей
 130 [24]. Циркуляция данных штаммов на территории России ранее уже была
 131 отмечена [4, 5, 50, 60]. Один штамм генотипа G3P[8], выявленный в 2023 году
 132 в Нижнем Новгороде, относился к сублинии G3-3-a. Ранее ротавирусы данной
 133 сублинии были широко представлены в России [5]. Однако, после 2019 года
 134 они не выявлялись. В Италии, напротив, представители данных
 135 филогенетических линий коциркулировали в период 2017-2020 гг. [13].
 136 Небольшая часть штаммов (n=6) относилась к сублинии G3-3-e, которая
 137 включает эволюционно обособленные штаммы генотипа G3P[9], родственные
 138 ротавирусам кошек и собак [60]. Вакцинные штаммы WI78-8 и P относились
 139 к сублинии G3-3-d, в состав которой не вошел ни один из российских
 140 ротавирусов.

141 Ротавирусы генотипа G4P[8] (n=7), как и большинство выявленных в России
 142 ранее, были представителями сублинии G4-I-c. Вакцинные штаммы ST3 и
 143 BrB-9 относились к сублинии G4-I-a. Один штамм генотипа G6P[9]
 144 принадлежал линии G6-I, в то время как вакцинный штамм WI79-4 вошел в

145 состав линии G6-IV. Ротавирусы генотипа G8P[8] (n=13) группировались в
 146 кластер, соответствующий сублинии G8-IV, и были филогенетически близки
 147 реассортантным ротавирусам из Вьетнама, Испании, Таиланда, Японии и
 148 других стран (2013-2017 гг.).

149 Ротавирусы генотипа G9 были генетически гетерогенны и вошли в состав двух
 150 филогенетических линий (III и VI). Основная часть штаммов (n=25) были
 151 представителями сублинии G9-III-d, зафиксированной в России с 2011 года
 152 [1]. Остальные штаммы (n=7) относились к сублинии G9-VI-e, редкой для
 153 территории нашей страны. Увеличение доли штаммов данной линии также
 154 было отмечено в Малайзии, где в целом был показан рост вклада ротавирусов
 155 в структуру ОКИ до 37,2% [8], и в Китае [43]. Вакцинные штаммы AU-32 и
 156 116E принадлежали линиям G9-I и G9-II, соответственно. Ротавирусы
 157 генотипа G12P[8] вошли в кластер, соответствующий линии G12-III.

158 *2) Сравнение аминокислотной последовательности белка VP7 российских и*
 159 *вакцинных штаммов в области антигенных эпитопов.*

160 Сравнительный анализ компонентов индийской пентавалентной вакцины и
 161 гомотипичных им российских штаммов в области нейтрализующих
 162 антигенных эпитопов 7-1a, 7-1b и 7-2 показал от 3 до 6 аминокислотных
 163 различий (таблица 2). При этом наибольшее количество присутствовало у
 164 штаммов сублиний G1-I-A, G2-IV a-1 и линии G3-I. Наименьшее число замен
 165 имели представители сублиний G1-II-C, G3-3-e и G9-VI-e. Гетеротипичные
 166 штаммы генотипов G6, G8 и G12 в своей аминокислотной последовательности
 167 имели существенно больше аминокислотных замен (от 13 до 19). В области Т-
 168 клеточных эпитопов белка VP7 у гомотипичных штаммов было обнаружено
 169 от 1 до 4 замен (таблица 3). Наибольшее количество различий имели
 170 представители линии G3-I и сублинии G4-I-c, а наименьшее – сублинии G2-
 171 IVa-1. У гетеротипичных штаммов в структуре антигенных сайтов выявлено
 172 от 10 до 16 замен.

173 Поскольку на территории России ротавирусы линии G3-I были обнаружены
 174 только в 2017 году, анализ данного варианта в области антигенных эпитопов
 175 в сравнении с вакцинными штаммами ранее не проводился. В эпитопах 7-1a,
 176 7-1b и 7-2 для него показано по 6 замен в сравнении со штаммами P и WI78-8
 177 (рисунок 2), в то время как в структуре Т-клеточных эпитопов в каждом случае
 178 выявлено по 4 замены.

179 4 Обсуждение

180 В данном исследовании было охарактеризовано разнообразие VP7-
 181 геновариантов ротавируса А, циркулирующего в Нижнем Новгороде и других
 182 городах России. Установлена принадлежность штаммов к 13-ти
 183 филогенетическим линиям и сублиниям. При этом, в каждом случае
 184 вакцинные штаммы группировались обособленно от российских.

185 Ранее, при анализе конформационных антигенных эпитопов 7-1a, 7-1b и
 186 7-2 в сравнении с вакцинным штаммом А41СВ052А (RV1) было показано от 8
 187 до 19 замен, при этом наименьшее их число было у штаммов генотипа G1,
 188 гомотипичных вакцинному, а наибольшее – у ротавирусов генотипа G2. В
 189 сравнении со штаммами вакцины RV5 для гомотипичных им штаммов было
 190 обнаружено от 2 до 10 замен аминокислот. В этом случае, напротив,
 191 наибольшим количеством различий характеризовались штаммы генотипа G1
 192 (сублиния G1-I-A), а наименьшим – ротавирусы генотипа G2 [49]. Для
 193 вакцинного штамма 116Е среди гомотипичных ему ротавирусов выявлено 4
 194 замены аминокислот [2]. В области Т-клеточных антигенных эпитопов у
 195 российских ротавирусов, гомотипичных штаммам разных вакцин, было
 196 обнаружено от 2 до 6 замен (генотипы G4 и G1, соответственно) [48].

197 Мы дополнили имеющиеся данные результатами сравнения
 198 ротавирусов, циркулировавших в Москве, Нижнем Новгороде и Новосибирске
 199 в 2016-2023 гг., со штаммами индийской пентавалентной вакцины,
 200 одобренной для применения в России в 2020 году. В структуре
 201 конформационных В-клеточных антигенных эпитопов белка VP7

202 гомотипичные вакцинным штаммы имели от 3 до 8 замен аминокислот, а
 203 гетеротипичные - до 19 замен аминокислот. Область линейных Т-клеточных
 204 эпитопов также характеризовалась вариабельностью аминокислотной
 205 последовательности: обнаружены мутации в 1-4 позициях у гомотипичных
 206 штаммов и в 10-16 позициях у гетеротипичных штаммов.

207 В литературе доступна обширная информация об аминокислотных
 208 заменах в антигенных сайтах, благодаря проведению аналогичных
 209 исследований во многих странах. В большинстве случаев, эти работы
 210 посвящены сравнительному анализу локально циркулирующих ротавирусов с
 211 компонентами двух наиболее распространенных вакцин - моновалентной
 212 (RV1, Бельгия) и пентавалентной (RV5, США). Так, проанализированы
 213 ротавирусы, циркулировавшие в Габоне, США, Катаре, Тунисе, Руанде, на
 214 Ближнем Востоке, в Северной Африке и в других регионах [29, 34, 45, 42, 53,
 215 58]. В случае моновалентной вакцины RV1, для ротавирусов генотипа G1P[8]
 216 из разных стран, гомотипичных штамму A41CB052A, было обнаружено от 1
 217 до 10 замен аминокислот [53, 58]. Штаммы других генотипов отличались от
 218 него в 7-19 позициях антигенных эпитопов, наибольшее количество различий
 219 было показано для генотипов G2 и G12 [45, 29, 53]. В сравнении с
 220 компонентами пятивалентной вакцины (RV5, США) гомотипичные
 221 ротавирусы имели от 2 до 13 аминокислотных замен (генотипы G4 и G3,
 222 соответственно) [42, 45], а гетеротипичные – от 3 до 24 (генотипы G9 и G12,
 223 соответственно) [29, 34].

224 В сравнении со штаммом моновалентной вакцины 116E (Индия)
 225 проанализированы ротавирусы генотипа G9P[8], циркулировавшие в Китае,
 226 Катаре, Аргентине, Сербии, Индии и Тунисе [25, 33, 34, 43, 45, 55]. Для них
 227 обнаружено от 3 до 6 замен, что соизмеримо с количеством, выявленным у
 228 российских штаммов [2].

229 Сравнению локально циркулирующих ротавирусов и штаммов
 230 пятивалентной вакцины (Индия) посвящено только небольшое число

231 опубликованных работ. Изучены штаммы лишь отдельных генотипов,
232 выделенные в Китае, на юге Индии и в Малайзии [7, 43, 61]. Так, у ротавирусов
233 генотипа G9P[8] (линия VI) обнаружено от 2 до 4 замен в сравнении с
234 соответствующим вакцинным компонентом [7, 43]. Для ротавирусов генотипа
235 G1P[8] линии G1-I выявлено 8 мутаций, а у представителя линии G1-II – 2
236 мутации [61]. Это согласуется с числом замен, обнаруженных у российских
237 штаммов, гомотипичным вакцинным.

238 В литературе имеются сведения об аминокислотных различиях с
239 вакцинными компонентами в области антигенных эпитопов нового
240 геноварианта вируса линии G3-I, подобного ротавирусам лошадей. У
241 ротавирусов из Ирана показаны 3 замены в сравнении с гомотипичным
242 штаммом пятивалентной вакцины (RV5, США) [51]. В Малайзии для
243 штаммов, выделенных в штате Сарауак, выявлено 5 мутаций [63], а в штате
244 Сабах - 7 замен [8]. Изоляты из Танзании имели 5 замен [41], и аналогичные
245 результаты показаны для ротавирусов, циркулировавших в Италии в 2017-
246 2020 гг. [13]. Российские штаммы имели по 6 мутаций в сравнении с
247 гомотипичными компонентами обеих пятивалентных вакцин, что
248 свидетельствует о том, что реассортантные ротавирусы, циркулирующие на
249 разных территориях, могут иметь некоторые различия в структуре антигенных
250 эпитопов, несмотря на их филогенетическое родство. Примечательно, что и
251 реассортантные, и штаммы разных вакцин имеют вариабельность
252 аминокислотной последовательности в позиции 238, которая в случае
253 присутствия аспарагина потенциально является сайтом N-гликозилирования
254 [13, 29, 34, 42, 43, 51, 55]. Сайты гликозилирования сами по себе редки среди
255 ротавирусов. У других вирусов, например, SARS-CoV-2, гликозилирование
256 определяет их иммуногенность путем модуляции взаимодействия с
257 рецепторами или маскировки антигенных сайтов [43]. В случае замен
258 аминокислот в этом сайте возможно изменение заряда и полярности, что
259 может повлиять на химические свойства белка в целом, а также на

260 гидрофобность данного эпитопа и сделать его недоступным для антител [55].
 261 Например, замена K238N вызывала снижение нейтрализации штаммов РВ
 262 животных [22].

263 У ротавирусов других генотипов аминокислоты в некоторых позициях
 264 (94, 96, 97, 147, 148, 190, 208, 211, 213 и 217) также имеют значение для
 265 нейтрализации, а мутации в этих сайтах могут изменять антигенные свойства.
 266 Например, имеется информация об антигенных различиях между штаммами
 267 линий II и III генотипа G1, которые имеют сходство аминокислотного состава
 268 белка VP7 в диапазоне 95,9–96,5% и различаются аминокислотами в
 269 положениях 97 и 147. Антисыворотка против штамма линии III (D, входит в
 270 состав пятивалентной вакцины) нейтрализовала другой штамм той же линии
 271 (Wa) более эффективно, чем штаммы линии II [39]. Российские штаммы линии
 272 G1-I имели 5 замен аминокислот в таких позициях (94, 97, 123, 147 и 217),
 273 линии G1-II – 3 замены (97, 147 и 217). Мутации в положениях 94 и 217
 274 связаны с «ускользанием» вируса от действия иммунной системы [44, 72].
 275 Замена S123N не является мутацией, способствующей ускользанию от
 276 иммунитета. Однако, она чаще обнаруживалась среди вакцинированных
 277 детей, что может указывать на возможное селективное давление [45].

278 Штаммы генотипа G2 обычно связаны с генотипом P[4], поэтому при
 279 использовании пятивалентных вакцин защита от них во многом зависит от
 280 VP7-компонента. Было выдвинуто предположение, что внезапное
 281 возникновение эпидемически значимых штаммов генотипа G2 на Тайване и их
 282 быстрое распространение в мире произошло благодаря их способности к
 283 уклонению от иммунного ответа за счет антигенных изменений, вызванных
 284 заменой аминокислоты в положении 96 в антигенном регионе 7–1a [27, 28, 38].
 285 Российские штаммы имели указанную замену, а также мутации в позициях 87,
 286 213 и 242. Имеются сведения, что эти мутации связаны с введением
 287 вакцинации в разных странах, возможно, вследствие антигенного давления на
 288 эти сайты [64, 72].

289 Российские и вакцинные штаммы генотипа G4 принадлежат к одной и
 290 той же филогенетической линии. Однако, российские изоляты, как и все
 291 представители сублинии G4-I-c, имеют инсерцию аспарагина в положении 76.
 292 Эта вставка близка к мотиву гликозилирования NST в остатках 69-71, который
 293 консервативен у большинства штаммов генотипа G4, инфицирующих людей.
 294 Нельзя исключить, что вставка влияет на гликозилирование в данном регионе
 295 и, следовательно, изменяет антигенные свойства штаммов. Остаток 76
 296 расположен в гидрофильной области, и введение аспарагина в данный регион
 297 может ещё более усилить его гидрофильность [11, 21].

298 Эффекты применения вакцин на популяцию ротавирусов остаются до
 299 конца неясны. В Бельгии, где средний охват вакцинацией моновалентной
 300 вакциной RV1 составил 88,5%, среди привитых детей наблюдалась значимо
 301 более высокая доля ротавирусов генотипа G2P[4] по сравнению с
 302 непривитыми [47]. Другие исследовательские группы сообщили о похожих
 303 результатах в Бразилии, Австралии и Австрии [20, 40, 56]. В США и регионах
 304 Австралии с высоким уровнем охвата пентавалентной вакциной RV5
 305 отмечалось повышение распространенности генотипа G3P[8] [37, 47, 40].
 306 Однако, неизвестно, связана ли такая картина с воздействием вакцин или
 307 колебаниями доли разных генотипов, происходящими в процессе
 308 естественной циркуляции ротавирусов. Влияние вакцин на популяцию
 309 ротавирусов также может быть более сложным, чем просто отбор штаммов
 310 определенного генотипа. Об этом свидетельствует более частое обнаружение
 311 реассортантов типа G2P[4], содержащих сегменты животного происхождения,
 312 или ротавирусов типа G1P[8], имеющих внутренние гены, отличающиеся от
 313 штамма RV1, в поствакцинальных исследованиях в Бельгии [70, 71].

314 Большинство работ, посвященных иммунитету к ротавирусам,
 315 сосредоточены на антителах к белкам наружного капсида вириона. Однако и
 316 другие иммунологические механизмы могут играть важную роль в течении
 317 заболевания и защите от инфекции. Они включают антитела, направленные

318 против белка внутреннего капсида VP6, который может обеспечивать защиту
319 у мышей, или направлены против других структурных и неструктурных
320 белков, которые потенциально могут распознаваться Т-клетками [19, 31, 54].
321 Более ранние исследования показали, что первичные ротавирусные инфекции
322 связаны с повышением уровня в сыворотке крови антител, направленных
323 против структурных белков VP2, VP4, VP6, VP7, а также неструктурных
324 белков NSP2 и NSP4 [23, 62]. Так как используемые в настоящее время
325 ротавирусные вакцины являются живыми, все эти пути могут быть в разной
326 степени реализованы при формировании поствакцинального иммунитета.
327

328 **5 Заключение**

329 Вакцины показали себя надежным инструментом защиты детского
330 населения от ротавирусной инфекции. В то же время, их применение требует
331 постоянного мониторинга циркулирующих ротавирусов, пристального
332 внимания к необычным штаммам, которые могут быть результатом
333 селективного давления, и подробного изучения иммунологических
334 механизмов, за счет которых достигается защита от инфекции, формируемая
335 той или иной вакциной. В рамках настоящей работы охарактеризовано
336 разнообразие российских ротавирусов по гену VP7 и установлена их
337 принадлежность к 13-ти линиям и/или сублиниям. На филогенетическом
338 дереве они группировались обособленно от вакцинных штаммов. В
339 антигенных эпитопах для нейтрализующих антител между ними показано 3-6
340 аминокислотных различий. В области Т-клеточных эпитопов обнаружено 1-4
341 замены аминокислот. Эта информация важна для понимания потенциального
342 воздействия вакцин на антигенную структуру популяции ротавирусов в
343 России.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Характеристика вакцинных штаммов ротавируса.

Table 1. Characteristics of rotavirus vaccine strains.

Вакцина Vaccine	Название вакцинного/ исходного штамма Name of vaccine/original strain	Генотип вакцинного штамма Vaccine strain genotype	Год выделения исходного штамма Year of original strain isolation	Номер GenBank GenBank number	Ссылка Referenc e
Моновалентная, RV1 (Бельгия) Monovalent, RV1 (Belgium)	A41CB052A	G1P[8]	1988	JN849114	[72]
Моновалентная (Индия) Monovalent (India)	116E	G9P[11]	1985	L14072	[32]
Пятивалентная, RV5 (США) Pentavalent, RV5 (USA)	WI79-9	G1P[5]	1983	GU565057	[46]
	SC2-9	G2P[5]	1981	GU565068	
	WI78-8	G3P[5]	1983	GU565079	

	BrB-9	G4P[5]	1984	GU565090	
	WI79-4	G6P[8]	1983	GU565046	
Пятивалентная (Индия) Pentavalent (India)	D	G1P[5]	1974	AB118022	[69]
	DS-1	G2P[5]	1976	AB118023	
	P	G3P[5]	1974	AB118024	
	ST3	G4P[5]	1975	EF672616	
	AU-32	G9P[5]	1985	AB045372	

Таблица 2. Замены аминокислот в конформационных антигенных эпитопах для нейтрализующих антител на поверхности белка VP7 у российских РВА разных сублиний в сравнении с вакцинными штаммами.

Table 2. Amino acid substitutions in the conformational antigenic epitopes for neutralizing antibodies on the VP7 surface in Russian RVA of different sublineages compared with vaccine strains.

Штамм, сублиния Strain, sublineage	Эпитопы и позиции Epitopes and positions																												Всего Total	
	7-1a														7-1b						7-2									
	87	91	94	96	97	98	99	100	104	112	113	115	119	120	121	122	123	124	141	144	146	147	148	149	190	217	221	222		264
Гомотипичные штаммы Homotypic strains																														
Вакцинный D, G1-III Vaccine D, G1-III	T	T	N	G	D	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	S	L	S	M	N	G	
G1-I-A	T	T	S	G	E	W	K	D	Q	N	V	V	D	-	Q	N	T	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	T	N	G	6
G1-II-C	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	S/ N	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	M	N	G	3

Вакцинный DS-1, G2-I Vaccine DS-1, G2-I	A	N	S	D	E	W	E	N	Q	D	N	V	N	K	Q	D	V	N	N	N	R	D	N	T	S	D	I	S	G	
G2-IVa-1	T/I	N	S	N	E	W	E	N	Q	D	T	M	N	K	Q	D	V	D	N	S	R	D	N	T	S	D	I	S	G	6
G2-IVa-3	T	N	S	N	E	W	E	N	Q	D	T	I/ M	N	K	Q	D	V	D	N	N	R	D	N	T	S	D	I	S	G	4
Вакцинный P, G3- 3-d	T	T	N	N	S	W	K	D	Q	D	A	V	D	K	Q	D	T	N	N	N	K	D	A	T	L	S	E	A	G	
G3-I	S/ N	T	N	N	S	W	K	D	Q	D	A/ V	V	D	K	Q	D	A/ T	T	D/ E	A	K	D	A	T	L	S	E	A	G	6
G3-3-e	S	T	N	N	S	W	K	D	Q	N/ D	A	I/V	D	K	Q	D	T	N	N	N	K	D	A	T	L	S	E	A	G	3
Вакцинный ST3, G4-I-a	S	T	S	T	E	W	K	D	Q	N	L	I	D	K	Q	N	T	A	N	T	R	V	S	G	E	S	T	S	G	
G4-I-C	S	T	S/T	T	E	W	K	D	Q	N	L	I	E	K	Q	N	T	A	D	T	K	T/PS	S	G	E	S	T	S	G	5

Вакцинный AU32, G9-I Vaccine AU32, G9-I	A	T	G	T	E	W	K	D	Q	D	A	I	D	K	Q	N	T	A	D	T	K	D	S	T	L	S	E	S	G	
G9-III-d	T/I	T	G	T	E	W	K	D/ N	Q	D	A	I	D/ N	K	Q	N	T	A	D	N	K	D	S	T	L	S	E	S	G	4
G9-VI-e	T	T	G	T	E	W	K	N	Q	D	A	I	D	K	Q	N	T	A	D	N	K	D	S	T	L	S	E	S	G	3
Гетеротипичные штаммы Heterotypic strains																														
G6-I	T	N	A	T	E	W	K	N/ S	Q	D/ N	A	V	D	-	Q	D	P	S	N	E/ D	K	D/ N	S	A	L	S	T	T	G	15-19
G8-IV	T	T	A	S	S	W	K	D	Q	D	S	I	N	-	Q	D	T	T	N	T	K	N	A	D	S	S	E	A	G	10-19
G12-III	S	T	T	P	D	W	T/ M	N/ S	Q	D	S	V	D	K	Q	D	V	T	N	N	Q	Q	N	S	L	S	E	A	G	13-19

Таблица 3. Замены аминокислот в Т-клеточных эпитопах VP7 у российских РВА разных сублиний в сравнении с вакцинными штаммами.

Table 3. Amino acid substitutions in the VP7 T-cell epitopes in Russian RVA of different sublineages compared with vaccine strains.

Штамм, сублиния Strain, sublineage	Позиции Positions																									Всего Total	
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51		52
Гомотипичные штаммы Homotypic strains																											
Вакцинный D, G1-III Vaccine D, G1-III	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	I	T	V	A	L	F	A	L	T	R	A	Q	N	
G1-I-A	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	I	F	V	A	L	F	A	L	T	K	A	Q	N	2
G1-II-C	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R/ Q	I	F/S	V	A	L	F	A	L	T	R	A	Q	N	2
Вакцинный DS-1, G2-I	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	T	I	T	N	L	I	A	L	I	S	P	F	V	R	T	Q	N	

РИСУНКИ

Рисунок 1. Филогенетическое дерево на основе гена VP7 ротавирусов. Зелеными линиями отмечены кластеры, в состав которых вошли российские штаммы. Красными линиями отмечено положение вакцинных штаммов. Красные квадраты соответствуют штаммам пентавалентной вакцины (Индия), синие – пентавалентной вакцины (США), черные – обеих моновалентных вакцин.

Figure 1. Phylogenetic tree on the base of rotavirus VP7 gene. Green lines indicate the clusters which includes Russian strains. Red lines indicate the position of vaccine strains. Red squares correspond to strains of pentavalent vaccine (India), blue – to strains of pentavalent vaccine (USA), black – to strains of both monovalent vaccines.

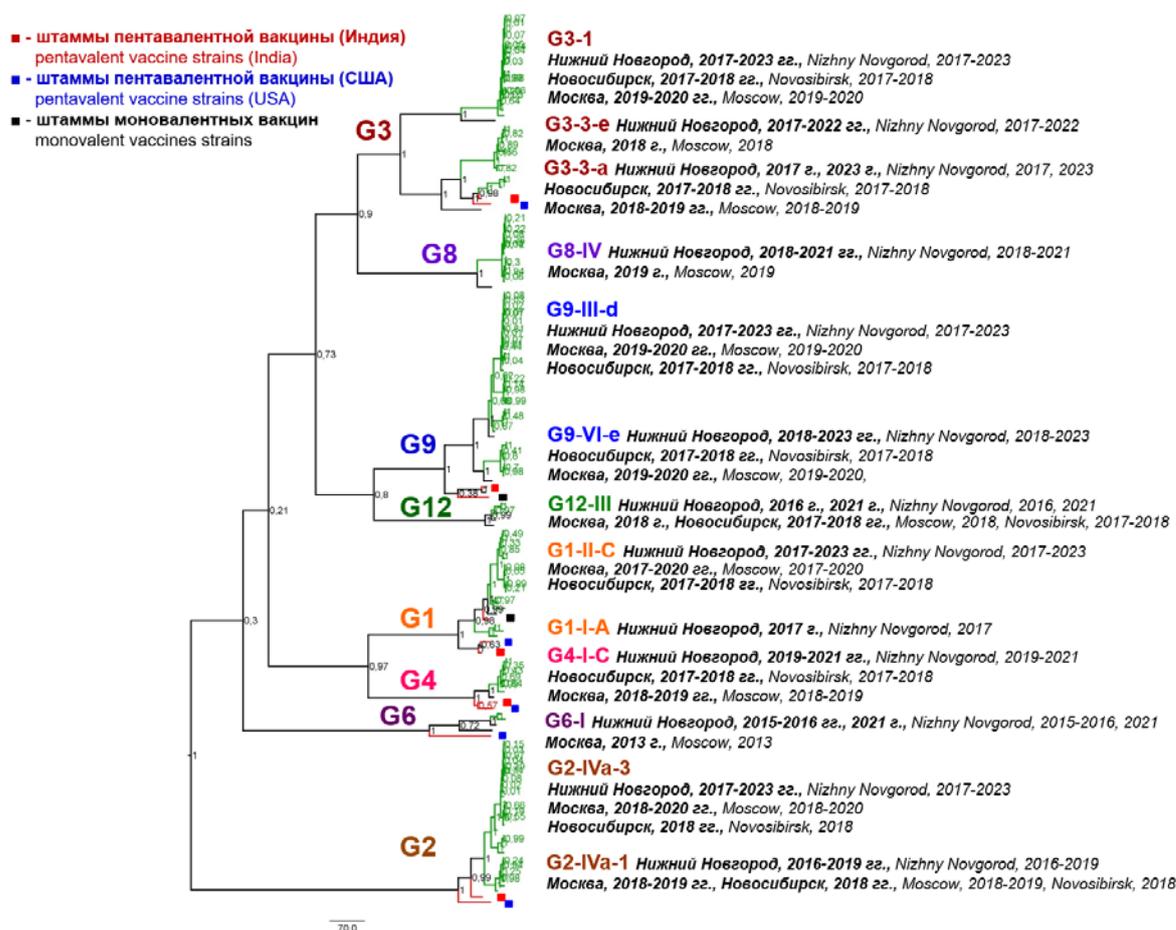
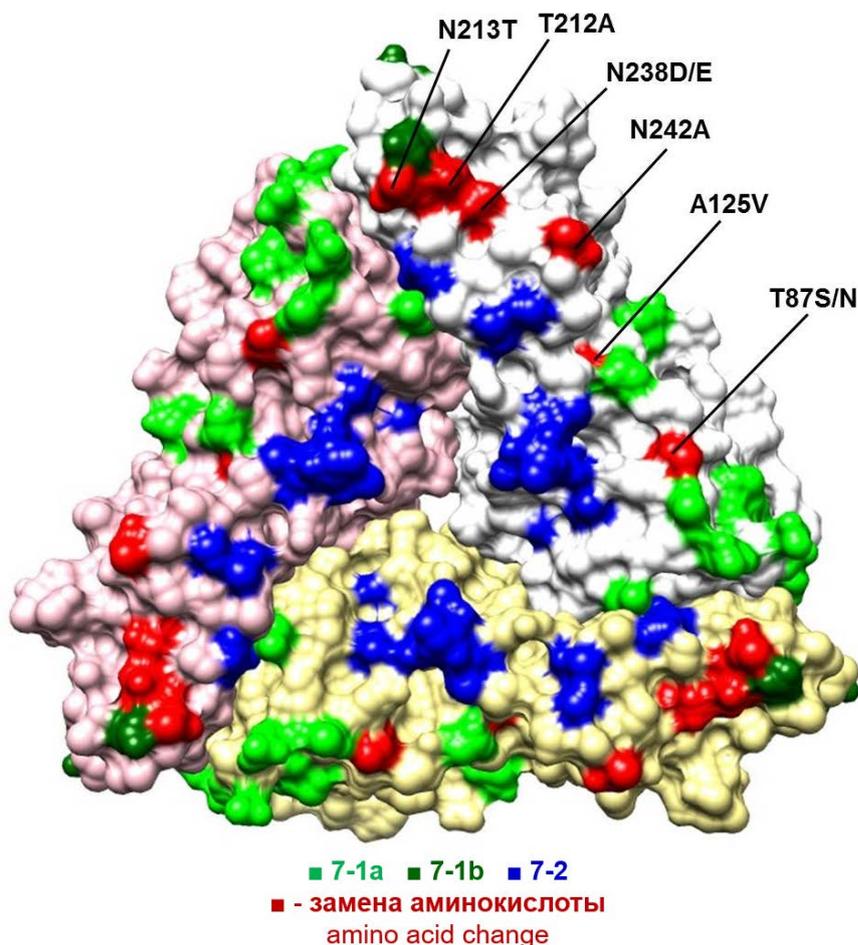


Рисунок 2. Структурная модель тримера VP7. Разные субъединицы тримера окрашены белым, розовым и желтым. Области конформационных антигенных эпитопов для нейтрализующих антител отмечены светло-зеленым (7-1a), темно-зеленым (7-1b) и синим (7-2). Замены аминокислот, характерные для российских ротавирусов генотипа G3P[8] (линия G3-I) в сравнении с вакцинным штаммом P отмечены красным.

Figure 2. Structural model of trimeric VP7. Different subunits are colored by white, rose and yellow. Regions of conformational antigenic epitopes for neutralizing antibodies are marked with light green (7-1a), dark green (7-1b) and blue (7-2). Amino acid changes specific to Russian genotype G3P [8] rotaviruses in comparison with vaccine strain P are shown in red.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Сашина Татьяна Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций;
адрес: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71;
телефоны: 8(831)469-79-11 / 8(831)469-79-20;
e-mail: tatyana.sashina@gmail.com

Sashina Tatiana Aleksandrovna, PhD, Senior Researcher of Laboratory Molecular Epidemiology of Viral Infections;
address: 603950, Nizhny Novgorod, Malaya Yamskaya Street, 71;
telephones: 8(831)469-79-11 / 8(831)469-79-20;
e-mail: tatyana.sashina@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Морозова О. В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций;
Morozova O.V., PhD, Senior Researcher;

Великжанина Е. И., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций;
Velikzhanina E.I., Junior Researcher;

Епифанова Н. В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций;
Epifanova N.V., N.A. PhD, Leading Researcher;

Новикова Н. А., д.б.н., профессор, заведующий лабораторией
молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций;

Novikova N.A., PhD, Head of the Laboratory;

Блок 3. Метаданные статьи

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ АНТИГЕННЫХ
ЭПИТОПОВ РОССИЙСКИХ РОТАВИРУСОВ В СРАВНИТЕЛЬНОМ
АСПЕКТЕ С ВАКЦИННЫМИ ШТАММАМИ

PHYLOGENETIC CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF THE
ANTIGENIC EPITOPES OF RUSSIAN ROTAVIRUSES IN A COMPARATIVE
ASPECT WITH VACCINE STRAINS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РОТАВИРУСОВ
PHYLOGENETIC ANALYSIS OF ROTAVIRUSES

Ключевые слова: ротавирусы, антигенные эпитопы, замены, ротавирусные
вакцины, филогенетический анализ, линии, сублинии.

Keywords: rotaviruses, antigenic epitopes, substitutions, rotavirus vaccines,
phylogenetic analysis, lineages, sublineages.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 12,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 2.

02.11.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Епифанова Н.В, Морозова О.В., Сашина Т.А., Новикова Н.А. Характеристика ротавируса генотипа G9, выявленного в Нижнем Новгороде в 2011–12 годах // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. 2013. Т. 4, № 23. С. 20–26.	Epifanova N.V., Morozova O.V., Sashina T.A., Novikova N.A. Characteristics of rotavirus with G9-genotype identified in Nizhny Novgorod during years 2011-12. Medical alphabet. Epidemiology and hygiene	https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=rzqmjp

2	<p>Морозова О.В., Сашина Т.А., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Различия в аминокислотном составе антигенных эпитопов белка VP7 российских ротавирусов с генотипом G9 и вакцинных штаммов RotaTeq, Rotavac и Rotarix // Инфекция и иммунитет, 2019,. Т. 9, №1, С. 57-66.</p>	<p>Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Novikova N.A. Differences in the Amino Acid Composition of the Antigen Epitopes of the VP7 Protein of Russian Rotaviruses with the G9 Genotype and the Vaccine Strains RotaTeq, Rotavac, and Rotarix. Russian Journal of Infection and Immunity, 2019 vol. 9, no. 1, pp. 57–66.</p>	<p>https://iimmun.ru/iimm/article/view/652 [https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-57-66]</p>
3	<p>О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад.</p>	<p>On the state of sanitary and epidemiological changes in the population in the Russian Federation in 2023: State report. Federal Service for Surveillance on</p>	<p>https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779</p>

	<p>Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.</p>	<p>Consumer Rights Protection and Human Wellbeing</p>	
<p>4</p>	<p>Петруша О.А., Корчевая Е.Р., Минтаев Р.Р., Исаков И.Ю., Никонова А.А., Мескина Е.Р., Ушакова А.Ю., Хадисова М.К., Зверев В.В., Файзулов Е.Б. Молекулярно-генетические особенности ротавирусов группы А, выявленных в Москве в 2015-2020 гг. Журнал Микробиологии, эпидемиологии и</p>	<p>Petrusha O.A., Korchevaya E.R., Mintaev R.R., Nikonova A.A., Isakov I.Y., Meskina E.R., Ushakova A.Y., Khadisova M.K., Zverev V.V., Faizuloev E.B. Molecular and Genetic Characteristics of Group A Rotaviruses Detected in Moscow in 2015-2020. Zhurnal Mikrobiologii i Immunobiologii, 2022, vol. 99, no. 1, pp. 7-19.</p>	<p>https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/1174 [https://doi.org/10.36233/0372-9311-208]</p>

	иммунобиологии, 2022, Т. 99, №1, С. 7-19.		
5	<p>Сашина Т.А., Морозова О.В., Елифанова Н.В., Кашников А.Ю., Леонов А.В., Новикова Н.А. Молекулярный Мониторинг Ротавирусов (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A), Циркулирующих в Нижнем Новгороде (2012-2020 гг.): Обнаружение Штаммов С Новыми Генетическими Характеристиками // Вопросы вирусологии, 2021, Т. 66, № 2, С. 140-151.</p>	<p>Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., Leonov A.V., Novikova N.A. Molecular Monitoring of the Rotavirus (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A) Strains Circulating in Nizhny Novgorod (2012–2020): Detection of the Strains with the New Genetic Features. Problems of Virology, 2021, vol. 66, no. 2, pp. 140–151.</p>	<p>https://virusjour.crie.ru/jour/article/view/498 [https://doi.org/10.36233/0507-4088-46]</p>

6	Agbemabiese C.A., Nakagomi T., Doan H.Y., Nakagomi. O. Whole Genomic Constellation of the First Human G8 Rotavirus Strain Detected in Japan. <i>Infection, Genetics and Evolution</i> , 2015, vol. 35, pp. 184–193.	-	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134815003202?via%3Dihub</p> <p>[https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.07.033]</p>
7	Amit L.N., John J.L., Mori D., Chin A.Z., Mosiun A.K., Ahmed K. Increase in Rotavirus Prevalence with the Emergence of Genotype G9P[8] in Replacement of Genotype G12P[6] in Sabah, Malaysia. <i>Archives of Virology</i> , 2023, vol. 168, pp. 173	-	<p>https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-023-05803-9</p> <p>[https://doi.org/10.1007/S00705-023-05803-9]</p>

8	Amit L.N., John J.L., Mori D., Chin A.Z., Mosiun A.K., Jeffree M.S., Ahmed K. Emergence of Equine-like G3 Strains as the Dominant Rotavirus among Children under Five with Diarrhea in Sabah, Malaysia during 2018–2019. PLoS ONE, 2021, vol. 16, no. 7, pp. e0254784.	-	https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0254784 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254784]
9	Aoki S.T., Settembre E.C., Trask S.D., Greenberg H.B., Harrison S.C., Dormitzer P.R. Structure of Rotavirus Outer-Layer Protein VP7 Bound with a Neutralizing	-	https://www.science.org/doi/10.1126/science.1170481 [https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1170481]

	Fab. Science, 2009, vol. 324, no. 5933, pp. 1444-1447.		
10	Banyai K., Laszlo B., Duque J., Steele A.D., Nelson E. A.S., Gentsch J.R., Parashar U.D. Systematic Review of Regional and Temporal Trends in Global Rotavirus Strain Diversity in the Pre-Rotavirus Vaccine Era: Insights for Understanding the Impact of Rotavirus Vaccination Programs. Vaccine, 2012, vol. 30, suppl. 1. pp. A122-A130.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X11015532?via%3Dihub [https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2011.09.111]
11	Berois M., Libersou S., Russi J., Arbiza J., Cohen J. Genetic Variation in the VP7 Gene of	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.10511

	Human Rotavirus Isolated in Montevideo-Uruguay from 1996-1999. Journal of Medical Virology, 2003, vol. 71, no. 3, pp 456–462.		[https://doi.org/10.1002/JMV.10511]
12	Bok K., Matson D.O., Gomez J.A. Genetic Variation of Capsid Protein VP7 in Genotype G4 Human Rotavirus Strains: Simultaneous Emergence and Spread of Different Lineages in Argentina. Journal of Clinical Microbiology, 2002, vol. 40, no. 6, pp. 2016–2022.	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.40.6.2016-2022.2002 [https://doi.org/10.1128/JCM.40.6.2016-2022.2002]
13	Bonura F., Mangiaracina L., Filizzolo C., Bonura C., Martella	-	https://www.mdpi.com/2076-0

	<p>V., Ciarlet M., Giammanco G.M., De Grazia S. Impact on Rotavirus Genotype Diversity from 2002 to 2020: A Nearly Two-Decade-Long Epidemiological Study before and after Rotavirus Vaccine Introduction in Sicily, Italy. Pathogens, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 424.</p>		<p>[https://doi.org/10.3390/pathogens11040424]</p>
14	<p>Bucardo F., Karlsson B., Nordgren J., Paniagua M., Gonzalez A., Amador J.J., Espinoza F., Svensson L. Mutated G4P[8] Rotavirus Associated with a Nationwide Outbreak of Gastroenteritis in Nicaragua in -</p>		<p>https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.01992-06 [https://doi.org/10.1128/JCM.01992-06]</p>

	2005. Journal of Clinical Microbiology, 2007, vol. 45, no. 3, pp. 990.		
15	Burnett E., Parashar U.D., Tate J.E. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Hospitalizations and Deaths among Children <5 Years Old: 2006-2019. Journal of Infectious Diseases, 2020, vol. 222, no. 10, pp. 1731–1739.	-	https://academic.oup.com/jid/article/222/10/1731/5755890 [https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa081]
16	Burnett E., Parashar U.D., Tate J.E. Real-World Effectiveness of Rotavirus Vaccines, 2006–19: A Literature Review and Meta-Analysis. The Lancet Global	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X2030262X?via%3Dihub

	Health, 2020, vol. 8, no. 9, pp. e1195–1202.		[https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30262-X]
17	Burnett E., Parashar U.D., Winn A., Tate J.E. Trends in Rotavirus Laboratory Detections and Internet Search Volume Before and After Rotavirus Vaccine Introduction and in the Context of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic-United States, 2000-2021. The Journal of Infectious Diseases, 2022, vol. 226, no. 6, pp. 967–974.	-	https://academic.oup.com/jid/article/226/6/967/6532606 [https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAC062]
18	Burnett E., Parashar U.D., Tate J.E. Rotavirus Vaccines: Effectiveness, Safety, and Future	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s40272-018-0283-3

	Directions. Pediatric Drugs, 2018, vol. 20, pp. 223–233.		[https://doi.org/10.1007/s40272-018-0283-3]
19	Burns J.W., Siadat-Pajouh M., Krishnaney A.A., Greenberg H.B. Protective Effect of Rotavirus VP6-Specific IgA Monoclonal Antibodies That Lack Neutralizing Activity. Science, 1996, vol. 272, no. 5258, pp. 104–107.	-	https://www.science.org/doi/10.1126/science.272.5258.104 [https://doi.org/10.1126/SCIENCE.272.5258.104]
20	Carvalho-Costa F.A., Araújo I.T., Santos De Assis R.M., Fialho A. M., De Assis Martins C.M.M., Bóia M.N., Leite J.P.G. Rotavirus Genotype Distribution after Vaccine Introduction, Rio de	-	https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/1/07-1136_article [https://doi.org/10.3201/EID1501.071136]

	Janeiro, Brazil. Emerging Infectious Diseases, 2009, vol. 15, no. 1, pp. 95–97.		
21	Caust, J., Dyall-Smith M.L., Lazdins I., Holmes I.H. Glycosylation, an Important Modifier of Rotavirus Antigenicity. Archives of Virology, 1987, vol. 96, no. 3–4, pp. 123–134.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/BF01320955 [https://doi.org/10.1007/BF01320955]
22	Ciarlet M., Hoshino Y., Liprandi F. Single Point Mutations May Affect the Serotype Reactivity of Serotype G11 Porcine Rotavirus Strains: A Widening Spectrum?	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.71.11.8213-8220.1997 [https://doi.org/10.1128/JVI.71.11.8213-8220.1997]

	Journal of Virology, 1997, vol. 71, no. 11, pp. 8213–8220.		
23	Colomina J., Gil M.T., Codoñ P., Buesa J. Viral Proteins VP2, VP6, and NSP2 Are Strongly Precipitated by Serum and Fecal Antibodies From Children With Rotavirus Symptomatic Infection. J. Med. Virol, 1998, vol. 56, pp.58–65.	-	<p>https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1096-9071(199809)56:1%3C58::AID-JMV10%3E3.0.CO;2-S</p> <p>[<a href="https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199809)56:1<58::AID-JMV10>3.0.CO;2-S">https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(199809)56:1<58::AID-JMV10>3.0.CO;2-S]</p>
24	Cowley D., Donato C.M., Roczo-Farkas S., Kirkwood C.D. Emergence of a Novel Equine-like G3P[8] Inter-Genogroup Reassortant Rotavirus Strain Associated with Gastroenteritis in	-	<p>https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/jgv.0.000352</p> <p>[https://doi.org/10.1099/jgv.0.000352]</p>

	Australian Children. Journal of General Virology, 2016, vol. 97, no. 2, pp. 403–410.		
25	Cuffia V.I., Ariza M.D.C.D., Silvera A., Sabini L.I., Cordoba P.A. Comparison of Antigenic Dominants of VP7 in G9 and G1 Rotavirus Strains Circulating in La Rioja, Argentina, with the Vaccine Strains. Viral Immunology, 2016, vol. 29, no. 6, pp. 367–371.	-	https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/vim.2015.0126 [https://doi.org/10.1089/VIM.2015.0126]
26	Das S., Varghese V., Chaudhury S., Barman P., Mahapatra S., Kojima K., Bhattacharya S.K., Krishnan T, Ratho R.K., Chhotray	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.41.6.2760-2762.2003

	G.P., Phukan A.C., Kobayashi N., Naik T.N. Emergence of Novel Human Group A Rotavirus G12 Strains in India. Journal of Clinical Microbiology, 2003 vol. 41, no. 6, pp. 2760–2762.		[https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2760-2762.2003]
27	Do L.P., Nakagomi T., Doan Y.H., Kitahori Y., Nakagomi O. Molecular Evolution of the VP7 Gene of Japanese G2 Rotaviruses before Vaccine Introduction. Archives of Virology, 2014, vol. 159, no. 2, pp. 315–319.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-013-1804-6 [https://doi.org/10.1007/S00705-013-1804-6]
28	Doan Y.H., Nakagomi T., Cunliffe N.A., Pandey B.D., Sherchand J.B., Nakagomi O. The	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-011-1083-z

	<p>Occurrence of Amino Acid Substitutions D96N and S242N in VP7 of Emergent G2P[4] Rotaviruses in Nepal in 2004-2005: A Global and Evolutionary Perspective. Archives of Virology, 2011, vol. 156, no. 11, pp. 1969–1978.</p>		<p>[https://doi.org/10.1007/S00705-011-1083-Z]</p>
29	<p>Elbashir I., Aldoos N.F., Mathew S., Al Thani A.A., Emara M.M., Yassine H.M. Molecular Epidemiology, Genetic Diversity, and Vaccine Availability of Viral Acute Gastroenteritis in the Middle East and North Africa (MENA) Region. Journal of</p>	-	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034122002374?via%3Dihub [https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.09.001]</p>

	Infection and Public Health, 2022, vol. 15, no. 11, pp. 1193–1211.		
30	Estes M.K., Greenberg H.B. Rotaviruses. Fields Virology. Ed. Knipe D.M., Howley P.M. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013, pp.1347–1401.	-	-
31	Franco M.A., Greenberg H.B. Immunity to Rotavirus Infection in Mice. The Journal of Infectious Diseases, 1999, vol. 179, suppl. 3, pp. S466–S469.	-	https://academic.oup.com/jid/article/179/Supplement_3/S466/2191201 [https://doi.org/10.1086/314805]
32	Glass R.I., Bhan M.K., Ray P., Bahl R., Parashar U.D.,	-	https://academic.oup.com/jid/article/192/Supplement_1/S30/2191823

	<p>Greenberg H., Rao C.D., Bhandari N., Maldonado Y., Ward R.L., Bernstein D.I., Gentsch J.R. Development of Candidate Rotavirus Vaccines Derived from Neonatal Strains in India. <i>Journal of Infectious Diseases</i>, 2005, vol.192, suppl. 1, pp. S30–35.</p>		<p>[https://doi.org/10.1086/431498]</p>
33	<p>Gupta S., Tiku V.R., Gauhar M., Khatoon K., Ray P. Genetic Diversity of G9 Rotavirus Strains Circulating among Diarrheic Children in North India: A Comparison with 116E Rotavirus</p>	-	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20316042?via%3Dihub [https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.037]</p>

	Vaccine Strain. Vaccine, 2021, vol. 39, no. 4, pp. 646–651.		
34	Hadj Fredj M.B., Ben Hamida-Rebaï M., Heylen E., Zeller M., Moussa A., Kacem S., Van Ranst M., Matthijnsens J., Trabelsi A. Sequence and Phylogenetic Analyses of Human Rotavirus Strains: Comparison of VP7 and VP8* Antigenic Epitopes between Tunisian and Vaccine Strains before National Rotavirus Vaccine Introduction. Infection, Genetics and Evolution, 2013, vol. 18, pp. 132–44.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134813001937?via%3Dihub [https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.05.008]

35	Hallowell B.D., Chavers T., Parashar U., Tate J.E. Global Estimates of Rotavirus Hospitalizations among Children below 5 Years in 2019 and Current and Projected Impacts of Rotavirus Vaccination. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2022, vol. 11, no. 4, pp. 149–158.	-	https://academic.oup.com/jpids/article/11/4/149/6460836 [https://doi.org/10.1093/jpids/piab114]
36	Honeyman M.C., Stone N.L., Falk B.A., Nepom G., Harrison L.C. Evidence for Molecular Mimicry between Human T Cell Epitopes in Rotavirus and Pancreatic Islet Autoantigens.	-	https://journals.aai.org/jimmunol/article/184/4/2204/38772/Evidence-for-Molecular-Mimicry-between-Human-T [https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.0900709]

	Journal of Immunology, 2010, vol 184, no. 4, pp. 2204–2210.		
37	Hull J.J., Teel E.N., Kerin T.K., Freeman M.M., Esona M.D., Gentsch J.R., Cortese M.M., Parashar U.D., Glass R.I., Bowen M.D. United States Rotavirus Strain Surveillance from 2005 to 2008: Genotype Prevalence before and after Vaccine Introduction. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2011, vol. 30, pp. S42-S47.	-	https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2011/01001/united_states_rotavirus_strain_surveillance_from.9.aspx [https://doi.org/10.1097/INF.0B013E3181FEFD78]
38	Iturriza Gómara, M., Cubitt D., Desselberger U., Gray J. Amino Acid Substitution within the VP7	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.39.10.3796-3798.2001

	Protein of G2 Rotavirus Strains Associated with Failure to Serotype. Journal of Clinical Microbiology, 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3796–3798.		[https://doi.org/10.1128/JCM.39.10.3796-3798.2001]
39	Jin Q., Ward R. L., Knowlton D. R., Gabbay Y. B., Linhares A.C., Rappaport R., Woods P.A., Glass R. I., Gentsch J. R. Divergence of VP7 Genes of G1 Rotaviruses Isolated from Infants Vaccinated with Reassortant Rhesus Rotaviruses. Archives of Virology, 1996, vol. 141, no. 11, pp. 2057–2076.	-	https://doi.org/10.1007/BF01718215 [https://doi.org/10.1007/BF01718215]

40	Kirkwood C.D., Boniface K., Graeme L. Barnes, Bishop R.F. Distribution of Rotavirus Genotypes after Introduction of Rotavirus Vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2011, vol. 30, no.1, pp. S48-S53.	-	https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2011/01001/distribution_of_rotavirus_genotypes_after.10.aspx [https://doi.org/10.1097/INF.0B013E3181FEFD90]
41	Malakalinga J.J., Misinzo G., Msalya G.M., Shayo M.J., Kazwala R.R. Genetic Diversity and Genomic Analysis of G3P[6] and Equine-like G3P[8] in Children under-Five from	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X2300089X [https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106902]

	Southern Highlands and Eastern Tanzania. <i>Acta Tropica</i> , 2023, vol. 242, pp.106902.		
42	Manouana G.P., Niendorf S., Tomazatos A., Ngwese M.M., Maloum M. N., Moure P.A.N., Matsougou G.B., Ategbo S., Rossatanga E.G., Bock C.T., Borrmann S., Mordmüller B., Eibach D., Kremsner P.G., Velavan T.P., Adegnika A.A. Molecular Surveillance and Genetic Divergence of Rotavirus A Antigenic Epitopes in Gabonese Children with Acute -		<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396421004412?via%3Dihub</p> <p>[https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103648]</p>

	Gastroenteritis. EBioMedicine, 2021, vol. 73, pp. 103648.		
43	Mao T., Wang M., Wang J., Ma Y., Liu X., Wang M., Sun X., Li L., Li H., Zhang Q., Li D., Duan Z. Phylogenetic Analysis of the Viral Proteins VP4/VP7 of Circulating Human Rotavirus Strains in China from 2016 to 2019 and Comparison of Their Antigenic Epitopes with Those of Vaccine Strains. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022, vol. 12, pp.1–13.	-	https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.927490/full [https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.927490]

44	Maranhão A.G., Vianez J.L.S.G.- Júnior, Benati F.J., Bisch P.M., Santos N. Polymorphism of Rotavirus Genotype G1 in Brazil: In Silico Analysis of Variant Strains Circulating in Rio de Janeiro from 1996 to 2004. Infection, Genetics and Evolution, 2012, vol.12, no. 7, pp. 1397–1404.	-	https://www.sciencedirect.com/science/ article/pii/S1567134812001645 [https://doi.org/10.1016/J.MEEGID.201 2.04.018]
45	Mathew S., Al Khatib H.A., Al Ibrahim M., Al Ansari K., Smatti M.K., Nasrallah G.K., Ibrahim E., Al Thani A.A., Zaraket H., Yassine H.M. Vaccine Evaluation and Genotype Characterization in	-	https://www.nature.com/articles/s41390 -023-02468-7 [https://doi.org/10.1038/s41390-023- 02468-7]

	Children Infected with Rotavirus in Qatar. <i>Pediatric Research</i> , 2023, vol. 94, no. 2, pp. 477–485.		
46	Matthijnsens J., Joelsson D.B., Warakomski D.J., Zhou T., Mathis P.K., van Maanen M.H., Ranheim T.S., Ciarlet M. Molecular and Biological Characterization of the 5 Human-Bovine Rotavirus (WC3)-Based Reassortant Strains of the Pentavalent Rotavirus Vaccine, RotaTeq. <i>Virology</i> , 2010, vol. 403, no. 2, pp. 111–127.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682210002394 [https://doi.org/10.1016/J.VIROL.2010.04.004]

47	Matthijnsens J., Nakagomi O., Kirkwood C.D., Ciarlet M., Desselberger U., Van Ranst M. Group A Rotavirus Universal Mass Vaccination: How and to What Extent Will Selective Pressure Influence Prevalence of Rotavirus Genotypes? Expert Review of Vaccines, 2012, vol. 11, no. 11, pp. 1347–1354.	-	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.12.105 [https://doi.org/10.1586/ERV.12.105]
48	Morozova O.V., Sashina T.A., N.V. Epifanova, V.V. Zverev, A.U. Kashnikov, Novikova N.A. Phylogenetic Comparison of the VP7, VP4, VP6, and NSP4 Genes of Rotaviruses Isolated from	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s11262-017-1529-9 [https://doi.org/10.1007/s11262-017-1529-9]

	Children in Nizhny Novgorod, Russia, 2015–2016, with Cogent Genes of the Rotarix and RotaTeq Vaccine Strains. <i>Virus Genes</i> , 2018, vol. 54, no. 2, pp. 225–235.		
49	Morozova O.V., Sashina T.A., Fomina S.G., Novikova N.A. Comparative Characteristics of the VP7 and VP4 Antigenic Epitopes of the Rotaviruses Circulating in Russia (Nizhny Novgorod) and the Rotarix and RotaTeq Vaccines. <i>Archives of Virology</i> , 2015, vol. 160, no. 7, pp.1693–1703.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-015-2439-6 [https://doi.org/10.1007/s00705-015-2439-6]

50	Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Velikzhanina E.I., Novikova N.A. Phylodynamic Characteristics of Reassortant DS-1-like G3P[8]-Strains of Rotavirus Type A Isolated in Nizhny Novgorod (Russia). <i>Brazilian Journal of Microbiology</i> , 2023, vol. 54, no. 4, pp. 2867–2877.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s42770-023-01155-3 [https://doi.org/10.1007/S42770-023-01155-3]
51	Motamedi-Rad M., Farahmand M., Arashkia A., Jalilvand S., Shoja Z. VP7 and VP4 Genotypes of Rotaviruses Cocirculating in Iran, 2015 to 2017: Comparison with Cogent Sequences of Rotarix	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25642 [https://doi.org/10.1002/JMV.25642]

	and RotaTeq Vaccine Strains before Their Use for Universal Mass Vaccination. <i>Journal of Medical Virology</i> , 2020, vol. 92, no. 8, pp. 1110–1123.		
52	Ndze V.N., Esona M.D., Achidi E.A., Gonsu K.H., Dóro R., Marton S., Farkas S., Ngeng M.B., Ngu A.F., Obama-Abena M.T., Bányai K. Full Genome Characterization of Human Rotavirus A Strains Isolated in Cameroon, 2010–2011: Diverse Combinations of the G and P Genes and Lack of Reassortment of the Backbone Genes. <i>Infection</i> ,	-	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134814003803</p> <p>[https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.10.009]</p>

	Genetics and Evolution, 2014, vol. 28, pp. 537–560.		
53	Ogden K.M., Tan Y., Akopov A., Stewart L.S., McHenry R., Fonnesbeck C.J., Piya B., Carter M.H., Fedorova N.B., Halpin R.A., Shilts M.H., Edwards K.M., Payne D.C., Esona M.D., Mijatovic-Rustempasic S., Chappell J.D., Patton J.T., Halasa N.B., Das S.R. Multiple Introductions and Antigenic Mismatch with Vaccines May Contribute to Increased Predominance of G12P[8] Rotaviruses in the United States.	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01476-18 [https://doi.org/10.1128/jvi.01476-18]

	Journal of Virology, 2019, vol. 93, no. 1, pp. 1–18.		
54	Parra M., Herrera D., Calvo-Calle J.M., Stern L.J., Parra-López C.A., Butcher E., Franco M., Angel J. Circulating Human Rotavirus Specific CD4 T Cells Identified with a Class II Tetramer Express the Intestinal Homing Receptors A4β7 and CCR9. Virology, 2014, vol. 452–453, pp. 191–201.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682214000178 [https://doi.org/10.1016/J.VIROL.2014.01.014]
55	Patić A., Vuković V., Kovačević G., Petrović V., Ristić M., Djilas M., Knežević P., Pustahija T., Štrbac M., Djekić Malbaša J.	-	https://www.mdpi.com/2076-2607/10/10/2050

	Detection and Molecular Characterization of Rotavirus Infections in Children and Adults with Gastroenteritis from Vojvodina, Serbia. <i>Microorganisms</i> , 2022. vol. 10, no. 10, pp. 2050.		[https://doi.org/10.3390/microorganisms10102050]
56	Paulke-Korinek M., Kollaritsch H., Aberle S.W., Zwazl I., Schmidle-Loss B., Vécsei A., Kundi M. Sustained Low Hospitalization Rates after Four Years of Rotavirus Mass Vaccination in Austria. <i>Vaccine</i> , 2013, vol. 31, no. 24, pp. 2686–2691.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X13004209 [https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2013.04.001]

57	Phan T.G., Khamrin P., Quang T.D., Dey S.K., Takanashi S., Okitsu S., Maneeakarn N., Ushijima H. Detection and Genetic Characterization of Group A Rotavirus Strains Circulating among Children with Acute Gastroenteritis in Japan. <i>Journal of Virology</i> , 2007, vol. 81, no. 9, pp. 4645–4653.	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.02342-06 [https://doi.org/10.1128/JVI.02342-06]
58	Rasebotsa S., Mwangi P.N., Mogotsi M.T., Sabiu S., Magagula N.B., Rakau K., Uwimana J., Mutesa L., Muganga N., Murenzi D., Tuyisenge L., Jaimes J., Esona M.D., Bowen	-	https://www.nature.com/articles/s41598-020-69973-1 [https://doi.org/10.1038/s41598-020-69973-1]

	<p>M.D., Mphahlele M.J., Seheri M.L., Mwenda J.M., Nyaga M.M. Whole Genome and In-Silico Analyses of G1P[8] Rotavirus Strains from Pre- and Post-Vaccination Periods in Rwanda. Scientific Reports, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 13460.</p>		
59	<p>Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Predominance of New G9P[8] Rotaviruses Closely Related to Turkish Strains in Nizhny Novgorod (Russia). Archives of Virology, 2017, vol. 162, no. 8, pp. 2387–2392.</p>	-	<p>https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-017-3364-7 [https://doi.org/10.1007/s00705-017-3364-7]</p>

60	Sashina T.A., Velikzhanina E.I., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Detection and Full-Genotype Determination of Rare and Reassortant Rotavirus A Strains in Nizhny Novgorod in the European Part of Russia. Archives of Virology, 2023, vol. 168, no. 8, pp. 215.	-	https://link.springer.com/article/10.1007/s00705-023-05838-y [https://doi.org/10.1007/S00705-023-05838-Y]
61	Selvarajan S., Reju S., Gopalakrishnan K., Padmanabhan R., Srikanth P. Evolutionary Analysis of Rotavirus G1P[8] Strains from Chennai, South India. Journal of	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27462 [https://doi.org/10.1002/JMV.27462]

	Medical Virology, 2022, vol. 94, no. 6, pp. 2870–2876.		
62	Svensson L., Sheshberadaran H., Vene S., Norrby E., Grandien M., Wadell G. Serum Antibody Responses to Individual Viral Polypeptides in Human Rotavirus Infections. The Journal of General Virology, 1987, vol. 68, no. 3, pp. 643–51.	-	https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-68-3-643 [https://doi.org/10.1099/0022-1317-68-3-643]
63	Tahar A.S., Ong E.J., Rahardja A., Mamora D., Lim K.T., Ahmed K., Kulai D., Tan C.S. Emergence of Equine-like G3 and Porcine-like G9 Rotavirus Strains in Sarawak, Malaysia: 2019–2021.	-	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.28987 [https://doi.org/10.1002/jmv.28987]

	Journal of Medical Virology, 2023, vol. 95, pp. e28987.		
64	Thanh H.D., Tran V.T., Lim I., Kim W. Emergence of Human G2P[4] Rotaviruses in the Post-Vaccination Era in South Korea: Footprints of Multiple Interspecies Re-Assortment Events. Scientific Reports, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 2–11.	-	https://www.nature.com/articles/s41598-018-24511-y [https://doi.org/10.1038/s41598-018-24511-y]
65	Troeger C., Khalil I.A., Rao P.C., Cao S., Blacker B.F., Ahmed T., Armah G., Bines J.E., Brewer T.G., Colombara D.V., Kang G., Kirkpatrick B.D., Kirkwood C.D., Mwenda J.M., Parashar U.D.,	-	https://jamanetwork.com/journals/jama-pediatrics/fullarticle/2696431 [https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1960]

	<p>Petri W.A. Jr, Riddle M.S., Steele A.D., Thompson R.L., Walson J.L., Sanders J.W., Mokdad A.H., Murray C.J.L., Hay S.I., Reiner R.C. Jr. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. JAMA Pediatrics, 2018, vol. 172, no. 10, pp. 958.</p>		
66	<p>Wang Y.H., Pang B.B., Ghosh S., Zhou X., Shintani T., Urushibara N., Song Y.W., He M.Y., Liu M.Q., Tang W.F., Peng J.S., Hu Q., Zhou D.J., Kobayashi N. Molecular Epidemiology and</p>	-	<p>https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088850 [https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088850]</p>

	Genetic Evolution of the Whole Genome of G3P[8] Human Rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013. PLoS ONE, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 1–22.		
67	Ward R. Mechanisms of Protection against Rotavirus Infection and Disease. Pediatric Infectious Disease Journal, 2009, vol. 28, suppl. 3, pp. S57–S59.	-	https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2009/03001/mechanisms_of_protection_against_rotavirus.4.aspx [https://doi.org/10.1097/INF.0B013E3181967C16]
68	Wei J., Li J., Zhang X., Tang Y., Wang J., Wu Y. A Naturally Processed Epitope on Rotavirus VP7 Glycoprotein Recognized by HLA-A2.1-Restricted Cytotoxic	-	https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/vim.2008.0091 [https://doi.org/10.1089/VIM.2008.0091]

	CD8+ T Cells. Viral Immunology, 2009, vol. 22, no. 3, pp. 189–194.		
69	Zade J.K., Kulkarni P.S., Desai S.A., Sabale R.N., Naik S.P., Dhere R.M. Bovine Rotavirus Pentavalent Vaccine Development in India. Vaccine, 2014, vol. 32, suppl. 1, pp. A124-A128.	-	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14003417?via%3Dihub [https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2014.03.003]
70	Zeller M., Donato C., Trovão N.S., Cowley D., Heylen E., Donker N.C., McAllen J.K., Akopov A., Kirkness E.F., Lemey P., Van Ranst M., Matthijssens J., Kirkwood C.D. Genome-Wide	-	https://academic.oup.com/gbe/article/7/9/2473/590834 [https://doi.org/10.1093/gbe/evv157]

	Evolutionary Analyses of G1P[8] Strains Isolated before and after Rotavirus Vaccine Introduction. <i>Genome Biology and Evolution</i> , 2015, vol. 7, no. 9, pp. 2473–2483.		
71	Zeller M., Nuyts V., Heylen E., De Coster S., Conceição-Neto N., Van Ranst M., Matthijssens J. Emergence of Human G2P[4] Rotaviruses Containing Animal Derived Gene Segments in the Post-Vaccine Era. <i>Scientific Reports</i> , 2016, vol. 6, pp. 36841. -		https://www.nature.com/articles/srep36841 [https://doi.org/10.1038/SREP36841]

72	Zeller M., Patton J.T., Heylen E., De Coster S., Ciarlet M., Van Ranst M., Matthijnsens J. Genetic Analyses Reveal Differences in the VP7 and VP4 Antigenic Epitopes between Human Rotaviruses Circulating in Belgium and Rotaviruses in Rotarix and RotaTeq. Journal of Clinical Microbiology, 2012, vol. 50, no. 3, pp. 966–976.	-	https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.05590-11 [https://doi.org/10.1128/JCM.05590-11]
----	--	---	--