

- structure of the influenza virus A. *Voprosy virusologii*. 2014; 59 (3): 41–6. (in Russian)
14. Zhirnov O.P., Manykin A.A. Abnormal morphological vesicles in influenza A virus exposed to acid pH. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 158 (6): 776–80.
 15. Pinto L.H., Lamb R.A. The M2 proton channels of influenza A and B viruses. *J. Biol. Chem.* 2006; 281 (14): 8997–9000.
 16. Zhirnov O.P. The proteins of influenza virus: solubilization in vitro matrix protein M1 virion depends on proteolytic cutting hemagglutinin and the pH. In: Kaverin N.V., ed. *Molecular Biology and Genetic Engineering of Viruses [Molekulyarnaya biologiya i geneticheskaya inzheneriya virusov]*. Moscow; 1989: 50–7. (in Russian)
 17. Zhirnov O.P. Solubilization of matrix protein M1/M from virions occurs at different pH for orthomyxo- and paramyxoviruses. *Virology*. 1990; 176 (1): 274–9.
 18. Zhirnov O.P. Isolation of matrix protein M1 from influenza viruses by acid-dependent extraction with nonionic detergent. *Virology*. 1992; 186 (1): 324–30.
 19. Yasuda J., Nakada S., Kato A., Toyoda T., Ishihama A. Molecular assembly of influenza virus: association of the NS2 protein with virion matrix. *Virology*. 1993; 196 (1): 249–55.
 20. Noda T., Sugita Y., Aoyama K., Hirase A., Kawakami E., Miyazawa A. et al. Three-dimensional analysis of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus. *Nat. Commun.* 2012; 3: 639.
 21. Nayak D.P., Balogun R.A., Yamada H., Zhou Z.H., Barman S. Influenza virus morphogenesis and budding. *Virus Res.* 2009; 143 (2): 147–61.
 22. Rossman J.S., Lamb R.A. Influenza virus assembly and budding. *Virology*. 2011; 411 (2): 229–36.
 23. Rossman J.S., Jing X., Leser G.P., Lamb R.A. Influenza virus M2 protein mediates ESCRT-independent membrane scission. *Cell*. 2010; 142 (6): 902–13.
 24. Harris A., Cardone G., Winkler D.C., Heymann J.B., Brecher M., White J.M. et al. Influenza virus pleiomorphy characterized by cryoelectron tomography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006; 103 (50): 19123–7.
 25. Barman S., Nayak D.P. Lipid raft disruption by cholesterol depletion enhances influenza A virus budding from MDCK cells. *J. Virol.* 2007; 81 (22): 12 169–78.
 26. Ali A., Avalos R.T., Ponimaskin E., Nayak D.P. Influenza virus assembly: effect of influenza virus glycoproteins on the membrane association of M1 protein. *J. Virol.* 2000; 74 (18): 8709–19.
 27. Helenius A. Unpacking the incoming influenza virus. *Cell*. 1992; 69 (4): 577–8.
 28. Siczakarski S.B., Whittaker G.R. Influenza virus can enter and infect cells in the absence of clathrin-mediated endocytosis. *J. Virol.* 2002; 76 (20): 10 455–64.
 29. Stauffer S., Feng Y., Nebioglu F., Heilig R., Picotti P., Helenius A. Stepwise priming by acidic pH and a high K⁺ concentration is required for efficient uncoating of influenza A virus cores after penetration. *J. Virol.* 2014; 88 (22): 13 029–46.
 30. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006; 124 (4): 783–801.
 31. Moore C.B., Ting J.P. Regulation of mitochondrial antiviral signaling pathways. *Immunity*. 2008; 28 (6): 735–9.

Поступила 23.07.15
Принята в печать 19.11.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 615.371:578.823.91

Алексеев К.П., Кальнов С.Л., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И.

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА. СТРАТЕГИИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва

Ротавирус был впервые выделен в 1973 г. от больных диареей детей в Австралии. В развивающихся странах сотни тысяч детей ежегодно погибают от этого вируса, пик смертности приходится на самые бедные страны. По данным ВОЗ, ротавирусная инфекция уносит ежегодно около 440 тыс. детских жизней, являясь по важности третьей после пневмонии и малярии причиной смертности. Ротавирус распространен повсеместно и к 5 годам почти каждый ребенок на планете хотя бы раз сталкивался с этим патогеном. Ротавирус отличается высоким генетическим и антигенным разнообразием. Наибольшее значение для человека имеет ротавирус группы А, а наиболее распространенными на сегодняшний день генотипами являются G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и в меньшей степени G12P[8]. Выделяют 3 устойчивых сочетания генов ротавируса, обозначаемых Wa, Ds-1 и AU-1. Предполагают их происхождение от ротавирусов свиней, крупного рогатого скота (КРС), собак и кошек соответственно. Описаны случаи межвидовых переходов ротавируса от животных к человеку. Первые вакцины против ротавирусной инфекции были основаны на естественно аттенуированном вирусе животного происхождения. Их эффективность, особенно в развивающихся странах, оказалась недостаточной, однако сегодня в Китае и Индии применяются вакцины на основе ротавирусов животного происхождения. Методом реассортации на основе ротавируса КРС WC3 была получена успешно применяемая сегодня пентавалентная вакцина против основных серотипов ротавируса человека RotaTeq. Способность ротавируса обеспечивать защиту и против гетерологичных изолятов учли при разработке другой вакцины – Rotarix, созданной на основе генотипа G1P1A[8]. Эффективность этих вакцин в развивающихся странах значительно снижена (до 51%), стоимость дозы высока, поэтому поиски более эффективных, безопасных и недорогих вакцин против ротавирусной инфекции продолжают во всем мире.

Ключевые слова: обзор; ротавирус; вакцина; межвидовые переходы.

Для цитирования: Алексеев К.П., Кальнов С.Л., Гребенникова Т.В., Алипер Т.И. Ротавирусная инфекция человека. Стратегии вакцинопрофилактики. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61 (4): 154–159. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-4-154-159

Для корреспонденции: Алексеев Константин Петрович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. прикладной вирусологии и биотехнологии, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, E-mail: kkendwell@mail.ru

Alekseev K.P., Kalnov S.L., Grebennikova T.V., Aliper T.I.

HUMAN ROTAVIRUS INFECTION. STRATEGIES FOR THE VACCINAL PREVENTION

D.I. Ivanovsky Institute of Virology «Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation

Rotavirus was first isolated in 1973 in Australia from children with diarrhea. Hundreds of thousands of children die annually in developing countries from this virus with the mortality peaks in the most impoverished among them. According to WHO, rotavirus infection claims about 440 thousands children lives each year, being third in the mortality rate after pneumonia and malaria. Rotavirus is widely spread throughout the world and by the age of five years almost every child encountered this pathogen at least once.

Rotavirus has a high genetic and antigenic diversity. The most important for humans is the group A rotavirus, and the most common by far genotypes are G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8], G9P [8], and to a lesser extent G12P [8]. There are three gene constellations described in rotavirus designated Wa, Ds-1, and Au-1. It is believed that they originated from rotaviruses of pigs, cattle, dogs, and cats, respectively. Cases of rotavirus interspecies transmission from animal to humans were reported.

The first vaccines against rotavirus infection were based on naturally attenuated virus of the animal origin. Their efficiency, especially in developing countries, was inadequate, but today China and India use vaccines based on animal rotaviruses. Using the method of gene reassortation with the cattle rotavirus WC3 as a backbone, pentavalent vaccine against most common human rotavirus serotypes was developed and now successfully used as RotaTeq. The ability of rotavirus to protect against heterologous isolates was taken into account in the development of other vaccine, Rotarix, created on the basis of rotavirus genotype G1P1A [8]. The efficacy of these vaccines in developing countries is significantly reduced (51%), the cost of a dose is high, and so the search for more effective, safe, and inexpensive vaccines against rotavirus continues around the world.

Key words: review; rotavirus; vaccine; interspecies transmission.

For citation: Alekseev K.P., Kalnov S.L., Grebennikova T.V., Aliper T.I. Human rotavirus infection. Strategies for the vaccinal prevention. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(4): 154-159. (In Russ.).

DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-4-154-159

For correspondence: Konstantin P. Alekseev, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Applied Virology and Biotechnology, D.I. Ivanovsky Institute of Virology «Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation, E-mail: kkendwell@mail.ru

Information about authors: Grebennikova T.V., <http://orcid.org/0000-0002-6141-9361>

Funding. Work carried out with the support of the state budget funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20 January 2016

Accepted 26 January 2016

Ротавирусы выделены в самостоятельный род *Rotavirus* в 1978 г. и входят в состав семейства Reoviridae [1]. Вирионы ротавирусов представляют собой сферические частицы диаметром около 100 нм, состоящие из трехслойного икосаэдрического капсида, внутри которого находятся 11 фрагментов двунитевой (дн) РНК (см. рисунок на второй полосе обложки)). Внутренний слой капсида состоит из 60 димеров белка VP2. Он окружает фрагменты геномной РНК и 2 структурных белка (VP1 и VP3), участвующих в транскрипции и репликации этих фрагментов. Внутренний слой капсида вместе с фрагментами РНК и ферментным комплексом обозначают как сердцевину (core). Промежуточный слой капсида состоит из 260 морфологических единиц, каждая из которых представлена тремя молекулами белка VP6. Наружный слой капсида построен из 260 тримеров белка VP7 и 60 тримеров белка VP4. Последние представляют собой шипы, которые взаимодействуют с белком VP6 и выступают над поверхностью вириона на 12 нм. Диаметр полных вирионов с шипами составляет около 100 нм, двухслойных частиц – 70,5 нм и однослойных частиц (сердцевин) – 51 нм. Под электронным микроскопом вирионы ротавирусов напоминают колесо, поэтому они и получили такое название (лат. *rota* – колесо). Инфекционной активностью обладают только частицы с трехслойным капсидом [2, 3].

Геном ротавирусов состоит из 11 фрагментов днРНК. Длина фрагментов РНК ротавируса обезьян SA11 колеблется от 667 до 3302 пар нуклеотидов (п. н.). Общая длина всех фрагментов РНК – 18 555 п. н. Фрагменты РНК 1, 2, 3, 4, 6 и 9 кодируют соответственно структурные вирусные белки VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7.

Фрагменты РНК 5, 7, 8 и 10 кодируют соответственно неструктурные вирусные белки NSP1, NSP3, NSP2 и NSP4. Одиннадцатый фрагмент РНК содержит 2 открытые рамки считывания и кодирует 2 неструктурных белка NSP5 и NSP6. Неструктурные вирусные белки необходимы для размножения вируса [4, 5].

В составе вирионов ротавирусов обнаружено 6 белков с мол. массой от 37 до 125 кДа [5]. Белки наружного слоя капсида VP4 (87 кДа) и VP7 (37 кДа) ответственны за адсорбцию и проникновение вирионов в клетку. Они содержат типоспецифические антигенные детерминанты и индуцируют синтез вируснейтрализующих антител. Под влиянием трипсина белок VP4 расщепляется на 2 белка с мол. массой 60 и 28 кДа и в результате увеличивается инфекционная активность вируса.

Основным белком вирионов является полипептид промежуточного слоя капсида VP6 (45 кДа), который составляет более половины массы всех белков. Он содержит группоспецифические и субгруппоспецифические антигенные детерминанты, не индуцирует синтез нейтрализующих антител, но играет важную роль в развитии протективного иммунитета.

Все ротавирусы по наличию группоспецифического антигена разделены на 7 антигенных групп: А, В, С, D, E, F, G. Наиболее многочисленна группа А, представители которой играют важную роль в патологии человека и животных. Ротавирусы групп А, В и С обнаружены у человека и животных, D, E, F и G – только у животных [6–8].

В перекрестной реакции нейтрализации с использованием гипериммунной сыворотки к прототипному штамму ротавирусы группы А разделены на G-серотипы (VP7 –

гликопротеин) и Р-серотипы (VP4 – протеазочувствительный белок), а на основании сходства последовательности нуклеотидов этих генов – на G- и Р-генотипы. Серотипы обозначают номерами, а генотипы – номерами в квадратных скобках. Номера G-серотипов и G-генотипов совпадают, а Р-серотипов и Р-генотипов различаются [3, 9].

В настоящее время все ротавирусы группы А подразделены на 27 G-серотипов/генотипов, 35 Р-генотипов и 73 комбинации G/P-генотипов. Основным механизмом, отвечающим за возникновение новых штаммов ротавирусов, является рекомбинация (реассортация) геномных фрагментов при смешанной инфекции [10, 11].

Ротавирус человека впервые был выделен в начале 70-х годов прошлого века. В 1973 г. группа исследователей из Австралии опубликовала данные об обнаружении нового энтеровируса, выделенного от детей с тяжелой формой гастроэнтерита, поступивших в Королевский детский госпиталь Мельбурна. Авторы обследовали 9 детей в возрасте от 4 мес до 2,5 лет и у 6 из них при электронномикроскопическом обследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки был выявлен неизвестный ранее возбудитель [12]. Вскоре было установлено, что ротавирус является одним из основных агентов, вызывающих острые гастроэнтериты у детей в возрасте до 5 лет во всем мире. В развивающихся странах сотни тысяч детей ежегодно погибают от этого вируса [13], а пик смертности приходится на самые бедные страны. Так, в Афганистане, Бурунди, Чаде и Сомали смертность детей от ротавирусной инфекции превышает 300 на 100 тыс. заболевших детей, тогда как в развитых странах этот показатель – не более 1 случая на 100 тыс. [14]. Ротавирус распространен повсеместно и к 5 годам почти каждый ребенок на планете хотя бы раз сталкивался с этим патогеном, распространение которого происходит даже при условии соблюдения строжайших норм гигиены, что свидетельствует о высокой трансмиссивности возбудителя. В глобальных цифрах каждый ребенок на Земле переносит ротавирусную инфекцию, каждый пятый ребенок посещал в связи с этим врача, 1 из 60 заболевших детей был госпитализирован и 1 из 293 детей скончался в результате инфекции [15]. Ежегодно регистрируют около 111 млн случаев заболевания, 25 млн амбулаторных обращений, 2 млн госпитализаций. По приблизительным оценкам, ротавирусная инфекция ежегодно уносит 440 тыс. детских жизней [16]. На сегодняшний день ротавирусная инфекция остается одной из основных угроз здоровью ребенка и, по данным ВОЗ, занимает третье место в перечне причин детской смертности от заболеваний, уступая лишь пневмонии и малярии [17]. Если в развитых странах эффективность вакцинации существующими вакцинами составляет 90–100%, эффективность тех же вакцин в странах третьего мира значительно ниже, и испытание одной из двух применяемых в настоящее время вакцин (RotaTeq, «Merck Pharmaceuticals») в наименее благополучных странах Азии и Африки показало ее эффективность на уровне 51 и 64% соответственно [18]. Предполагают, что сниженный иммунный статус, недоедание, вторичные инфекции и авитаминоз оказывают комплексное влияние на эффективность ротавирусной вакцины. Тем не менее ее применение снижает показатели смертности даже в самых бедных и неблагополучных странах. Большой проблемой является также высокое антигенное и генетическое разнообразие ротавируса, способность к преодолению межвидовых барьеров, связанные с тем, что аналогично вирусам гриппа его сегментированный геном

способствует образованию штаммов-реассортантов. На сегодняшний день генетическое и антигенное разнообразие ротавируса, а также поиск новых, более эффективных вакцин остаются в центре внимания исследователей.

Генотипы ротавируса G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и в меньшей степени G12P[8] на данный момент являются самыми распространенными у человека во всем мире [8, 19, 20]. Кроме классификации по группам на основе VP6- и G/P-генотипов, выделяют типы ротавирусов на основе комбинации остальных генов. Благодаря новым технологиям секвенирования в последние годы экспоненциально выросло число полностью известных геномных последовательностей ротавирусов из различных частей земного шара. На основе сравнения ротавирусных геномов и исключения из сравнения G- и Р-генов были выделены 2 основных генотипа: I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1 (генотип Wa) и I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2 (генотип DS-1) [21, 22]. Геногруппа Wa в сочетании с P[8] и различными вариантами генотипа G является доминирующим типом ротавируса человека на протяжении трех десятилетий. Исследование 150 полногеномных последовательностей ротавирусов генотипа P[8] со всего мира выявило их принадлежность к Wa-группе [23]. Распространенные ротавирусы с генотипом P[4], а также редкие (иногда только однажды описанные) варианты P[6] и P[10] относятся к группе DS-1. Предполагают, что человеческие ротавирусы Wa-группы имеют общего предка с ротавирусами свиней, тогда как ротавирусы DS-1 имеют несколько геномных сегментов с общим предком с ротавирусом KPC [24]. Третье, распространенное значительно реже сочетание генов I3-R3-C3-M3-A3-N3-T3-E3-H3 обозначается AU-1 и, предположительно, пришло к человеку от кошек или собак [25], у человека встречается только в сочетании с генотипом P[9] [23].

В связи с возможностью межвидовых переходов ротавирусов следует отметить, что ротавирус крупного рогатого скота (KPC) оказался распространенным на всех континентах в популяции человека, хотя случаи его обнаружения редки. Типично бычьи генотипы G6, G8 и G10 сочетаются с P[14] на фоне сочетания генов I2-R2-C2-M2-A3/A11-N2-T6-E2-H3 [26]. Их сравнение с генными комбинациями изолятов, выделенных от различных видов животных, позволило построить гипотезу о происхождении P[14]-изолятов ротавируса человека в результате межвидового перехода ротавирусов, циркулирующих среди отряда парнокопытных (Artiodactyla) [27]. Для проверки этой гипотезы были выделены дополнительные изоляты ротавируса от козы, буйвола, жирафа. Комбинация генов этих ротавирусов оказалась сходной с атипичными P[14]-изолятами ротавируса человека [28]. Эти данные свидетельствуют о легкости межвидовых переходов ротавируса от парнокопытных хозяев к человеку, однако следует отметить, что до сих пор нет данных о том, что атипичные ротавирусы P[14]-генотипа могут передаваться от человека к человеку.

Наибольшее распространение в мире, по данным ВОЗ, имеют генотипы ротавируса A G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8], из которых первые два являются самыми частыми причинами ротавирусной инфекции. Генотип G1P[8] преобладает, вызывая до половины случаев заболевания [29]. На территории Российской Федерации наблюдают те же генотипы, однако существенная разница состоит в преобладании как в России в среднем, так и на территории Москвы генотипа G4P[8] [30, 31]. Так, в отчете Референс-центра по мониторингу возбудителей

острых кишечных инфекций отмечена такая встречаемость пяти наиболее распространенных генотипов ротавируса А (в круглых скобках указано число случаев выявления генотипа): G4[P]8 (104), G1[P]8 (55), G2[P]4 (16), G3[P]8 (9), G9[P]8 (9) (31).

Стратегии вакцинации. История и современные тенденции.

Вскоре после идентификации ротавируса в 1973 г. были предприняты первые попытки разработать вакцину. Вначале прибегли к классическому «дженнеровскому» подходу, суть которого заключается в использовании изолятов вируса, выделенных от животных и являющихся естественно аттенуированными по отношению к человеку. В качестве вакцинных кандидатов исследовали 2 ротавируса КРС (RIT 4237 (G6P6[1]) и WC3 (G6P7[5])) и обезьяний ротавирус, выделенный от макаки резуса (MMU1006 (G3P5B[3])).

Первый из них, RIT 4237, был в итоге испытан компанией «SmithKline» в Финляндии. Вакцина SmithKline-RIT показала себя безопасной и эффективной, однако последовавшие испытания в Африке и Латинской Америке не выявили значимой эффективности в условиях этих регионов, и дальнейшая работа с этой вакциной была остановлена. Два других изолята также не дошли до стадии коммерческого препарата, однако стали основой для разработки первых зарегистрированных вакцин против ротавирусной инфекции человека: RotaShield (RRV) в 1998 г. и RotaTeq (WC3) в 2006 г. [29]. Моновалентная вакцина на основе ротавирусного изолята, выделенного от ягненка, была разработана в Китае и одобрена к применению. По данным, собранным в 2001–2008 гг., эффективность китайской вакцины оценивается в 73% [32].

Для преодоления проблемы недостаточной эффективности моновалентных вакцин была учтена способность ротавируса к реассортации. Вакцинные кандидаты второго поколения получали путем замещения в изолятах животного происхождения важных для выработки защитных антител генов генами ротавируса человека, причем использовали сразу несколько генов наиболее распространенных серотипов. Первая лицензированная ротавирусная вакцина RotaShield, или RRV-TV, была квадριвалентной на основе обезьяньего ротавируса и несла G-гены четырех наиболее распространенных ротавирусов человека: G1, G2, G3 и G4. Эффективность новой вакцины в разных экспериментах колебалась от 80 до 100%, однако через год после начала применения она была запрещена к использованию из-за 25-кратного увеличения риска инвагинации кишечника, связанного с введением первой дозы вакцины [33].

Проблема связанного с применением ротавирусной вакцины повышения риска инвагинации кишечника, в некоторых случаях приводящей к летальному исходу, не решена и сегодня. Это один из стимулов для поиска новых подходов к разработке вакцин следующего поколения. Тем не менее риск осложнений вследствие применения вакцин в неблагополучных странах третьего мира ничтожен в сравнении с количеством потенциально спасенных в случае массовой вакцинации детей [29].

Детский госпиталь Филадельфии совместно с компанией «Merck» продолжили исследование по созданию эффективной вакцины на основе ротавируса КРС WC3 с генами ротавируса человека. Пентавалентная вакцина была разработана и зарегистрирована в 2006 г. Геном выделенного от КРС ротавируса дополнен генами G1, G2, G3 или G4 (VP7) ротавируса человека и человеческим P

(8) (VP4) [34]. Вакцина зарегистрирована и применяется под коммерческим названием RotaTeq.

В то же время другая группа исследователей, изучая эффективность вакцинации, обратила внимание на то, что хотя вакцинный штамм может быть гетерологичным по G- или P-гену, если мы рассмотрим весь геном ротавируса, все остальные гены могут быть почти неотличимы у вакцинного и дикого вирусов, если они принадлежат к одному типу по комбинации генов. Естественная инфекция, перенесенная ребенком, обеспечивает защиту от острого течения инфекции даже против гетерологичных штаммов. Только в случае принадлежности изолятов ротавируса к разным типам комбинации генов (Wa, DS-1 или Au-1) мы можем подозревать отсутствие достаточного уровня перекрестной защиты. Этот подход привел к появлению моновалентной аттенуированной вакцины на основе самого распространенного человеческого изолята G1P1A[8], которая была зарегистрирована «GlaxoSmithKline» как Rotarix и прошла все необходимые испытания на безопасность и эффективность [35]. На сегодняшний день RotaTeq и Rotarix остаются двумя основными вакцинами, применяемыми повсеместно.

Обе вакцины эффективны в развитых странах (США, Западная Европа), где и до их использования смертность от ротавирусной инфекции измерялась десятками случаев в год. В Российской Федерации ротавирусная вакцина сегодня входит в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям РФ (приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 (приложение 2)). Благодаря высокому качеству медицинского обслуживания и доступности лекарственных препаратов РФ входит в число стран, благополучных по ротавирусной инфекции, с показателем смертности менее 10 на 100 тыс. [3]. В развивающихся странах эффективность вакцины, как мы отмечали выше, может снижаться до 51%. В настоящее время считается доказанным, что в значительной степени это снижение эффективности ротавирусных вакцин в неблагополучных странах связано с дефицитом витамина А [36]. Однако это не единственный недостаток, заставляющий исследователей искать пути создания новых вакцин. Стоимость современных вакцин слишком высока для бедных стран, которые не могут позволить себе выделение средств на программу поголовной вакцинации детей против ротавирусной инфекции. Кроме того, производители не могут обеспечить вакциной весь нуждающийся мир, даже если бы нашлись средства на такое количество вакцины. Также стоит отметить, что материнские антитела снижают эффективность вакцинации, по всей видимости, связывая значительное количество антигена, содержащегося в вакцине. Поэтому может потребоваться дву- или трехкратная вакцинация.

Вакцины нового поколения должны быть более эффективными, обеспечивая более длительный иммунитет и широкую перекрестную защиту, безопасными и при этом недорогими.

Для преодоления проблемы стоимости дозы и недостаточного количества вакцины в Индии разработали, испытали и лицензировали свою собственную вакцину, основанную на аттенуированном штамме диареи новорожденных 116-E (проникший в человеческую популяцию ротавирус КРС) с генотипом G9P[10]. Клинические испытания на 6800 новорожденных детях показали эффективность на уровне 56% [37].

Группа Bishop в Австралии, которая впервые описала ротавирус в 1973 г., также предложила использовать

штамм диареи новорожденных (G3P[6]), происходящий от ротавируса KPC, в качестве вакцинного для детей в возрасте 3 мес. Таким же путем пошли вьетнамские ученые, использовав в качестве основы вакцины штамм G1P[8]. Параллельно в Индии [38], Китае и Бразилии ведутся разработки пента- и тетравалентных вакцин на основе штамма ротавируса KPC по аналогии с продуктом компании «Merck».

Альтернативным путем разработки новых вакцинных препаратов является создание нереплицирующихся вакцин, в составе которых могут быть инактивированный ротавирус, вирусоподобные частицы (VLP) или отдельные рекомбинантные (или рекомбинантные химерные) белки. Сейчас проходит испытания вакцина, основанная на внешнем домене белка VP4–VP8, который содержит основную часть нейтрализующих эпитопов. VP8 экспрессируется в виде химеры вместе с эпитопом P2 столбнячного токсина для усиления иммуногенности. Испытания этой вакцины в фазе I на взрослых показали ее безопасность и способность вызывать образование достаточных титров нейтрализующих антител [39].

Финансирование. Работа осуществлена при поддержке государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 3–5, 7–15, 17–29, 32–39
см. REFERENCES)

2. Львов Д.К. Ротавирусные инфекции. В кн.: Львов Д.К. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013: 520–2.
6. Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. *Ротавирусы. Вирусы и вирусные инфекции*. М.: Библионика; 2007: 365–9.
16. Таточенко В.К. *Ротавирусные вакцины. Вакцины и вакцинация*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 432–9.
30. Бахтояров Г.Н., Файзулов Е.Б., Филатов Н.Н., Линок А.В., Курносова В.В., Зверев В.В. Генетическая структура штаммов ротавирусов Московского региона в период с 2009 по 2014 г. В кн.: *Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием*. М.; 2015: 37.
31. Подколзин А.Т., Петухов Д.Н., Веселова О.А. *Отчет РЦКИ: Данные о циркуляции ротавирусов группы А в РФ в зимний сезон 2011–2012 гг. Публикация Референс-центра по мониторингу возбудителей кишечных инфекций. ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РЦКИ*. М.; 2012.

REFERENCES

1. Matthews R.E. The classification and nomenclature of viruses. Summary of results of meetings of the International Committee on Taxonomy of Viruses in The Hague, September 1978. *Intervirology*. 1979; 11 (3): 133–5.
2. L'vov D.K. Rotavirus infections. In: L'vov D.K. *Manual on Virology. Viruses and Viral Diseases of Human and Animals [Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных]*. Moscow: MIA; 2013: 520–2. (in Russian)
3. Estes M.K., Greenberg H.B. Rotaviruses. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 1347–401.
4. Attoni H., Mertens P.P., Becnel J. et al. Genus Rotavirus. In: King A.M., Adams M.J., Castens E.B., Lefrowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy. Ninth report of the international committee on taxonomy of viruses*. London: Elsevier Academic Press; 2012: 603–13.
5. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res.* 2014; 190: 75–96.
6. Sergeev V.A., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. *Rotaviruses. Viruses and Viral Infections [Rotavirusy. Virusy i virusnye infektsii]*. Moscow: Biblionika; 2007: 365–9. (in Russian)
7. Saif L.J. Nongroup A rotaviruses of humans and animals. In: Jiang B., Ramig R.F., eds. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Vol. 185. Berlin: Springer-Verlag; 1994: 339–71.
8. Santos N., Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev. Med. Virol.* 2005; 15 (1): 29–56.

9. Koopmans M., Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr. Suppl.* 1999; 88 (426): 14–9.
10. Matthijnssens J., Bilcke J., Ciarlet M., Martella V., Banyai K., Rahman M. et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol.* 2009; 4 (10): 1303–16.
11. Matthijnssens J., Ciarlet M., McDonald S.M., Attoui H., Banyai K., Brister J.R. et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch. Virol.* 2011; 156: 1397–413.
12. Bishop R.F., Davidson G.P., Holmes I.H., Ruck B.J. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute nonbacterial gastroenteritis. *Lancet*. 1973; 2 (7841): 1281–3.
13. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 12 (2): 136–41.
14. WHO. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2012; 84: 533–40.
15. Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (5): 565–72.
16. Tatochenko V.K. *Rotavirus Vaccines. Vaccines and Vaccination [Rotavirusnye vaksiny. Vaksiny i vaksinatziya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014: 432–9. (in Russian)
17. Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E. et al. Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012; 379 (9832): 2151–61.
18. Zaman K., Dang D.A., Victor J.C., Shin S., Yunus M., Dallas M.J. et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 615–23.
19. Matthijnssens J., Rahman M., Ciarlet M., Van Ranst M. Emerging human rotavirus genotypes. In: Palombo E.A., Kirkwood C.D., eds. *Viruses in the Environment*. Kerala, India: Research Signpost; 2008: 171–219.
20. Rahman M., Matthijnssens J., Yang X., Delbeke T., Arijs I., Taniguchi K. et al. Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. *J. Virol.* 2007; 81 (5): 2382–90.
21. Heiman E.M., McDonald S.M., Barro M., Taraporewala Z.F., Bar-Magen T., Patton J.T. Group A human rotavirus genomics: evidence that gene constellations are influenced by viral protein interactions. *J. Virol.* 2008; 82: 11 106–16.
22. McDonald S.M., Matthijnssens J., McAllen J.K., Hine E., Overton L., Wang S. et al. Evolutionary dynamics of human rotaviruses: balancing assortment with preferred genome constellations. *PLoS Pathog.* 2009; 5 (10): e1000634.
23. Matthijnssens J., Van Ranst M. Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans. *Curr. Opin. Virol.* 2012; 2 (4): 426–33.
24. Matthijnssens J., Rahman M., Van Ranst M. Two out of the 11 genes of an unusual human G6P[6] rotavirus isolate are of bovine origin. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (Pt. 10): 2630–5.
25. Nakagomi O., Ohshima A., Aboudy Y., Shif I., Mochizuki M., Nakagomi T. et al. Molecular identification by RNA–RNA hybridization of a human rotavirus that is closely related to rotaviruses of feline and canine origin. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 1198–203.
26. Iturriza-Gómara M., Dallman T., Banyai K., Bottiger B., Buesa J., Diedrich S. et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol. Infect.* 2011; 139 (6): 895–909.
27. Matthijnssens J., Potgieter C.A., Ciarlet M., Parrenõ V., Martella V., Banyai K. et al. Are human P[14] rotavirus strains the result of interspecies transmissions from sheep or other ungulates that belong to the mammalian order Artiodactyla? *J. Virol.* 2009; 83 (7): 2917–29.
28. Ghosh S., Alam M.M., Ahmed M.U., Talukdar R.I., Paul S.K., Kobayashi N. Complete genome constellation of a caprine group A rotavirus strain reveals common evolution with ruminant and human rotavirus strains. *J. Gen. Virol.* 2010; 91 (Pt. 9): 2367–73.
29. WHO. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January 2013. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2013; 88 (5): 49–64.
30. Bakhtoyarov G.N., Fayzuloev E.B., Filatov N.N., Linok A.V., Kurnoсова V.V., Zverev V.V. Moscow region rotavirus genetic structure in a period from 2009 to 2014. In: *Proceedings of VII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation [Materialy VII Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhduнародnym uchastiem]*. Moscow; 2015: 37. (in Russian)
31. Подколзин А.Т., Петухов Д.Н., Веселова О.А. *EPMG Report: Data*

- on Rotavirus Group A Circulation in Russian Federation in a Winter Season 2011–2012. Federal Service on Customers' Right Protection and Human Well-Being Surveillance, Central Research Institute for Epidemiology, Enteric Pathogens Monitoring Group (EPMG) [Otkhet RTsKI: Dannye o tsirkulyatsii rotavirusov gruppy A v RF v zimniy sezon 2011–2012 gg. Publikatsiya Referens-tsentra po monitoringu vozbuditeley kishhechnykh infektsiy. FBUN TsNII epidemiologii Rospotrebnadzora, RTsKI]. Moscow; 2012. (in Russian)
32. Fu C., Wang M., Liang J., He T., Wang D., Xu J. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis requiring hospitalization: a matched case-control study. *Vaccine*. 2007; 25 (52): 8756–61.
 33. CDC. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1999; 48 (43): 1007.
 34. Vesikari T.I., Matson D.O., Dennehy P., Van Damme P., Santosham M., Rodriguez Z. et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (1): 23–33.
 35. Ruiz-Palacios G.M., Perez-Schael I., Velazquez F.R., Abate H., Breuer T. Clemens S.C. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (1): 11–22.
 36. Kandasamy S., Chattha K.S., Vlasova A.N., Saif L.J. Prenatal vitamin A deficiency impairs adaptive immune responses to pentavalent rotavirus vaccine (RotaTeq®) in a neonatal gnotobiotic pig model. *Vaccine*. 2014; 32 (7): 816–24.
 37. Bhandari N., Rongsen-Chandola T., Bavdekar A., John J., Antony K., Taneja S. et al. Efficacy of monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383 (9935): 2136–43.
 38. Zade J.K., Kulkarni P.S., Desai S.A., Sabale R.N., Naik S.P., Dhare R.M. Bovine rotavirus pentavalent vaccine development in India. *Vaccine*. 2014; 32 (Suppl. 1): A124–8.
 39. Fix A., Harrow C., McNeal M., Dally L., Flores J., Robertson G. et al. Safety and immunogenicity of a parenterally administered rotavirus VP8 subunit vaccine in healthy adults. In: *Seventh International conference on Vaccines for Enteric Diseases*. Thailand, Nov 6–8. Bangkok; 2013.

Поступила 20.01.16

Принята в печать 26.01.16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.921.5-036.22«2015-2016»

Львов Д.К.¹, Бурцева Е.И.¹, Колобухина Л.В.¹, Федякина И.Т.¹, Кириллова Е.С.¹, Трушакова С.В.¹, Феодоритова Е.Л.¹, Беляев А.Л.¹, Меркулова Л.Н.¹, Краснослободцев К.Г.¹, Мукашева Е.А.¹, Гарина Е.О.¹, Оскерко Т.А.¹, Аристов В.А.¹, Вартамян Р.В.¹, Кистенева Л.Б.¹, Дерябин П.Г.¹, Прилипов А.Г.¹, Альховский С.В.¹, Кружкова И.С.¹, Базарова М.В.², Десяткин А.В.²

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЕ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИИ ГРИППА 2015–2016 гг.: ДОМИНИРОВАНИЕ ВИРУСА ГРИППА А (H1N1)PDM09 В РОССИИ И СТРАНАХ СЕВЕРНОГО ПОЛУШАРИЯ

¹Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва; ²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗ г. Москвы, 125367, г. Москва

Представлены особенности циркуляции вирусов гриппа в период с октября 2015 г. по март 2016 г. в 10 городах России, опорных базах ЦЭЭГ Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Подъем заболеваемости, этиологически связанный с вирусами гриппа, регистрировали в январе–феврале 2016 г. Максимальные показатели заболеваемости были отмечены на 4–5-й неделе года. Наиболее вовлеченными в эпидемию были дети в возрасте 3–6 лет, но частота госпитализации была наиболее высокой в группе 15–64 года (65%). В клинике преобладали среднетяжелые и тяжелые формы с высокой частотой госпитализаций, сравнимой с сезоном 2009–2010 гг., но существенно выше, чем в сезон 2014–2015 гг. Вирусные пневмонии, в половине случаев двусторонние, среди госпитализированных больных выявлены у 10% детей и 30% взрослых. Летальность по отделению реанимации достигла 46%. Практически все летальные случаи возникли при поздней госпитализации у непривитых больных, не прошедших ранний курс противовирусной терапии. Отмечено повсеместное доминирование (более 90%) штаммов вируса гриппа А (H1N1)pdm09 как в РФ, так и в большинстве стран Северного полушария. По результатам изучения антигенных свойств штаммов вируса гриппа А (H1N1)pdm09 не выявлены различия по отношению к вакцинному вирусу. При секвенировании обнаружены аминокислотные замены в гемагглютинине (рецепторсвязывающем и Sa-сайтах) и генах, кодирующих внутренние белки (PA, NP, M1, NS1). Штаммы были чувствительны к озельтамивиру и занамивиру, сохранили резистентность к ремантадину. Долевое участие возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии было сравнимо с аналогичным показателем в предыдущие эпидемические сезоны.

Ключевые слова: эпидемический сезон 2015–2016; вирус гриппа А (H1N1)pdm09; заболеваемость ОРВИ; антигенные свойства; ПЦР-диагностика; аминокислотные замены; чувствительность; гриппозные вакцины.

Для корреспонденции: Бурцева Елена Ивановна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, E-mail: elena-burtseva@yandex.ru