Инфекция и иммунитет
2025, Т. 15, № 2, с. 258–270

Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet
2025, vol. 15, no. 2, pp. 258–270

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

Т.А. Сашина, О.В. Морозова, Е.И. Великжанина, Н.В. Епифанова, Н.А. Новикова

ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

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 г. *Материалы и 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 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, аминокислотные замены, ротавирусные вакцины, филогенетический анализ, линии ротавирусов, сублинии ротавирусов.*

Адрес для переписки:
Сашина Татьяна Александровна
603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71, ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.
Тел.: 8 (831) 469-79-11.
E-mail: tatyana.sashina@gmail.com

Contacts:
Tatiana A. Sashina
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Malaya Yamskaya str., 71, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (831) 469-79-11.
E-mail: tatyana.sashina@gmail.com

Для цитирования:
Сашина Т.А., Морозова О.В., Великжанина Е.И., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Филогенетическая характеристика и анализ антигенных эпитопов российских ротавирусов в сравнении с вакцинными штаммами // Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 2. С. 258–270. doi: 10.15789/2220-7619-PCA-17805

Citation:
Sashina T.A., Morozova O.V., Velikzhanina E.I., Epifanova N.V., Novikova N.A. Phylogenetic characteristics and analysis of the antigenic epitopes of Russian rotaviruses in comparison with vaccine strains // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 2, pp. 258–270. doi: 10.15789/2220-7619-PCA-17805

© Сашина Т.А. и др., 2025

DOI: http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-PCA-17805

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution 4.0
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

PHYLOGENETIC CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF THE ANTIGENIC EPITOPES OF RUSSIAN ROTAVIRUSES IN COMPARISON WITH VACCINE STRAINS

Sashina T.A., Morozova O.V., Velikzhanina E.I., Epifanova N.V., Novikova N.A.

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation

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. *Materials and 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. *Conclusion*. 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.

Key words: *rotaviruses, antigenic epitopes, amino acid substitutions, rotavirus vaccines, phylogenetic analysis, rotavirus lineages, rotavirus sublineages.*

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, полученным в Глобальном Исследовании Бремени Болезней в 2016 г. (Global Burden of Disease Study 2016), после начала применения вакцин, они стали причиной 258 млн 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 г. 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 г. 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 рогатого скота и имеющие генотипы G1, G2, G3, G4 и P[8] (табл. 1). Несколько позднее, в 2018 г., были одобрены для применения еще две вакцины, разработанные в Индии: моновалентная и пентавалентная. Моновалентная вакцина основана на природном реассортантном штамме 116E генотипа G9P[11], выделенном от новорожденных с бессимптомной инфекцией. Пентавалентная вакцина содержит реассортанты, полученные от ротавируса крупного рогатого скота и ротавирусов человека с генотипами G1, G2, G3, G4 и G9 [18].

К 2019 г. применение вакцин позволило существенно снизить заболеваемость и смертность от ротавирусной инфекции в мире [16, 35]. По оценкам специалистов Центров по контро-

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** Reference
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	[45]
	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	

лю и профилактике заболеваний США (CDC), вакцинация способствовала сокращению числа смертей на 36% [15]. Ежегодно они помогают предотвратить около 751 609 госпитализаций [35]. На территории России с 2012 и 2020 г. соответственно разрешены для применения две пентавалентные вакцины. Однако охват вакцинацией детского населения в целом по стране в 2022 и 2023 гг. оставался крайне низким (7,15 и 12,07% соответственно) и не оказывал влияние на проявления эпидемического процесса РВИ [3].

Ротавирусы характеризуются большим генетическим и антигенным разнообразием. Они реализуют молекулярные механизмы генерации новых вариантов, что позволяет им уходить от иммунного ответа хозяина — как естественного, так и сформированного вакциной. Эти механизмы включают быстрое возникновение новых вариантов посредством реассортации и заимствования генов от ротавирусов животных (антигенный шифт), и постепенное накопление точечных мутаций в иммунологически важных областях (антигенный дрейф) [30]. Основными белками, которые распознаются нейтрализующими антителами и вирус-специфическими Т-лимфоцитами, считаются компоненты наружного капсида VP4 и VP7 [67, 72]. Различия между локально циркулирующим ротавирусами и вакцинными штаммами в антигенных эпитопах на поверхности этих белков могут влиять на эффективность действия вакцин. Тример VP7 на два антигенных эпитопа для нейтрализующих антител: 7-1 и 7-2. Эпитоп 7-1 охватывает область на границе двух субъединиц и поэтому разделен на участки 7-1a и 7-1b [9]. В N-концевом участке белка VP7 обнаружены две области, распознаваемые Т-клетками [36, 68].

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

Материалы и методы

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

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

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

Результаты

Филогенетический анализ российских и вакцинных штаммов на основе гена VP7

Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидных последовательностей изолятов РВА из России (Нижний Новгород, Москва, Новосибирск) и других стран, а также компонентов вакцин, представлено на рис. 1. Российские штаммы вошли в состав 13 кластеров, соответствующих разным филогенетическим линиям и сублиниям. Двенадцать штаммов генотипа G1, цирукулировавшие в Нижнем Новгороде, Москве и Новоисбирске в 2017–2023 гг., относились к филогенетической линии G1-II (сублиния C). Один штамм из Нижнего Новгорода 2017 г. вошел в состав линии G1-I (сублиния A). Вакцинные штаммы принадлежали другим филогенетическим кластерам, соответствующим линии G1-III (WI79-9, D) и сублинии G1-II-A (A41CB052A). Ротавирусы генотипа G2, взятые в исследование, были представителями двух сублиний филогенетической линии G2-IV: a-1 (6 штаммов) и a-3 (20 штаммов). Вакцинные штаммы DS-1 и SC2-9 принадлежали линиям I и II соответственно.

Российские ротавирусы генотипа G3 были наиболее генетически гетерогенны. Основная часть штаммов (n = 19), выявленных в 2017–2023 гг., имели генотип G3P[8] и были представителями линии G3-I, которая включает широко распространенный в мире DS-1-подобный реассортантный вариант, который в литературе обозначают как «equine-like» — подобный ротавирусам лошадей [24]. Циркуляция данных штаммов на территории России ранее уже была отмечена [4, 5, 47, 60]. Один штамм генотипа G3P[8], выявленный в 2023 г. в Нижнем Новгороде, относился к сублинии G3-3-a. Ранее ротавирусы данной сублинии были широко представлены в России [5]. Однако после 2019 г. они не выявлялись. В Италии, напротив, представители данных филогенетических линий коциркулировали в период 2017–2020 гг. [13]. Небольшая часть штаммов (n = 6) относилась к сублинии G3-3-e, которая включает эволюционно обособленные штаммы генотипа G3P[9], родственные ротавирусам кошек и собак [60]. Вакцинные штаммы WI78-8 и P относились к сублинии G3-3-d, в состав которой не вошел ни один из российских ротавирусов.

Ротавирусы генотипа G4P[8] (n = 7), как и большинство выявленных в России ранее, были представителями сублинии G4-I-c. Вакцинные штаммы ST3 и BrB-9 относились к сублинии G4-I-a. Один штамм генотипа G6P[9] принадлежал линии G6-I, в то время как вакцинный штамм WI79-4 вошел в состав линии G6-IV. Ротавирусы генотипа G8P[8] (n = 13) группировались в кластер, соответствующий сублинии G8-IV, и были филогенетически близки реассортантным ротавирусам из Вьетнама, Испании, Таиланда, Японии и других стран (2013–2017 гг.).

Ротавирусы генотипа G9 были генетически гетерогенны и вошли в состав двух филогенетических линий (III и VI). Основная часть штаммов (n = 25) были представителями сублинии G9-III-d, зафиксированной в России с 2011 г. [1]. Остальные штаммы (n = 7) относились к сублинии G9-VI-e, редкой для территории нашей страны. Увеличение доли штаммов данной линии также было отмечено в Малайзии, где в целом был показан рост вклада ротавирусов в структуру ОКИ до 37,2% [8], и в Китае [42]. Вакцинные штаммы AU-32 и 116E принадлежали линиям G9-I и G9-II соответственно. Ротавирусы генотипа G12P[8] вошли в кластер, соответствующий линии G12-III.

Сравнение аминокислотной последовательности белка VP7 российских и вакцинных штаммов в области антигенных эпитопов

Сравнительный анализ компонентов индийской пентавалентной вакцины и гомотипичных им российских штаммов в области нейтрализующих антигенных эпитопов 7-1a, 7-1b

и 7-2 показал от 3 до 6 аминокислотных различий (табл. 2). При этом наибольшее количество присутствовало у штаммов сублиний G1-I-A, G2-IV a-1 и линии G3-I. Наименьшее число замен имели представители сублиний G1-II-C, G3-3-e и G9-VI-e. Гетеротипичные штаммы генотипов G6, G8 и G12 в своей аминокислотной последовательности имели существенно больше аминокислотных замен (от 13 до 19). В области Т-клеточных эпитопов белка VP7 у гомотипичных штаммов было обнаружено от 1 до 4 замен (табл. 3). Наибольшее количество различий имели представители линии G3-I и сублинии G4-I-c, а наименьшее — сублинии G2-IVa-1. У гетеротипичных штаммов в структуре антигенных сайтов выявлено от 10 до 16 замен.

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

Обсуждение

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

Ранее при анализе конформационных антигенных эпитопов 7-1a, 7-1b и 7-2 в сравнении с вакцинным штаммом A41CB052A (RV1) было показано от 8 до 19 замен, при этом наименьшее

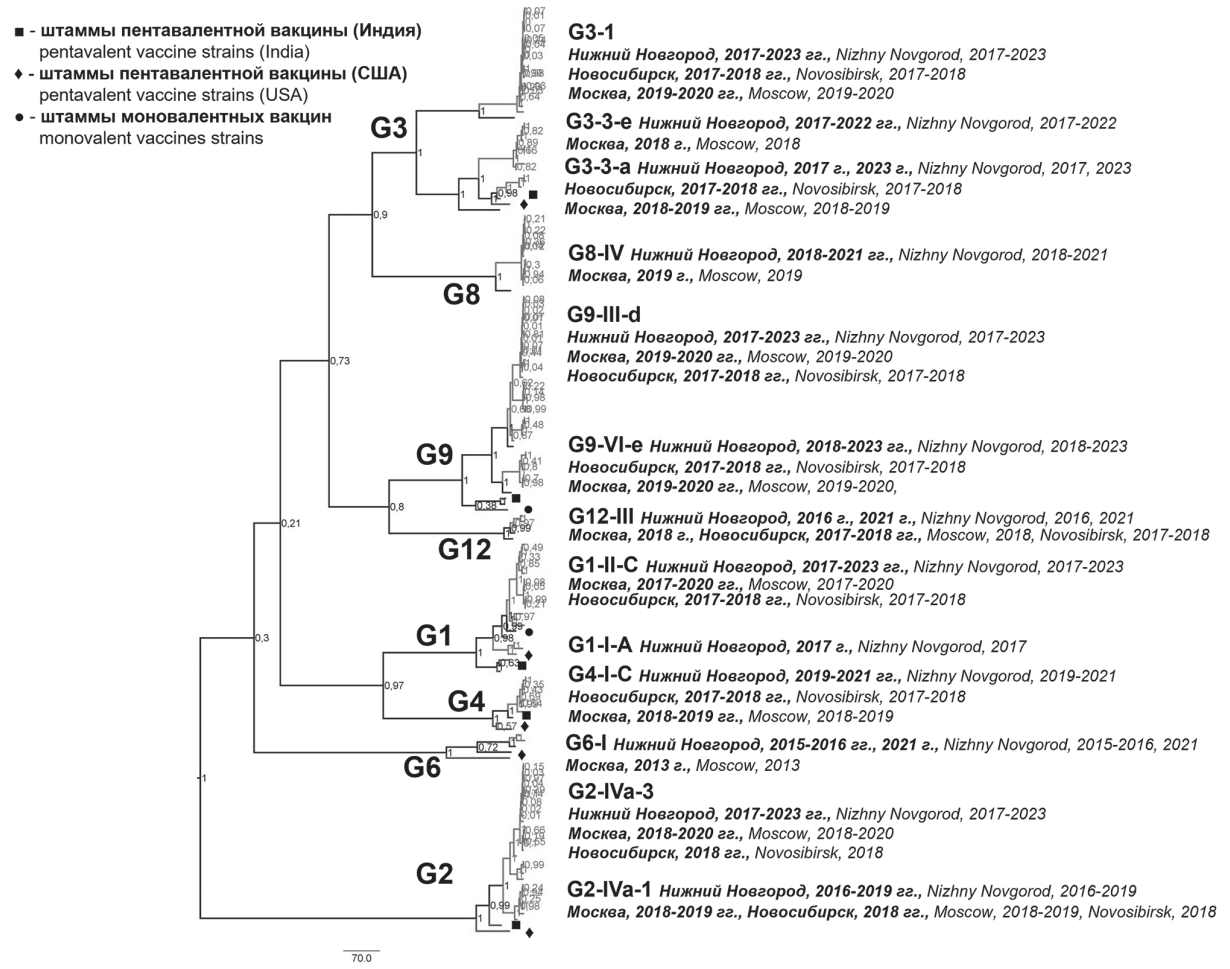

Рисунок 1. Филогенетическое дерево на основе гена VP7 ротавирусов

Figure 1. Phylogenetic tree on the base of rotavirus VP7 gene

Примечание. Квадраты соответствуют штаммам пентавалентной вакцины (Индия), ромбы — штаммам пентавалентной вакцины (США), круги — штаммам обеих моновалентных вакцин.

Note. Squares represent strains of the pentavalent vaccine (India), diamonds — strains of the pentavalent vaccine (USA), circles — strains of both monovalent vaccines.

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**	**123**	**125**	**129**	**130**	**291**	**201**	**211**	**212**	**213**	**238**	**242**	**143**	**145**	**146**	**147**	**148**	**190**	**217**	**221**	**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 Vaccine 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 Vaccine 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/P	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 Vaccine 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	
G2-IVa-1	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	T	I	T	N	L	I	A	L	M	S	P	F	V	R	T	Q	N	1
G2-IVa-3	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	T/I	I	T	N	L	I	A/N/S	L	M	S	P	F	V	R	T	Q	N	3
Вакцинный P, G3-3-d Vaccine P, G3-3-d	V	I	L	L	N	Y	V	L	K	S	L	T	R	I	I	V	I	L	S	P	L	L	N	A	Q	N	
G3-I	F	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	L/V	T	R	I	I	V	I	L	S	P	L	L	K	A	Q	N	4
G3-3-e	V	I	L	L	N	Y	V	L	K	S	L	T	R	I	I	V	V	L	S	P	F	L	N	A	Q	N	2
Вакцинный ST3, G4-I-a Vaccine ST3, G4-I-a	F	V	L	V	S	Y	I	L	K	T	I	I	K	V	I	V	V	L	S	V	L	S	N	A	Q	N	
G4-I-C	L/F	V	F	V/L	S	Y	I	L	K/R	T	I	I	K	V	I/V	V	V	L	S	V	L	S	N	A	Q	N	4
Вакцинный AU32, G9-I Vaccine AU32, G9-I	I	I	L	L	N	Y	T	L	K	S	L	T	S	L	I	V	I	V	S	P	F	V	K	T	Q	N	
G9-III-d	I	V	L	L	N	Y	I/M	L	K	S	L	T	S	L	I	V	I	T/L/ A/V	S	P	F	V	K	T	Q	N	3
G9-VI-e	I	V	L	L	N	Y	I	L	K	S	L	T	S	L	I	V	I	L	S	P	F	V	K	T	Q	N	3
Гетеротипичные штаммы Heterotypic strains																											
G6-I	I	T/S	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	V	V	V	I	M/V	T/A	I	I/T	A/V/T	N	A	Q	N	10–15
G8-IV	L	V	L	L	N/I	Y	I	L	K	S	I/R	T	R	F	I	V	I	I	T	P	F	V	N	S	Q	N	11–15
G12-III	I	I	L/I	L	N	Y	I	L	K	S	I	T	N	I	V/F	V	V	V/I	L	P	F	I	K	A	Q	N	11–16

их число было у штаммов генотипа G1, гомотипичных вакцинному, а наибольшее — у ротавирусов генотипа G2. В сравнении со штаммами вакцины RV5 для гомотипичных им штаммов было обнаружено от 2 до 10 замен аминокислот. В этом случае, напротив, наибольшим количеством различий характеризовались штаммы генотипа G1 (сублиния G1-I-A), а наименьшим — ротавирусы генотипа G2 [49]. Для вакцинного штамма 116E среди гомотипичных ему ротавирусов выявлено 4 замены аминокислот [2]. В области Т-клеточных антигенных эпитопов у российских ротавирусов, гомотипичных штаммам разных вакцин, было обнаружено от 2 до 6 замен (генотипы G4 и G1 соответственно) [48].

Мы дополнили имеющиеся данные результатами сравнения ротавирусов, циркулировавших в Москве, Нижнем Новгороде и Новосибирске в 2016–2023 гг., со штаммами индийской пентавалентной вакцины, одобренной для применения в России в 2020 г. В структуре конформационных В-клеточных антигенных эпитопов белка VP7 гомотипичные вакцинным штаммы имели от 3 до 8 замен аминокислот, а гетеротипичные — до 19 замен аминокислот. Область линейных Т-клеточных эпитопов также характеризовалась вариабельностью аминокислотной последовательности: обнаружены мутации в 1–4 позициях у гомотипичных штаммов и в 10–16 позициях у гетеротипичных штаммов.

В литературе доступна обширная информация об аминокислотных заменах в антигенных сайтах, благодаря проведению аналогичных исследований во многих странах. В большинстве случаев, эти работы посвящены сравнительному анализу локально циркулирующих ротавирусов с компонентами двух наиболее распространенных вакцин — моновалентной (RV1, Бельгия) и пентавалентной (RV5, США). Так, проанализированы ротавирусы, циркулировавшие в Габоне, США, Катаре, Тунисе, Руанде, на Ближнем Востоке, в Северной Африке и в других регионах [29, 41, 44, 51, 53, 58]. В случае моновалентной вакцины RV1 для ротавирусов генотипа G1P[8] из разных стран, гомотипичных штамму A41CB052A, было обнаружено от 1 до 10 замен аминокислот [53, 58]. Штаммы других генотипов отличались от него в 7-19 позициях антигенных эпитопов, наибольшее количество различий было показано для генотипов G2 и G12 [29, 44, 53]. В сравнении с компонентами пятивалентной вакцины (RV5, США) гомотипичные ротавирусы имели от 2 до 13 аминокислотных замен (генотипы G4 и G3 соответственно) [41, 44], а гетеротипичные — от 3 до 24 (генотипы G9 и G12 соответственно) [29, 51].

В сравнении со штаммом моновалентной вакцины 116E (Индия) проанализированы ротавирусы генотипа G9P[8], циркулировавшие в Китае, Катаре, Аргентине, Сербии, Индии

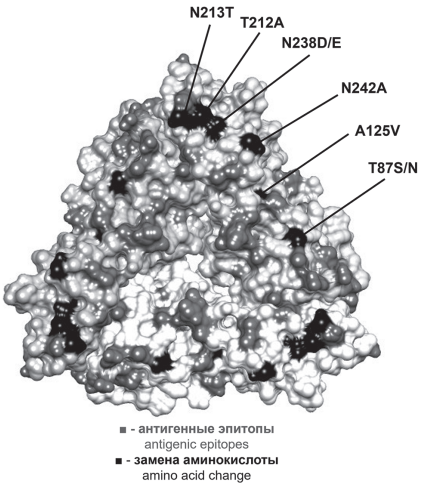

Рисунок 2. Структурная модель тримера VP7

Figure 2. Structural model of trimeric VP7

Примечание. Разные субъединицы тримера окрашены оттенками серого. Области конформационных антигенных эпитопов для нейтрализующих антител отмечены темно-серым. Замены аминокислот, характерные для российских ротавирусов генотипа G3P[8] (линия G3-I) в сравнении с вакцинным штаммом P отмечены черным.

Note. Different subunits of the trimer are colored in shades of gray. Regions of conformational antigenic epitopes for neutralizing antibodies are marked in dark gray. Amino acid changes specific to Russian genotype G3P[8] rotaviruses (G3-I lineage) compared to the vaccine strain P are shown in black.

и Тунисе [25, 34, 42, 44, 51]. Для них обнаружено от 3 до 6 замен, что соизмеримо с количеством, выявленным у российских штаммов [2].

Сравнению локально циркулирующих ротавирусов и штаммов пятивалентной вакцины (Индия) посвящено только небольшое число опубликованных работ. Изучены штаммы лишь отдельных генотипов, выделенные в Китае, на юге Индии и в Малайзии [7, 42, 61]. Так, у ротавирусов генотипа G9P[8] (линия VI) обнаружено от 2 до 4 замен в сравнении с соответствующим вакцинным компонентом [7, 42]. Для ротавирусов генотипа G1P[8] линии G1-I выявлено 8 мутаций, а у представителя линии G1-II — 2 мутации [61]. Это согласуется с числом замен, обнаруженных у российских штаммов, гомотипичным вакцинным.

В литературе имеются сведения об аминокислотных различиях с вакцинными компонентами в области антигенных эпитопов нового геноварианта вируса линии G3-I, подобного ротавирусам лошадей. У ротавирусов из Ирана показаны 3 замены в сравнении с гомотипичным штаммом пятивалентной вакцины (RV5, США) [50]. В Малайзии для штаммов, выделенных в штате Сарауак, выявлено 5 мутаций [63], а в штате Сабах — 7 замен [8]. Изоляты из Танзании имели 5 замен [40], и аналогичные результаты показаны для ротавирусов, циркулировавших в Италии в 2017–2020 гг. [13]. Российские штаммы имели

по 6 мутаций в сравнении с гомотипичными компонентами обеих пятивалентных вакцин, что свидетельствует о том, что реассортантные ротавирусы, циркулирующие на разных территориях, могут иметь некоторые различия в структуре антигенных эпитопов, несмотря на их филогенетическое родство. Примечательно, что и реассортантные штаммы, и штаммы разных вакцин имеют вариабельность аминокислотной последовательности в позиции 238, которая в случае присутствия аспарагина потенциально является сайтом N-гликозилирования [13, 29, 41, 42, 50, 51, 55]. Сайты гликозилирования сами по себе редки среди ротавирусов. У других вирусов, например, SARS-CoV-2, гликозилирование определяет их иммуногенность путем модуляции взаимодействия с рецепторами или маскировки антигенных сайтов [42]. В случае замен аминокислот в этом сайте возможно изменение заряда и полярности, что может повлиять на химические свойства белка в целом, а также на гидрофобность данного эпитопа и сделать его недоступным для антител [55]. Например, замена K238N вызывала снижение нейтрализации штаммов PB животных [22].

У ротавирусов других генотипов аминокислоты в некоторых позициях (94, 96, 97, 147, 148, 190, 208, 211, 213 и 217) также имеют значение для нейтрализации, а мутации в этих сайтах могут изменять антигенные свойства. Например, имеется информация об антигенных различиях между штаммами линий II и III генотипа G1, которые имеют сходство аминокислотного состава белка VP7 в диапазоне 95,9–96,5% и различаются аминокислотами в положениях 97 и 147. Антисыворотка против штамма линии III (D, входит в состав пятивалентной вакцины) нейтрализовала другой штамм той же линии (Wa) более эффективно, чем штаммы линии II [38]. Российские штаммы линии G1-I имели 5 замен аминокислот в таких позициях (94, 97, 123, 147 и 217), линии G1-II — 3 замены (97, 147 и 217). Мутации в положениях 94 и 217 связаны с «ускользанием» вируса от действия иммунной системы [43, 72]. Замена S123N не является мутацией, способствующей ускользанию от иммунитета. Однако она чаще обнаруживалась среди вакцинированных детей, что может указывать на возможное селективное давление [44].

Штаммы генотипа G2 обычно связаны с генотипом P[4], поэтому при использовании пятивалентных вакцин защита от них во многом зависит от VP7-компонента. Было выдвинуто предположение, что внезапное возникновение эпидемически значимых штаммов генотипа G2 на Тайване и их быстрое распространение в мире произошло благодаря их способности к уклонению от иммунного ответа за счет антигенных изменений, вызванных заменой аминокислоты в положении 96 в антигенном регионе 7-1a [27, 28, 33]. Российские штаммы имели указанную замену, а также мутации в позициях 87, 213 и 242. Имеются сведения, что эти мутации связаны с введением вакцинации в разных странах, возможно вследствие антигенного давления на эти сайты [64, 72].

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

Эффекты применения вакцин на популяцию ротавирусов остаются до конца неясны. В Бельгии, где средний охват вакцинацией моновалентной вакциной RV1 составил 88,5%, среди привитых детей наблюдалась значимо более высокая доля ротавирусов генотипа G2P[4] по сравнению с непривитыми [46]. Другие исследовательские группы сообщили о похожих результатах в Бразилии, Австралии и Австрии [20, 39, 56]. В США и регионах Австралии с высоким уровнем охвата пятивалентной вакциной RV5 отмечалось повышение распространенности генотипа G3P[8] [37, 39, 46]. Однако неизвестно, связана ли такая картина с воздействием вакцин или колебаниями доли разных генотипов, происходящими в процессе естественной циркуляции ротавирусов. Влияние вакцин на популяцию ротавирусов также может быть более сложным, чем просто отбор штаммов определенного генотипа. Об этом свидетельствует более частое обнаружение реассортантов типа G2P[4], содержащих сегменты животного происхождения, или ротавирусов типа G1P[8], имеющих внутренние гены, отличающиеся от штамма RV1, в поствакцинальных исследованиях в Бельгии [70, 71].

Большинство работ, посвященных иммунитету к ротавирусам, сосредоточены на антителах к белкам наружного капсида вириона. Однако и другие иммунологические механизмы могут играть важную роль в течении заболевания и защите от инфекции. Они включают антитела, направленные против белка внутреннего капсида VP6, который может обеспечивать защиту у мышей, или направлены против других структурных и неструктурных белков, которые потенциально могут распознаваться Т-клетками [19, 31, 54]. Более ранние исследования показали, что первичные ротавирусные инфекции связаны с повышением уровня в сыворотке крови анти-

тел, направленных против структурных белков VP2, VP4, VP6, VP7, а также неструктурных белков NSP2 и NSP4 [23, 62]. Так как используемые в настоящее время ротавирусные вакцины являются живыми, все эти пути могут быть в разной степени реализованы при формировании поствакцинального иммунитета.

Заключение

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

Список литературы/References

1. Епифанова Н.В., Морозова О.В., Сашина Т.А., Новикова Н.А. Характеристика ротавируса генотипа G9, выявленного в Нижнем Новгороде в 2011–2012 годах // Медицинский алфавит. 2013. Т. 4, № 24. 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 2011–2012. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet, 2013, vol. 4, no. 24, pp. 20–26. (In Russ.)*]
2. 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. [Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Novikova N.A. Differences in the amino acid composition of the antigen epitop es of the VP7 protein of Russian rotaviruses with the G9 genotype and the vaccine strains RotaTeq, Rotavac, and Rotarix. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 57–66. (In Russ.)*] *doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-57-66*]
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2023: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2024. 364 p. *(In Russ.)*] *URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfszlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu_.pdf*
4. 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., Файзулоев Е.Б. Молекулярно-генетические особенности ротавирусов группы А, выявленных в Москве в 2015–2020 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 1. С. 7–19. [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, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, 2022, vol. 99, no. 1, pp. 7–19. (In Russ.)*] *doi: 10.36233/0372-9311-208*
5. Сашина Т.А., Морозова О.В., Епифанова 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. [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. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, 2021, vol. 66, no. 2, pp. 140–151. (In Russ.)*] *doi: 10.36233/0507-4088-46*
6. Agbemabiese C.A., Nakagomi T., Doan Y.H., Nakagomi O. Whole genomic constellation of the first human G8 rotavirus strain detected in Japan. *Infect. Genet. Evol., 2015, vol. 35, pp. 184–193. doi: 10.1016/j.meegid.2015.07.033*
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. *Arch. Virol., 2023, vol. 168, no. 6: 173. doi: 10.1007/s00705-023-05803-9*
8. Amit L.N., Mori D., John J.L., 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: e0254784. doi: 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 Fab. *Science, 2009, vol. 324, no. 5933, pp. 1444–1447. doi: 10.1126/science.1170481*
10. Bányai K., László B., Duque J., Steele A.D., Nelson E.A., 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. doi: 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 human rotavirus isolated in Montevideo-Uruguay from 1996–1999. *J. Med. Virol., 2003, vol. 71, no. 3, pp. 456–462. doi: 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. *J. Clin. Microbiol., 2002, vol. 40, no. 6, pp. 2016–2022. doi: 10.1128/JCM.40.6.2016-2022.2002*
13. Bonura F., Mangiaracina L., Filizzolo C., Bonura C., Martella V., Ciarlet M., Giammanco G.M., De Grazia S. Impact of vaccination on rotavirus genotype diversity: a nearly two-decade-long epidemiological study before and after rotavirus vaccine introduction in Sicily, Italy. *Pathogens, 2022, vol. 11, no. 4: 424. doi: 10.3390/pathogens11040424*
14. Bucardo F., Karlsson B., Nordgren J., Paniagua M., González A., Amador J.J., Espinoza F., Svensson L. Mutated G4P[8] rotavirus associated with a nationwide outbreak of gastroenteritis in Nicaragua in 2005. *J. Clin. Microbiol., 2007, vol. 45, no. 3, pp. 990–997. doi: 10.1128/JCM.01992-06*
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. *J. Infect. Dis., 2020, vol. 222, no. 10, pp. 1731–1739. doi: 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. *Lancet Glob. Health., 2020, vol. 8, no. 9, pp. e1195–e1202. doi: 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. *J. Infect. Dis., 2022, vol. 226, no. 6, pp. 967–974. doi: 10.1093/infdis/jiac062*
18. Burnett E., Parashar U., Tate J. Rotavirus vaccines: effectiveness, safety, and future directions. *Paediatr. Drugs, 2018, vol. 20, no. 3, pp. 223–233. doi: 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. doi: 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., Bóia M.N., Leite J.P. Rotavirus genotype distribution after vaccine introduction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg. Infect. Dis., 2009, vol. 15, no. 1, pp. 95–97. doi: 10.3201/eid1501.071136*
21. Caust J., Dyall-Smith M.L., Lazdins I., Holmes I.H. Glycosylation, an important modifier of rotavirus antigenicity. *Arch. Virol., 1987, vol. 96, no. 3–4, pp. 123–134. doi: 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? *J. Virol., 1997, vol. 71, no. 11, pp. 8213–8220. doi: 10.1128/JVI.71.11.8213-8220.1997*
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. doi: 10.1002/(SICI)1096-9071(199809)56:1<58::AID-JMV10>3.0.CO;2-S*
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 Australian children. *J. Gen. Virol., 2016, vol. 97, no. 2, pp. 403–410. doi: 10.1099/jgv.0.000352*
25. Cuffia V.I., Díaz Ariza Mdel C., 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 Immunol., 2016, vol. 29, no. 6, pp. 367–371. doi: 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 G.P., Phukan A.C., Kobayashi N., Naik T.N. Emergence of novel human group A rotavirus G12 strains in India. *J. Clin. Microbiol., 2003, vol. 41, no. 6, pp. 2760–2762. doi: 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. *Arch. Virol., 2014, vol. 159, no. 2, pp. 315–319. doi: 10.1007/s00705-013-1804-6*
28. Doan Y.H., Nakagomi T., Cunliffe N.A., Pandey B.D., Sherchand J.B., Nakagomi O. The 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. *Arch. Virol., 2011, vol. 156, no. 11, pp. 1969–1978. doi: 10.1007/s00705-011-1083-z*
29. 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. *J. Infect. Public. Health., 2022, vol. 15, no. 11, pp. 1193–1211. doi: 10.1016/j.jiph.2022.09.001*
30. Estes M.K., Greenberg H.B. Rotaviruses. Fields Virology. Eds. 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. *J. Infect. Dis., 1999, vol. 179, suppl. 3, pp. S466–S469. doi: 10.1086/314805*
32. Glass R.I., Bhan M.K., Ray P., Bahl R., Parashar U.D., 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. *J. Infect. Dis., 2005, vol. 192, suppl. 1, pp. S30–S35. doi: 10.1086/431498*
33. Gómara M.I., Cubitt D., Desselberger U., Gray J. Amino acid substitution within the VP7 protein of G2 rotavirus strains associated with failure to serotype. *J. Clin. Microbiol., 2001, vol. 39, no. 10, pp. 3796–3798. doi: 10.1128/JCM.39.10.3796-3798.2001*
34. 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 vaccine strain. *Vaccine, 2021, vol. 39, no. 4, pp. 646–651. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.12.037*
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. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc., 2022, vol. 11, no. 4, pp. 149–158. doi: 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. *J. Immunol., 2010, vol. 184, no. 4, pp. 2204–2210. doi: 10.4049/jimmunol.0900709*
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.; National Rotavirus Strain Surveillance System. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr. Infect. Dis. J., 2011, vol. 30, no. 1 (suppl.), pp. S42–S47. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefd78*

38. 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. *Arch. Virol., 1996, vol. 141, no. 11, pp. 2057–2076. doi: 10.1007/BF01718215*
39. Kirkwood C.D., Boniface K., Barnes G.L., Bishop R.F. Distribution of rotavirus genotypes after introduction of rotavirus vaccines, Rotarix® and RotaTeq®, into the National Immunization Program of Australia. *Pediatr. Infect. Dis. J., 2011, vol. 30, no. 1 (suppl.), pp. S48–S53. doi: 10.1097/INF.0b013e3181fefd90*
40. 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 Southern Highlands and Eastern Tanzania. *Acta Trop., 2023, no. 242: 106902. doi: 10.1016/j.actatropica.2023.106902*
41. Manouana G.P., Niendorf S., Tomazatos A., Mbong Ngwese M., Nzamba Maloum M., Nguema Moure P.A., Bingoulou Matsougou G., 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 gastroenteritis. *EBioMedicine, 2021, no. 73: 103648. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103648*
42. 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. *Front. Cell. Infect. Microbiol., 2022, no. 12: 927490. doi: 10.3389/fcimb.2022.927490*
43. Maranhão A.G., Vianez-Júnior J.L., 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. *Infect. Genet. Evol., 2012, vol. 12, no. 7, pp. 1397–1404. doi: 10.1016/j.meegid.2012.04.018*
44. 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 children infected with rotavirus in Qatar. *Pediatr. Res., 2023, vol. 94, no. 2, pp. 477–485. doi: 10.1038/s41390-023-02468-7*
45. Matthijnssens 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. *Virology, 2010, vol. 403, no. 2, pp. 111–127. doi: 10.1016/j.virol.2010.04.004*
46. Matthijnssens 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 Rev. Vaccines, 2012, vol. 11, no. 11, pp. 1347–1354. doi: 10.1586/erv.12.105*
47. 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). *Braz. J. Microbiol., 2023, vol. 54, no. 4, pp. 2867–2877. doi: 10.1007/s42770-023-01155-3*
48. Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Zverev V.V., Kashnikov A.U., Novikova N.A. Phylogenetic comparison of the VP7, VP4, VP6, and NSP4 genes of rotaviruses isolated from children in Nizhny Novgorod, Russia, 2015–2016, with cogent genes of the Rotarix and RotaTeq vaccine strains. *Virus Genes, 2018, vol. 54, no. 2, pp. 225–235. doi: 10.1007/s11262-017-1529-9*
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. *Arch. Virol., 2015, vol. 160, no. 7, pp. 1693–1703. doi: 10.1007/s00705-015-2439-6*
50. 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 and RotaTeq vaccine strains before their use for universal mass vaccination. *J. Med. Virol., 2020, vol. 92, no. 8, pp. 1110–1123. doi: 10.1002/jmv.25642*
51. Mouna B.H., Hamida-Rebaï M.B., Heylen E., Zeller M., Moussa A., Kacem S., Van Ranst M., Matthijnssens 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. *Infect. Genet. Evol., 2013, vol. 18, pp. 132–144. doi: 10.1016/j.meegid.2013.05.008*
52. Ndze V.N., Esona M.D., Achidi E.A., Gonsu K.H., Dóró 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. *Infect. Genet. Evol., 2014, vol. 28, pp. 537–560. doi: 10.1016/j.meegid.2014.10.009*
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. *J. Virol., 2018, vol. 93, no. 1: e01476-18. doi: 10.1128/JVI.01476-18*
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 α4β7 and CCR9. *Virology, 2014, vol. 452–453, pp. 191–201. doi: 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., Rajčević S., Hrnjaković Cvjetković I. Detection and molecular characterization of rotavirus infections in children and adults with gastroenteritis from Vojvodina, Serbia. *Microorganisms, 2022, vol. 10, no. 10: 2050. doi: 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. *Vaccine, 2013, vol. 31, no. 24, pp. 2686–2691. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.001*
57. Phan T.G., Khamrin P., Quang T.D., Dey S.K., Takanashi S., Okitsu S., Maneekarn N., Ushijima H. Detection and genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan. *J. Virol., 2007, vol. 81, no. 9, pp. 4645–4653. doi: 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 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. *Sci. Rep., 2020, vol. 10, no. 1: 13460. doi: 10.1038/s41598-020-69973-1*

59. 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). *Arch. Virol., 2017, vol. 162, no. 8, pp. 2387–2392. doi: 10.1007/s00705-017-3364-7*
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. *Arch. Virol., 2023, vol. 168, no. 8: 215. doi: 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. *J. Med. Virol., 2022, vol. 94, no. 6, pp. 2870–2876. doi: 10.1002/jmv.27462*
62. Svensson L., Sheshberadaran H., Vene S., Norrby E., Grandien M., Wadell G. Serum antibody responses to individual viral polypeptides in human rotavirus infections. *J. Gen. Virol., 1987, vol. 68 (Pt 3), pp. 643–651. doi: 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. *J. Med. Virol., 2023, vol. 95, no. 8: e28987. doi: 10.1002/jmv.28987*
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. *Sci. Rep., 2018, vol. 8, no. 1: 6011. doi: 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., 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 Pediatr., 2018, vol. 172, no. 10, pp. 958–965. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960*
66. 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 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: e88850. doi: 10.1371/journal.pone.0088850*
67. Ward R. Mechanisms of protection against rotavirus infection and disease. *Pediatr. Infect. Dis J., 2009, vol. 28, no. 3 (suppl.), pp. S57–S59. doi: 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 CD8+ T cells. *Viral Immunol., 2009, vol. 22, no. 3, pp. 189–194. doi: 10.1089/vim.2008.0091*
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. doi: 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., Matthijnssens J., Kirkwood C.D. Genome-wide evolutionary analyses of G1P[8] strains isolated before and after rotavirus vaccine introduction. *Genome. Biol. Evol., 2015, vol. 7, no. 9, pp. 2473–2483. doi: 10.1093/gbe/evv157*
71. Zeller M., Nuyts V., Heylen E., De Coster S., Conceição-Neto N., Van Ranst M., Matthijnssens J. Emergence of human G2P[4] rotaviruses containing animal derived gene segments in the post-vaccine era. *Sci. Rep., 2016, no. 6: 36841. doi: 10.1038/srep36841*
72. Zeller M., Patton J.T., Heylen E., De Coster S., Ciarlet M., Van Ranst M., Matthijnssens J. Genetic analyses reveal differences in the VP7 and VP4 antigenic epitopes between human rotaviruses circulating in Belgium and rotaviruses in Rotarix and RotaTeq. *J. Clin. Microbiol., 2012, vol. 50, no. 3, pp. 966–976. doi: 10.1128/JCM.05590-11*

Авторы:

Сашина Т.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Морозова О.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Великжанина Е.И., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Епифанова Н.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия;
Новикова Н.А., д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия.

Authors:

Sashina T.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Morozova O.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Velikzhanina E.I., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Epifanova N.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation;
Novikova N.A., DSc (Biology), Professor, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, Head of the Laboratory Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhniy Novgorod, Russian Federation.

Поступила в редакцию 02.11.2024
Принята к печати 24.12.2024

Received 02.11.2024
Accepted 24.12.2024