



## Молекулярный мониторинг ротавирусов (*Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A*), циркулирующих в Нижнем Новгороде (2012–2020 гг.): обнаружение штаммов с новыми генетическими характеристиками

Сашина Т.А., Морозова О.В., Епифанова Н.В., Кашников А.Ю., Леонов А.В., Новикова Н.А.

ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 603950, Нижний Новгород, Россия

**Введение.** В Российской Федерации зарегистрирована пентавалентная ротавирусная вакцина, однако при отсутствии массовой иммунизации детского населения охват целевой когорты остаётся низким, и ежегодный подъём заболеваемости ротавирусной инфекцией неизбежен. В связи с этим молекулярный мониторинг циркулирующих в нашей стране ротавирусов с целью поиска новых вариантов, обладающих эпидемиологическим потенциалом, является актуальной задачей.

**Материал и методы.** Для характеристики ротавирусов, циркулировавших в Нижнем Новгороде в 2012–2020 гг., применяли ПЦР-генотипирование и секвенирование нуклеотидных последовательностей генов VP4 и VP7. Филогенетический анализ выявленных в разных городах России штаммов проводили с использованием байесовского подхода в пакете программ BEAST.

**Результаты.** Спектр был представлен 17 генотипами с доминированием G9P[8] (37,4%). Выявлены ранее не идентифицированные на территории Нижнего Новгорода генотипы G1P[4], G1P[9], G2P[8], G4P[4], G4P[6], G8P[8] и G9P[4]. Показана циркуляция DS-1-подобных штаммов с генотипами G1P[8], G3P[8], G8P[8], G9P[8] и коротким электрофоретипом РНК. Ротавирусы основных генотипов характеризовались генетической гетерогенностью и принадлежали разным филогенетическим линиям и/или сублиниям (P[4]-IV-a; P[4]-IV-b; P[8]-3.1; P[8]-3.3; P[8]-3.4 и P[8]-3.6; G1-I; G1-II; G2-IVa-1; G2-IVa-3; G3-1; G3-3; G4-I-c; G9-III; G9-VI).

**Обсуждение.** Представленные результаты дополняют имеющиеся данные о генотиповой структуре популяций ротавирусов в России и характеризуют генетическое разнообразие нижегородских и российских штаммов. DS-1-подобные вирусы генотипа G3P[8] были представителями новой для территории РФ линии G3-1 и имели наибольшее количество аминокислотных замен в области антигенных эпитопов белка VP7.

**Заключение.** Появление и распространение в нашей стране штаммов с новыми генетическими характеристиками может способствовать преодолению ротавирусными иммунологического прессинга, создаваемого естественным и искусственным иммунитетом, и сохранению либо подъёму уровня заболеваемости ротавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** ротавирус; разнообразие; филогенетический анализ; генетические варианты

**Для цитирования:** 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; 66(2): 140-151. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-46>

**Для корреспонденции:** Сашина Татьяна Александровна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 603950, Нижний Новгород, Россия. E-mail: [tatyana.sashina@gmail.com](mailto:tatyana.sashina@gmail.com)

**Участие авторов:** Сашина Т.А. – проведение экспериментальных исследований, обработка данных, написание текста; Морозова О.В. – проведение экспериментальных исследований; Епифанова Н.В. – проведение экспериментальных исследований, общая редакция статьи; Кашников А.Ю. – проведение экспериментальных исследований, Леонов А.В. – проведение экспериментальных исследований, Новикова Н.А. – организация и контроль проведения исследований, написание текста.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках Государственного задания Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) (№ 141-00063-18-00).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.02.2021  
Принята к печати 04.04.2021

## 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

Tatiana A. Sashina, Ol'ga V. Morozova, Natalia V. Epifanova, Aleksandr U. Kashnikov, Artem V. Leonov, Nadezhda A. Novikova

FSBI «Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 603950, Nizhny Novgorod, Russia

**Introduction.** The pentavalent rotavirus vaccine has been registered in Russia, however, the vaccination coverage remains low, and an annual increase in the incidence of rotavirus infection is unavoidable. In this regard, molecular monitoring of rotaviruses in order to search for new variants possessing epidemic potential is an urgent task.

**Material and methods.** PCR genotyping and *VP4* and *VP7* genes sequencing were used to characterize rotaviruses circulating in Nizhny Novgorod in 2012–2020. The phylogenetic analysis of the strains was carried out using the BEAST software package.

**Results.** The spectrum included 17 genotypes with predominance of G9P[8] (37,4%). Detected in this study genotypes G1P[4], G1P[9], G2P[8], G4P[4], G4P[6], G8P[8], and G9P[4] were not previously identified in Nizhny Novgorod. The circulation of DS-1-like strains possessing genotypes G1P[8], G3P[8], G8P[8], or G9P[8] and a short RNA pattern had been shown. Rotaviruses of the common genotypes were genetically heterogeneous and belonged to different phylogenetic lineages and/or sublineages (P[4]-IV-a; P[4]-IV-b; P[8]-3.1; P[8]-3.3; P[8]-3.4 and P[8]-3.6; G1-I; G1-II; G2-IVa-1; G2-IVa-3; G3-1; G3-3; G4-I-c; G9-III; G9-VI).

**Discussion.** These results extend the available data on the genotypic structure of rotavirus populations in Russia and show the genetic diversity of viral strains. G3P[8] DS-1-like viruses were representatives of the G3-1 lineage, new for the territory of Russia, and had the largest number of amino acid substitutions in the *VP7* antigenic epitopes.

**Conclusion.** The emergence and spread of strains with new genetic features may allow rotavirus to overcome the immunological pressure formed by natural and vaccine-induced immunity, and maintain or increase the incidence of rotavirus infection.

**Key words:** rotavirus; diversity; phylogenetic analysis; genetic variants

**For citation:** Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., Leonov A.V., Novikova N.A. Molecular monitoring of the rotavirus (*Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A*) strains circulating in Nizhny Novgorod (2012–2020): detection of the strains with the new genetic features. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(2): 140-151 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-46>

**For correspondence:** Sashina Tatiana Aleksandrovna, Ph.D. (Biol.), Senior Researcher of Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, FSBI «Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор), 603950, Nizhny Novgorod, Russia. E-mail: [tatyana.sashina@gmail.com](mailto:tatyana.sashina@gmail.com)

### Information about the authors:

Sashina T.A., <https://orcid.org/0000-0003-3203-7863>

Morozova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-8058-8187>

Epifanova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7679-8029>

Kashnikov A.U., <https://orcid.org/0000-0003-1033-7347>

Leonov A.V., <https://orcid.org/0000-0001-5486-3264>

Novikova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>

**Contribution:** Sashina T.A. – performing the experiments, data processing, writing of the text; Morozova O.V. – performing the experiments; Epifanova N.V. – performing the experiments, general editing of the article; Kashnikov A.U. – performing the experiments; Leonov A.V. – performing the experiments; Novikova N.A. – organization and supervision of the experiments, writing of the text.

**Acknowledgement.** The study was funded by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rosпотребнадзор) as part of the federal program (No. 141-00063-18-00).

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

Received 2 February 2021  
Accepted 4 April 2021

## Введение

Ротавирус А (род *Rotavirus*, семейство *Reoviridae*) (РВА) является важным инфекционным агентом и вызывает острый гастроэнтерит у детей первых лет жизни. В довакцинальный период (до 2006 г.) по всему миру ротавирусы (РВ) ежегодно были причиной приблизительно 111 млн случаев гастро-

энтерита, 2 млн госпитализаций и 453 тыс. смертей [1]. С указанного времени более 100 стран ввели ротавирусные вакцины в национальные программы иммунизации, благодаря чему к 2019 г. было достигнуто значительное снижение числа госпитализаций и уровня детской смертности от острого гастроэнтерита [2].

На территории Российской Федерации зарегистрирована живая аттенуированная пентавалентная вакцина (RV5). В 2014 г. она включена во вторую часть национального календаря профилактических прививок (по эпидемическим показаниям), а в ряде субъектов (Москва, Краснодар, Свердловская область, Смоленск, Тюмень, Ярославль, Владивосток, Санкт-Петербург, Сахалин) – в региональные календари [3]. В 2014–2018 гг. реализованы пилотные проекты по иммунизации детей первого года жизни в Москве, городах Московской (Подольск), Свердловской (Асбест, Невьянск, Красноуральск, Верхний Тагил) областей и Красноярского края (Ачинск), наиболее неблагоприятных по заболеваемости ротавирусной инфекцией (РВИ). Зафиксированы сокращение числа госпитализаций и снижение заболеваемости как в возрастной группе детей, подлежащих вакцинации, так и в более старшей, что свидетельствует о наличии популяционного эффекта иммунизации [4–6].

Тем не менее влияние проводимой в различных регионах мира вакцинации на генетическую структуру популяции РВА остаётся неясным. Применение вакцин может повлечь за собой появление новых пандемичных вариантов, реассортантов с вакцинными штаммами или реверсию последних в вирулентные штаммы [7]. В РФ ситуация усложняется тем, что охват целевой когорты за последние годы составил лишь 1–2% при неравномерном распределении объёмов вакцинации в разных субъектах [8], в связи с чем оценка эпидемиологических эффектов иммунизации и её влияния на генетическое разнообразие штаммов РВА не может быть корректной. Таким образом, в сложившихся условиях одной из важных задач является молекулярный мониторинг циркулирующих в нашей стране генетических вариантов данного возбудителя.

Вирионы РВ представляют собой безоболочечные частицы размером ~100 нм, которые состоят из 3 концентрических слоёв белка и заключают в себе геном из 11 сегментов двухнитевой РНК (днРНК). Компоненты наружного капсида вириона – VP7 и VP4 – ответственны за адсорбцию и проникновение вируса в клетку-мишень. Кроме того, они являются основными антигенами, вызывая продукцию нейтрализующих антител (АТ) в организме человека [9]. Для классификации РВ чаще всего используют бинарную номенклатуру, включающую G- и P-генотипы, определяемые на основе кодирующих белки VP7 и VP4 генов. РВА характеризуется значительным генетическим разнообразием. В настоящее время в разных странах доминируют как минимум 6 основных генотипов: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8], в то время как число менее распространённых вариантов значительно больше [10].

Помимо этого, разработана полногеномная классификация РВ, основанная на особенностях всех 11 сегментов их генома. Генотип обозначают в виде акронима Gx-P[x]-Ix-Rx-Cx-Mx-Ax-Nx-Tx-Ex-Hx, где заглавная латинская буква соответствует определённому сегменту генома, а «x» – номеру его генотипа. Различают 2 обширные геногруппы ротавирусов:

Wa-подобную (генотип G1/G3/G4/G9-P[8]-I1-R1-C1-M1-A1-N1-T1-E1-H1) и DS-1-подобную (G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2), имеющие соответственно длинный и короткий профили миграции сегментов генома в полиакриламидном геле (ПААГ) [11]. Для них ранее установлено отсутствие обмена между собой генетическим материалом (реассортации сегментов генома). Однако в мире всё чаще отмечают появление и распространение эпидемически значимых двойных реассортантов – DS-1-подобных РВА с генотипами G1P[8], G3P[8], G8P[8], и G9P[8], которые несут генетический материал обеих геногрупп и не могут быть выявлены с помощью рутинного G- и P-генотипирования [12–15].

К настоящему времени опубликованы данные о G[P]-генотипах РВА в 11 регионах России, где преобладают варианты G4P[8] и G9P[8] [16–19]. В Нижнем Новгороде многолетние исследования генетического разнообразия РВ ведутся с 1984 г. За этот период накоплены данные о наиболее распространённых генетических вариантах ротавирусов разных типов и их смене в процессе многолетней циркуляции [20–24], определены полные генотипы нижегородских штаммов, выполнен филогенетический анализ на основе всех сегментов генома [25] и изучены их филогеографические связи [26]. Данная работа посвящена изучению генетического разнообразия РВ, циркулировавших в Нижнем Новгороде на протяжении 2012–2020 гг., и их сравнению со штаммами, выделенными в других городах России и мира.

### Материал и методы

При проведении работы использованы образцы фекалий детей в возрасте до 14 лет, госпитализированных в инфекционный стационар Нижнего Новгорода с симптомами острой кишечной инфекции (ОКИ) в 2012–2020 гг. Для экстракции нуклеиновых кислот и постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией применяли наборы реагентов РИБО-преп и РЕВЕРТА-L (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора (ЦНИИЭ), Россия). Обнаружение ротавирусной РНК проводили с использованием ПЦР-тест-системы с детекцией результата в реальном времени «АмплиСенс Rotavirus/Norovirus/Astrovirus-FL» (ЦНИИЭ). Параллельно РНК вирусов характеризовали методом электрофореза в полиакриламидном геле (РНК-ПААГ) [24].

Определение G[P]-генотипа ротавирусов осуществляли в ходе мультиплексной ПЦР с детекцией результата с помощью электрофореза в агарозном геле. Использовали праймеры, специфичные в отношении генотипов G1-4, G9 и P[4], P[6], P[8], P[9] [24]. I- и E- генотипы определяли согласно опубликованному ранее протоколу [27]. Секвенирование комплементарной ДНК (кДНК) фрагментов генов VP4 и VP7 проводили по 2 цепям с помощью прямого и обратного праймеров, набора для постановки реакции секвенирования DTCS Quick Start Kit («Beckman Coulter», США) и системы генетического анализа Beckman



Coulter CEQ 8000 («Beckman Coulter», США) в соответствии с инструкциями производителей.

Поиск родственных последовательностей выполняли с использованием онлайн-сервиса BLAST. Для филогенетического анализа из базы данных GenBank взяты нуклеотидные последовательности генов VP7 и VP4 РВ из Нижнего Новгорода (1991–2011 гг.), а также из Москвы, Новосибирска, Омска, Красноярска, Смоленска, Владивостока и Ханты-Мансийска, размещённые Н.А. Новиковой с соавт., Е.В. Жираковской с соавт., А.Т. Подколзиным с соавт., Е.Б. Файзуловым с соавт., А.Г. Южаковым с соавт. Полученные в данной работе последовательности нуклеотидов доступны в GenBank под номерами MW132460–MW132546.

Выравнивание и первичный анализ нуклеотидных и выведенных аминокислотных последовательностей проводили в программном обеспечении MEGA X. Выборки нуклеотидных последовательностей далее анализировали с помощью программ BEAUti 1.8.2 и BEAST 1.8.2. Наиболее подходящими моделями нуклеотидных замен для выборок генов VP4 и VP7 были GTR + G и T92 + G + I соответственно. Скорость эволюции рассчитывали на базе нестрогих логнормальных молекулярных часов. Длину цепи Маркова задавали равной 60 млн шагов. Филогенетические деревья с максимальной достоверностью клайдов (maximum clade credibility, MCC) находили на основе полученных данных в программе TreeAnnotator 1.8.2 и редактировали в программе FigTree 1.4.2. Филогенетические линии и сублинии обозначили согласно принятой в литературе классификации [25, 28–32].

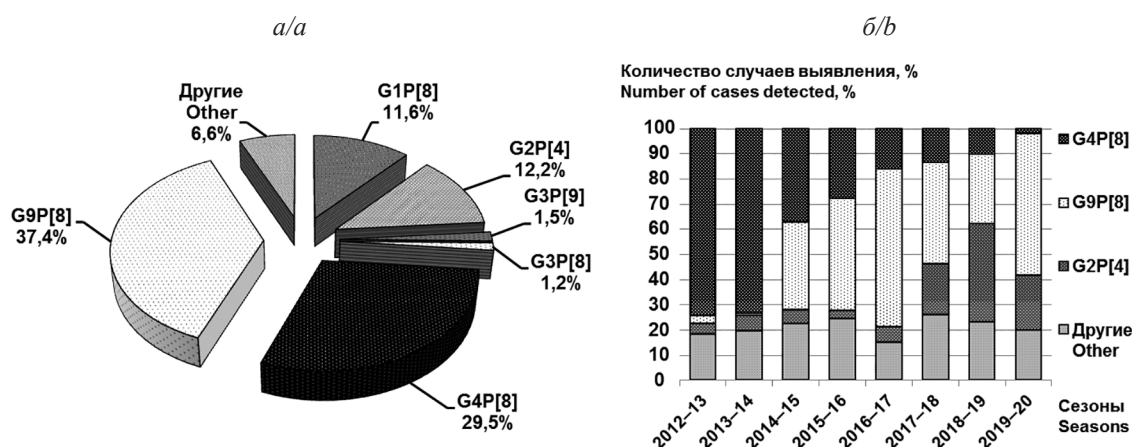
## Результаты

**Характеристика спектра G[P]-генотипов ротавируса А и выявление двойных DS-1-подобных реассортантов в Нижнем Новгороде.** Исследованы 10 866 образцов фекалий детей в возрасте до 14 лет, госпита-

лизованных с диагнозом ОКИ на протяжении 2012–2020 гг. РВ обнаружены в 2927 случаях (26,9%). Методом ПЦР в 2411 образцах (82,4%) определён G[P]-тип ротавируса. В 516 (17,6%) случаях генотип вируса не был установлен, что может свидетельствовать как о низкой концентрации комплементарной ДНК (кДНК) патогена в образце, так и о существовании в нижегородской популяции РВ генотипов, к которым не были сконструированы специфичные праймеры.

Спектр идентифицированных методом ПЦР G-генотипов РВ включал 5 широко распространённых в мире (G1, G2, G3, G4, и G9). При дополнительном исследовании методом секвенирования гена VP7 обнаружены варианты G6, G8 и G12. Набор Р-генотипов включал 4 типа, среди которых были как часто встречающиеся Р[4] и Р[8], так и редкие Р[6] и Р[9]. Генотипы выявлены в 17 комбинациях: G1P[8]; G1P[4]; G1P[9]; G2P[4]; G2P[8]; G3P[8]; G3P[9]; G4P[4]; G4P[6]; G4P[8]; G4P[9]; G6P[9]; G8P[8]; G9P[8]; G9P[4]; G9P[9] и G12P[8]. Преобладал генотип G9P[8] (37,4%), за которым следовал G4P[8] (29,5%) (рис. 1).

При анализе многолетней циркуляции РВ в Нижнем Новгороде видно, что в сезоны 2012–2014 гг. зафиксировано преобладание генотипа G4P[8] (74,4%). Затем в 2014–2015 гг. его доле вклад снизился до 37,4% на фоне усиления активности циркуляции штаммов с генотипом G9P[8] (35,0%). К сезону 2016–2017 гг. доля последнего достигла 63,1%, сократившись в следующем сезоне до 40,6%. В 2018–2019 гг. отмечены дальнейшее уменьшение доли G9P[8] до 25,1% и преобладание генотипа G2P[4] (41,2%), однако к сезону 2019–2020 гг. вариант G9P[8] вновь стал превалировать (56,5%), вытеснив G2P[4] на второе место (21,8%). Таким образом, в Нижнем Новгороде отмечены смена доминирующего генотипа G4P[8] на G9P[8] в 2015 г. и колебания доли генотипов G9P[8] и G2P[4] за период 2017–2020 гг.



**Рис. 1.** Генотипы ротавируса А в Нижнем Новгороде в 2012–2020 гг. *а* – общее распределение штаммов ротавируса А основных G[P]-генотипов (в %); *б* – временные изменения вклада ротавирусов генотипов G2P[4], G4P[8] и G9P[8] в популяционную структуру.

**Fig. 1.** Rotavirus A genotypes in Nizhny Novgorod in 2012–2020. *a* – overall distribution of rotavirus A strains possessing the common G[P] genotypes (in %); *b* – temporal changes in the contribution of G2P[4], G4P[8], and G9P[8] rotaviruses to the population structure.

В ходе дополнительного изучения штаммов РВ с применением ПЦР для определения I/E-генотипов и электрофореза РНК-ПААГ на территории Нижнего Новгорода обнаружены DS-1-подобные реассортанты генотипов G1-P[8]-I2-E2, G3P[8]-I2-E2, G8P[8]-I2-E2 и G9P[8]-I2-E2, обладающие коротким профилем миграции сегментов генома в ПААГ. К сезону 2019–2020 гг. долевым вклад таких штаммов в типовую структуру популяции возрос до 11,8%.

**Филогенетический анализ ротавирусов на основе гена VP4.** Для изучения внутригенотипового разнообразия РВ нами использованы 79 нуклеотидных последовательностей фрагмента VP8\* гена VP4 штаммов, выявленных в Нижнем Новгороде за период 2015–2020 гг. и имевших разные G-генотипы. Кроме того, из GenBank взяты 106 последовательностей гена VP4 вирусов, циркулировавших в 7 городах России, и 101 последовательность штаммов из 18 стран (Бельгия, Бразилия, Соединённые Штаты Америки (США), Малави, Иран, Таиланд, Вьетнам, Доминиканская Республика, Испания, Япония, Ливан, Сингапур, Германия, Бангладеш, Филиппины, Австралия, Пакистан). Содержащее 214 нуклеотидных последовательностей адаптированное и сокращённое филогенетическое дерево представлено на **рис. 2**.

Анализ РВ генотипа P[8] установил присутствие на территории России представителей филогенетической линии P[8]-3. Выявлена вариабельность нуклеотидной последовательности гена VP4 относящихся к ней вирусов, проявившаяся в их принадлежности 4 сублиниям. При этом штаммы сублиний P[8]-3.1, P[8]-3.3 и P[8]-3.6 были широко распространены в Нижнем Новгороде, Москве, Новосибирске в 2016–2020 гг. и ранее – в других городах, в то время как единичные представители P[8]-3.4 обнаружены в Нижнем Новгороде в 2017 г. и Омске в 2008 г.

РВ генотипа P[4], циркулировавшие в РФ, принадлежали 2 сублиниям (а и b) филогенетической линии P[4]-IV. В Нижнем Новгороде представители обеих сублиний совместно циркулировали на протяжении 5 лет (2016–2020 гг.). Аналогичная ситуация имела место в отношении вирусов из Москвы и Новосибирска. В то же время вирусы, выявленные в Омске и Смоленске, относились только к сублинии IV-b генотипа P[4].

В 2020 г. в Нижнем Новгороде обнаружен штамм с генотипом P[6], относившийся согласно принятой классификации к сублинии P[6]-I-A. В её состав вошёл также российский штамм, выделенный в Омске в 2012 г., наряду с РВ из Ганы, Бельгии, Пакистана и Конго (2010–2012 гг.). Российские штаммы генотипа P[9] были близкородственны друг другу, образовав на филогенетическом дереве 1 кластер, и имели высокий уровень гомологии нуклеотидных последовательностей (96,5–99,9%).

На основании анализа выведенной аминокислотной последовательности домена VP8\* белка VP4 в области антигенных эпитопов внутри линии P[8]-3 найдены выявлена вариабельность. В зависимости от наличия или отсутствия замен аминокислот

в позициях 113, 189, 191, 194 и 195 у нижегородских штаммов нами выделено 6 вариантов, обозначенных как P[8]-3.1/113D; P[8]-3.1/113D/195D; P[8]-3.3/113D; P[8]-3.4 без замен; P[8]-3.6/194D и P[8]-3.6/191T/194D. Они были распространены не только в Нижнем Новгороде, но и на территории других российских городов. Так, P[8]-3.1/113D, P[8]-3.1/113D/195D и P[8]-3.3/113D идентифицированы в Смоленске, Красноярске, Омске, Новосибирске, Ханты-Мансийске и Владивостоке в 2004–2018 гг. Варианты P[8]-3.6/194D и P[8]-3.6/191T/194D обнаружены в Москве, Смоленске, Новосибирске, Омске и Владивостоке в 2009–2018 гг.

РВ генотипа P[4] обеих сублиний также обладали вариабельностью аминокислот в структуре антигенных эпитопов, затронувшей 2 позиции – 87 и 114. Внутри каждой из сублиний было выделено по 2 разновидности: P[4]-IV-a без замен; P[4]-IV-a/87S; P[4]-IV-b без замен; P[4]-IV-b/114P, обнаруженные также в Москве и Новосибирске. Аминокислотная последовательность белка VP4 в области антигенных эпитопов РВ генотипа P[9], циркулировавших на территории России, была консервативной.

**Филогенетический анализ ротавирусов на основе гена VP7.** В анализ взяты нуклеотидные последовательности гена VP7 130 нижегородских штаммов генотипов G1–G4, G6, G8, G9 и G12, выявленных в период 2016–2020 гг. и ранее, а также ротавирусов человека и животных из разных городов России (88 последовательностей) и других стран (110 последовательностей). Адаптированное и сокращённое филогенетическое дерево, содержащее 212 нуклеотидных последовательностей, представлено на **рис. 3**.

На протяжении изучаемого периода в РФ идентифицированы РВ генотипа G1, принадлежащие 2 филогенетическим линиям (I и II) и 3 сублиниям (I-A, I-D и II-C). Большая часть взятых в анализ штаммов (73,6%) относилась к сублинии G1-II-C, присутствующей на территории России с 2003 г. Ротавирусы сублинии G1-I-A присутствовали на территории Нижнего Новгорода начиная с 2011 г., когда была зарегистрирована низкая активность циркуляции штаммов генотипа G1. Представители данной сублинии отмечены также в Новосибирске и Красноярске (единичные случаи) в 2009 и 2012 гг. Только 1 штамм – представитель сублинии G1-I-D детектирован в Новосибирске (2016 г.), в то время как 5 её штаммов ранее найдены в Нижнем Новгороде (2000 и 2014 гг.).

Циркулирующие на территории России РВ генотипов G2P[4] и G2P[8] были представителями 2 сублиний (1 и 3) филогенетической линии G2-IVa. Основная часть (76,2%) взятых в анализ штаммов генотипа G2P[4] принадлежала сублинии G2-IVa-3; они выявлены в Нижнем Новгороде, Москве, Омске, Новосибирске, Смоленске на протяжении 2008–2020 гг. Вирусы генотипа G2P[8], обнаруженные в Нижнем Новгороде в 2019 г., также вошли в состав G2-IVa-3. Наличие представителей сублинии G2-IVa-1 установлено в Нижнем Новгороде, Москве и Новосибирске (2010–2019 гг.).

РВ генотипов G3P[8] и G3P[9] относились к 2 филогенетическим линиям (G3-1 и G3-3) и 2 сублиниям (3-а и 3-е). Штаммы типа G3P[8], выявленные в Нижнем Новгороде и других российских городах за период 1991–2017 гг., принадлежали исключительно сублинии G3-3-а и характеризовались высоким уровнем сходства нуклеотидных последовательностей гена VP7. Появившиеся в 2017 г. в Нижнем Новгороде и Новосибирске реассортантные DS-1-подобные вирусы генотипа G3P[8] были представителями другой филогенетической линии (G3-1). Им родственны аналогичные штаммы, выделенные в Австралии, Бразилии, Доминиканской Республике, Индии, Испании, Таиланде, Тайване и Чехии в 2012–2018 гг. РВ ге-

нотипа G3P[9], циркулировавшие на территории РФ (Нижний Новгород, Москва, Новосибирск, Омск) в 1998–2020 гг., относились к сублинии G3-3-е.

На филогенетическом дереве нуклеотидные последовательности вирусов с генотипом G4P[8] вошли в состав кластеров, соответствующих линиям I и II. Нижегородские изоляты, как и большинство российских штаммов, принадлежали сублинии G4-I-с, наиболее распространённой в настоящее время по всему миру. Ближайшими родственниками были РВ из Москвы, Новосибирска, Омска, а также Италии, Бельгии, Греции, Японии, Бразилии и Парагвая. Сходство нуклеотидных последовательностей гена VP7 нижегородских ротавирусов генотипа G4P[8]

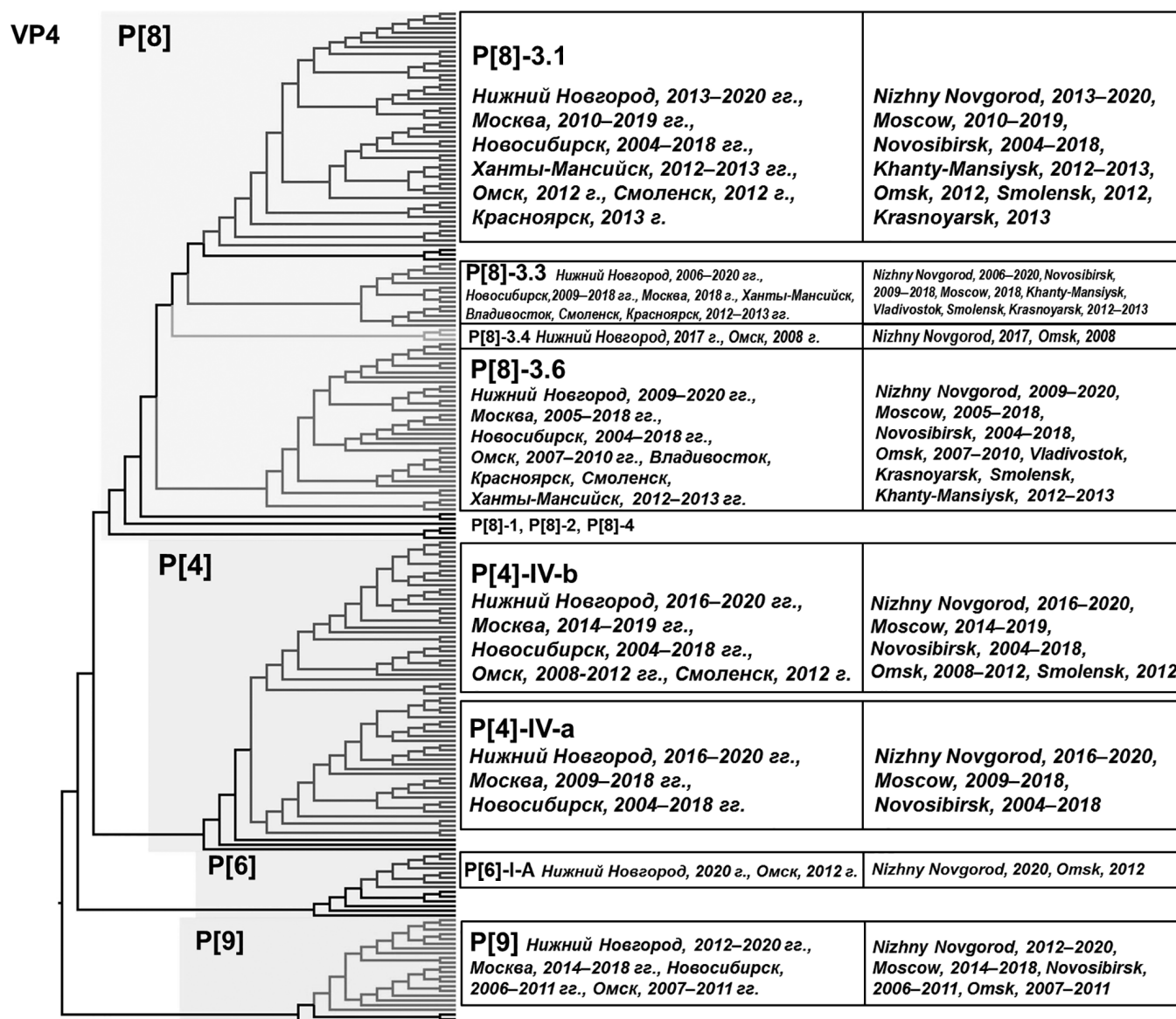


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное на основе гена VP4 ротавирусов генотипов P[4], P[6], P[8] и P[9], выявленных в России.

Fig. 2. Phylogenetic tree based on the VP4 gene of P[4], P[6], P[8] and P[9] rotaviruses isolated in Russia.



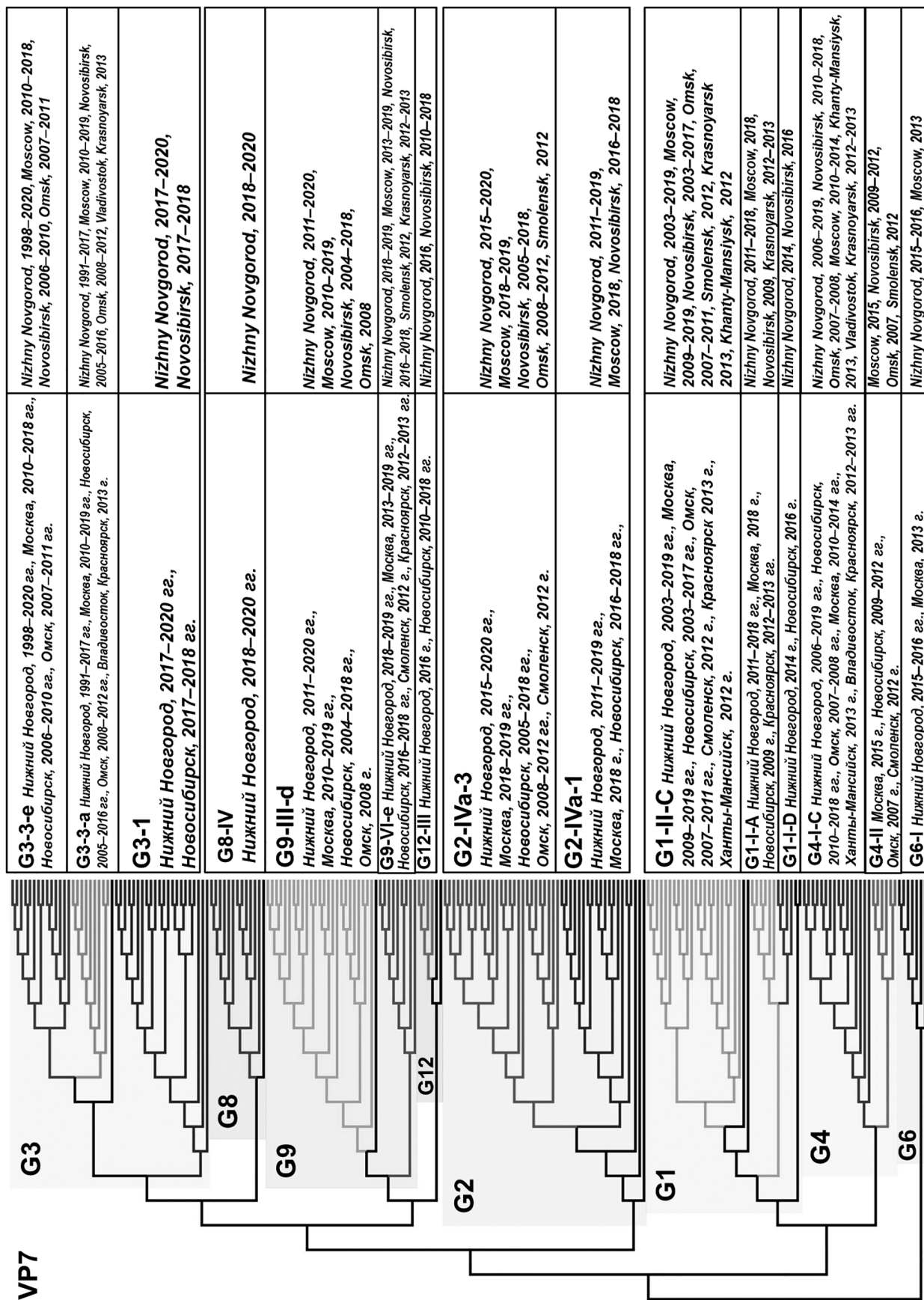


Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное на основе гена VP7 ротавирусов разных G-генотипов, выявленных в России.  
 Fig. 3. Phylogenetic tree based on the VP7 gene of rotaviruses possessing common G-genotypes isolated in Russia.

было равным 98,2–100,0%, что указывает на стабильность данного аллеля в период 2005–2019 гг. Пять штаммов, выделенных в Новосибирске и Омске в 2007–2012 гг., принадлежали филогенетической линии G4-II.

В сезон 2015–2016 гг. в Нижнем Новгороде выявлены 2 штамма редкого генотипа G6P[9]. На филогенетическом дереве нуклеотидные последовательности их гена VP7 группировались с PB, выделенными в Москве (2013 г.), Италии (2003, 2011 гг.) и Тунисе (2008 г.), в составе линии G6-I. Нижегородские ротавирусы генотипа G8P[8] относились к сублинии G8-IV и были филогенетически близки аналогичным штаммам из Вьетнама, Испании, Таиланда и Японии, выявленным в 2013–2017 гг.

Российские PB генотипов G9P[8] и G9P[4] группировались с представителями 2 филогенетических линий – III и VI. Представители сублинии G9-III-d, циркулировавшие на территории России в 2014–2020 гг., и 1 изолят, выделенный в Москве (2010 г.), оказались филогенетически родственны штаммам из Турции, Ливана и Франции. Нижегородский изолят генотипа G9P[4], детектированный в 2020 г., кластеризовался обособленно от штаммов G9P[8]. Десять штаммов генотипа G9 из Нижнего Новгорода (2018–2019 гг.), Москвы (2013 г.), Смоленска (2012 г.) и Новосибирска (2016–2018 гг.) относились к другой филогенетической линии (G9-VI, сублиния e), что отличает их от большинства российских штаммов этого генотипа. Данный вариант составил кластер с PB человека из Китайской Народной Республики (КНР) и свиней (*Suidae*), выделенными в Японии.

В 2016 г. в Нижнем Новгороде у ребёнка с симптоматической кишечной инфекцией выявлен штамм PVA G12P[8]. На дереве он относился к наиболее распространённой в настоящее время в мире линии G12-III и сформировал отдельный кластер с вирусами из Таиланда и Пакистана, идентифицированными в 2010–2012 гг. Указанному изоляту были также родственны штаммы, выделенные в Новосибирске в 2017–2018 гг., а также во Франции, Ираке, Бельгии, Эфиопии и Италии (2007–2010 гг.).

В ходе исследования проведён анализ выведенных аминокислотных последовательностей белка VP7 российских штаммов – представителей разных филогенетических линий в области антигенных эпитопов. У PB линий G1-I и G1-II обнаружены 3 отличия в позициях 94, 123 и 217. Представители линии G3-1 имели отличия в 4 позициях (T212A, N213T, N238D, N242A) в сравнении со всеми штаммами G3-3 и ещё в 1 (T87S/N) – по сравнению с вирусами сублинии G3-3-a. Относящиеся к линии G9-VI штаммы отличались от PB сублинии G9-III-d аминокислотой в позиции 100 (D100N).

Вариабельность аминокислотной последовательности белка VP7 показана также у представителей разных сублиний в пределах одной линии. В частности, штаммы кластера G2-IVa-3 в сравнении с G2-IVa-1 имели замену аминокислотного остатка в позиции S242N. Представители сублинии G3-3-e (генотип G3P[9]) от-

личались от вирусов G3-3-a (генотип G3P[8]) заменой в T87S. Следует отметить, что последовательность аминокислот белка VP7 в области антигенных эпитопов PB внутри сублиний G3-3-a, G3-3-e, G4-I-c и G9-III-d в изучаемый период была консервативной.

### Обсуждение

В данной работе охарактеризовано разнообразие генотипов PB, циркулировавших в Нижнем Новгороде в 2012–2020 гг. Спектр представлен 17 типами с доминированием G9P[8] (37,4%). Обнаружены ранее не идентифицированные на территории города генотипы G1P[4], G1P[9], G2P[8], G4P[4], G4P[6], G8P[8] и G9P[4]. Представленные результаты дополняют имеющиеся данные о генотиповой структуре популяций PB в России. В целом во многих городах показано широкое распространение вариантов G1P[8], G4P[8] и G9P[8], в то время как присутствие G2P[4], G3P[8] и G3P[9] варьирует в зависимости от конкретной территории [16]. Так, в Москве в 2018–2019 гг. преобладали 2 генотипа: G9P[8] (39,0%) и G4P[8] (29,3%), также детектированы G2P[4], G1P[8], G3P[8], G12P[8] и G3P[9] [19]. В Оренбургской области в сезоны 2013–2017 гг. циркулировали вирусы генотипов G4P[8] (56,9%), G9P[8] (12,9%), G2P[4], G1P[8], G3P[8], G3P[9] и G12P[8] (суммарно 30,2%) [33]. В Новосибирске в 2009–2012 гг. доминировал генотип G4P[8] (56,0%), второе место занимал G1P[8] (20,1%); выявлены также варианты G9P[8], G2P[4], G4P[6], G2P[8], G12P[8], G5P[6], G12P[6] и G3P[9] [18].

Полученные сведения служат дополнением к информации о генетических перестройках в популяции PB в процессе их многолетней циркуляции в Нижнем Новгороде. Ранее показана смена доминирующих типов PVA в 2007–2008 гг., когда генотип G4P[8] вытеснил преобладавший ранее G1P[8] [21]. С 2015 г. в Нижнем Новгороде превалирующим стал вариант G9P[8] [23]; при этом за 2017–2020 гг. отмечены колебания доли G9P[8] и G2P[4]. Наибольшее долевое участие генотипа G9P[8] приходилось на 2016–2017 гг., G2P[4] – на 2018–2019 гг. В других городах РФ за последние годы также возросло значение генотипа G9P[8]. В Москве на фоне доминирования варианта G4P[8] первоначально отмечался рост доли G9P[8], а начиная с 2013 г. – его преобладание. В сезоне 2018–2019 гг. зафиксирована совместная циркуляция PB данных генотипов [17, 19]. В Оренбурге к 2016–2017 гг. доля варианта G9P[8] возросло до 55,8%, доминировавшего до этого G4P[8] – снизилось до 26,9%. При этом ранее, в сезоны 2013–2015 гг., генотип G9P[8] отсутствовал, а в 2015–2016 гг. выявлялся лишь в единичных случаях [33].

В проведённом исследовании показана циркуляция в Нижнем Новгороде DS-1-подобных штаммов с генотипами G1P[8], G3P[8], G8P[8] и G9P[8]. Впервые реассортанты генотипа G1P[8] обнаружены в 2013–2014 гг. и охарактеризованы с помощью секвенирования генов VP4, VP4, VP6 и NSP4 [34]. К сезону 2019–2020 гг. доля реассортантных вариантов разных генотипов достигла 11,8%. В мире DS-1-подобные двойные реассортан-



ты обнаружены в 2013–2014 гг. на территории Австралии и Юго-Восточной Азии, и в настоящее время их циркуляция уже зарегистрирована во многих странах. Отмечено их доминирование в Австралии (37,6%), Индонезии (70,8%), Таиланде (89,8%) и Вьетнаме (27%) [12–15, 35]. Таким образом, на территории Нижнего Новгорода и России идентифицированы реассортантные DS-1-подобные штаммы генотипов G1P[8], G3P[8], G8P[8] и G9P[8], которые являются эпидемиологически значимыми во всём мире.

Филогенетический анализ на основе генов, кодирующих белки наружного капсида вириона, продемонстрировал большое внутригенотиповое разнообразие штаммов РВА. Вирусы основных Р-генотипов принадлежали 1 филогенетической линии внутри каждого из них (P[8]-3 и P[4]-IV), однако относились к 4 (P[8]-3.1; P[8]-3.3; P[8]-3.4 и P[8]-3.6) и 2 (P[4]-IV-a; P[4]-IV-b) сублиниям соответственно. РВ линии P[8]-3 в настоящее время наиболее распространены по всему миру [36]. Следует отметить, что ранее в РФ отмечена циркуляция представителей 2 других филогенетических линий: P[8]-1 и P[8]-4. Первая была широко представлена в Нижнем Новгороде до 2004 г., после чего её полностью вытеснили из популяции РВ линии P[8]-3 [22]. Штаммы P[8]-4 обнаружены в Западной Сибири в 2006–2011 гг., когда произошла общая активизация циркуляции этих вариантов в мире [37].

Среди циркулирующих на территории России ротавирусов основных G-генотипов также установлена вариативность нуклеотидной последовательности гена VP7. Так, штаммы генотипов G1, G3, G9, выявленные в последние годы, были представителями 2 филогенетических линий внутри соответствующих генотипов (G1-I и G1-II; G3-1 и G3-3; G9-III и G9-VI). Вирусы генотипа G2 относились к 2 сублиниям 1 линии (G2-IVa-1; G2-IVa-3).

Обращает на себя внимание тот факт, что появившиеся начиная с 2017 г. в Нижнем Новгороде и Новосибирске DS-1-подобные ротавирусы генотипа G3P[8] были представителями филогенетической линии G3-1, в то время как ранее циркулировавшие на территории России Wa-подобные штаммы данного генотипа относились к сублинии G3-3-a. Реассортанты были родственны по гену VP7 аналогичным штаммам из других стран, что свидетельствует об их недавнем заносе на территорию России.

Следует отметить присутствие в РФ вирусов генотипа G9P[8], относящихся к минорной линии G9-VI (Нижний Новгород, Москва и Новосибирск). Данные штаммы имеют родство с РВ свиней, выделенными в Японии. Ранее в Нижнем Новгороде во время доминирования G9P[8] выявлялись исключительно представители филогенетической линии G9-III-d, родственные штаммам из Турции [23]. Подобные штаммы детектированы также на территории Москвы [17].

На протяжении изучаемого периода на территории России также наблюдалась совместная циркуляция 2 генетических вариантов генотипа G2 (G2-IVa-1 и G2-IVa-3). РВ генотипа G2 постоянно эволюционируют, генерируя новые линии, смена которых приво-

дит к появлению новых глобально доминирующих вариантов каждые 7 лет [38]. В Нижнем Новгороде до 2017 г. доля ротавирусов G2P[4] была низкой и составляла в среднем 5,6%. В сезон 2017–2018 гг. произошло повышение активности циркуляции вирусов данного генотипа (22,9%), что может быть связано с привнесением нового варианта G2-IVa-3 в нижегородскую популяцию в 2015 г. из других российских городов.

Белки наружного капсида VP7 и VP4 являются индукторами вируснейтрализующих АТ и несут на своей поверхности антигенные эпитопы. Аминокислотная последовательность российских РВ генотипов P[4] и P[8] в данных регионах молекулы вариабельна, что проявилось в наличии как минимум 10 различных вариантов белка VP4. Структура эпитопов VP7 вирусов разных линий основных G-генотипов характеризуется наличием от 1 до 4 аминокислотных замен, наибольшее количество из которых наблюдается у РВ линии G3-1, новых для территории России. Следует учитывать, что замена аминокислотного остатка теоретически может быть причиной конформационных изменений полипептидной цепи в структуре антигенных эпитопов. Показано, что возможны различия среди вариантов вируса разных линий относительно антигенных свойств и реактивности со специфическими АТ, что может способствовать уклонению РВ от действия адаптивного иммунитета [36].

### Заключение

Проведение вакцинопрофилактики теоретически может оказать влияние на генетическую структуру популяции вируса. Представляется вероятным, что появление и распространение несущих новые генетические характеристики штаммов может способствовать преодолению иммунологического прессинга, создаваемого естественным и искусственным иммунитетом. В связи с этим постоянный молекулярный мониторинг циркулирующих РВ важен для своевременного выявления популяционных перестроек.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ogilvie I., Khoury H., Khoury A.C., Goetghebeur M.M. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum. Vaccin.* 2011; 7(5): 523–33. <https://doi.org/10.4161/hv.7.5.14819>.
2. 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; 8(9): e1195–202. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30262-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30262-X).
3. Рычкова О.А., Грахова М.А., Сагитова А.С. Кожевникова Л.А., Старостина О.В., Кузьмичева К.П. Ротавирусная инфекция. Возможности своевременной вакцинопрофилактики. *Медицинский совет.* 2018; (17): 215–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-215-219>.
4. Смирнова С.С., Голубкова А.А., Колтунов С.В. Опыт вакцинации против ротавирусного гастроэнтерита в Свердловской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2018; 17(3): 68–73. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73>.
5. Феклисова Л.В., Шаповалова Р.Ф. Результаты массовой иммунизации против ротавирусной инфекции детей первого года жизни на отдельной территории Московской области. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2019; 18(4): 75–81. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81>.

6. Мартынова Г.П., Южакова А.Г., Соловьёва И.А., Третьяков А.П. Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости. *Фарматека*. 2016; (11): 45–50.
7. Кондакова О.А., Никитин Н.А., Трифонова Е.А., Атабеков И.Г., Карпова О.В. Вакцины против ротавируса: новые стратегии и разработки. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. 2017; 72(4): 199–208.
8. Кожухметова Т.А., Кулешов К.В., Кясова Д.Х., Коновалова Т.А., Паркина Н.В., Подколзин А.Т. Оценка эпидемиологических эффектов применения пентавалентной ротавирусной вакцины при низком уровне охвата вакцинацией целевой когорты. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(3): 71–76. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-71-76>.
9. Estes M.K., Greenberg H.B. Rotaviruses. In: Knipe D.M., Howley P. *Fields Virology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 1347–401.
10. Bányai K., László B., Duque J., Steele A.D., Nelson E.A., Gentsch J.R., et al. 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; 30(Suppl. 1): A122–A130. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.111>.
11. Matthijnssens J., Ciarlet M., Heiman E., Arijis I., Delbeke T., McDonald S.M., et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J. Virol.* 2008; 82(7): 3204–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02257-07>.
12. Cowley D., Donato M., Rocco-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; 97(2): 403–10. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000352>.
13. Hoa-Tran T.N., Nakagomi T., Vu H.M., Do L.P., Gauchan P., Agbemabiese C.A., et al. Abrupt emergence and predominance in Vietnam of rotavirus A strains possessing a bovine-like G8 on a DS-1-like background. *Arch. Virol.* 2016; 161(2): 479–82. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2682-x>.
14. Hoa-Tran T.N., Nakagomi T., Vu H.M., Nguyen T.T.T., Takemura T., Hasebe F., et al. Detection of three independently-generated DS-1-like G9P[8] reassortant rotavirus A strains during the G9P[8] dominance in Vietnam, 2016–2018. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 80: 104194. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104194>.
15. Yamamoto S.P., Kaida A., Kubo H., Iritani N. Gastroenteritis outbreaks caused by a DS-1-like G1P[8] rotavirus strain, Japan, 2012–2013. *Emerg. Inf. Dis.* 2014; 20(6): 1030–3. <https://doi.org/10.3201/eid2006.131326>.
16. Veselova O.A., Podkolzin A.T., Petukhov D.N., Kuleshov K.V., Shipulin G.A. Rotavirus group A surveillance and genotype distribution in Russian Federation in seasons 2012–2013. *Int. J. Clin. Med.* 2014; 5(7): 407–13. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.57055>.
17. Kiseleva V., Faizuloev E., Meskina E., Marova A., Oksanich A., Samartseva T., et al. Molecular-genetic characterization of human rotavirus A strains circulating in Moscow, Russia (2009–2014). *Virol. Sin.* 2018; 33(4): 304–13. <https://doi.org/10.1007/s12250-018-0043-0>.
18. Zhirakovskaia E., Tikunov A., Tyumentsev A., Sokolov S., Sedelnikova D., Tikunova N. Changing pattern of prevalence and genetic diversity of rotavirus, norovirus, astrovirus, and bocavirus associated with childhood diarrhea in Asian Russia, 2009–2012. *Infect. Genet. Evol.* 2019; 67: 167–82. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.11.006>.
19. Ivashchkin A.A., Yuzhakov A.G., Grebennikova T.V., Yuzhakova K.A., Kulikova N.Y., Kisteneva L.B., et al. Genetic diversity of group A rotaviruses in Moscow in 2018–2019. *Arch. Virol.* 2020; 165(3): 691–702. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04534-5>.
20. Новикова Н.А., Фёдорова О.Ф., Елифанова Н.В., Морозова О.В., Фомина С.Г., Луковникова Л.Б. и др. G[P]-типы ротавируса группы А и их распространение в Нижнем Новгороде и Дзержинске в 1997–2005 гг. *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(3): 19–23.
21. Елифанова Н.В., Сашина Т.А., Новикова Н.А., Морозова О.В., Фомина С.Г., Луковникова Л.Б. и др. Спектр генотипов ротавирусов, циркулировавших на территории Нижнего Новгорода в 2005–2012 годах. Доминирование генотипа G4P[8]. *Медицинский альманах*. 2014; (2): 52–7.
22. Novikova N.A., Morozova O.V., Fedorova O.F., Epifanova N.V., Sashina T.A., Efimov E.I. Rotavirus infection in children of Nizhny Novgorod, Russia: the gradual change of the virus allele from P[8]-1 to P[8]-3 in the period 1984–2010. *Arch. Virol.* 2012; 157(12): 2405–9. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1426-4>.
23. 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; 162(8): 2387–92. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3364-7>.
24. Novikova N.A., Sashina T.A., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., Morozova O.V. Long-term monitoring of G1P[8] Rotaviruses circulating without vaccine pressure in Nizhny Novgorod, Russia, 1984–2019. *Arch. Virol.* 2020; 165(4): 865–75. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04553-2>.
25. Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Genotype constellations of the rotavirus A strains circulating in Nizhny Novgorod, Russia, 2017–2018. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 85: 104578. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104578>.
26. Morozova O.V., Alekseeva A.E., Sashina T.A., Brusnigina N.F., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., et al. Phylodynamics of G4P[8] and G2P[4] strains of rotavirus A isolated in Russia in 2017 based on full-genome analyse. *Virus Genes*. 2020; 56(5): 537–45. <https://doi.org/10.1007/s11262-020-01771-3>.
27. Сашина Т.А., Морозова О.В., Елифанова Н.В., Новикова Н.А. Идентификация I- и E- генотипов ротавируса А с использованием мультиплексной ПЦР. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(3): 140–4. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-140-144>.
28. Mukherjee A., Dutta D., Ghosh S., Bagchi P., Chattopadhyay S., Nagashima S., et al. Full genomic analysis of a human group A rotavirus G9P[6] strain from Eastern India provides evidence for porcine-to-human interspecies transmission. *Arch. Virol.* 2009; 154(5): 733–46. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0363-3>.
29. Ndze V.N., Esona M.D., Achidi E.A., Gonsu K.H., Dóro R., Marton S., et al. 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; 28: 537–60. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.10.009>.
30. Wang Y.H., Pang B.B., Ghosh S., Zhou X., Shintani T., Urushibara N., et al. Molecular epidemiology and genetic evolution of the whole genome of G3P[8] human rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013. *PLoS. One*. 2014; 9(3): e88850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088850>.
31. 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; 35: 184–93. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.07.033>.
32. Rahman M., Matthijnssens J., Yang X., Delbeke T., Arijis I., Taniguchi K., et al. Evolutionary history and global spread of the emerging G12 human rotaviruses. *J. Virol.* 2007; 81(5): 2382–90. <https://doi.org/10.1128/JVI.01622-06>.
33. Акимкин В.Г., Подколзин А.Т., Денисюк Н.Б., Горелов А.В. Эпидемиологический и молекулярно-генетический мониторинг ротавирусной инфекции в Оренбургском регионе в предвакцинальный период. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; (2): 30–6. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-2-30-36>.
34. Морозова О.В., Сашина Т.А., Новикова Н.А. Обнаружение и молекулярная характеристика reassortантных DS-1-подобных G1P[8] штаммов ротавируса группы А. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(2): 91–6. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-91-96>.
35. Rocco-Farkas S., Cowley D., Bines J.E. Australian Rotavirus Surveillance Program: Annual Report, 2017. *Commun. Dis. Intell.* 2019; 43. <https://doi.org/10.33321/cdi.2019.43.28>.
36. Zeller M., Patton J.T., Heylen E., De Coster S., Ciarlet M., Van Ranst M., et al. 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; 50(3): 966–76. <https://doi.org/10.1128/JCM.05590-11>.
37. Zeller M., Heylen E., Damanka S., Pietsch C., Donato C., Tamura T., et al. Emerging OP354-Like P[8] rotaviruses have rapidly dispersed from Asia to other continents. *Mol. Biol. Evol.* 2015; 32(8): 2060–71. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv088>.
38. Dennis A.F., McDonald S.M., Payne D.C., Mijatovic-Rustempasic S., Esona M.D., Edwards K.M., et al. Molecular epidemiology of contemporary G2P[4] human rotaviruses cocirculating in a single US community: Footprints of a globally transitioning genotype. *J. Virol.* 2014; 88(7): 3789–801. <https://doi.org/10.1128/JVI.03516-13>.



## REFERENCES

- Ogilvie I., Khoury H., Khoury A.C., Goetghebeur M.M. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum. Vaccin.* 2011; 7(5): 523–33. <https://doi.org/10.4161/hv.7.5.14819>.
- 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; 8(9): e1195–202. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30262-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30262-X).
- Rychkova O.A., Grakhova M.A., Sagitova A.S., Kozhevnikova L.A., Starostina O.V., Kuz'micheva K.P. Rotavirus infection. The possibilities of timely vaccination [Rotavirusnaya infektsiya. Vozmozhnosti svoevremennoy vaksinooprofilaktiki]. *Meditsinskiy sovet.* 2018; (17): 215–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-215-219> (in Russian).
- Smirnova S.S., Golubkova A.A., Koltunov S.V. Experience of vaccination against rotavirus gastroenteritis in the Sverdlovsk region [Opyt vaksinatсии protiv rotavirusnogo gastroenterita v Sverdlovskoy oblasti]. *Epidemiologiya i Vaksinooprofilaktika.* 2018; 17(3): 68–73. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-3-68-73> (in Russian).
- Feklisova L.V., Shapovalova R.F. The results of the mass immunization program against rotavirus infection of children of the first year of life in a separate territory of the Moscow region [Rezultaty massovoy immunizatsii protiv rotavirusnoy infektsii detey pervogo goda zhizni na otdel'noy territorii Moskovskoy oblasti]. *Epidemiologiya i Vaksinooprofilaktika.* 2019; 18(4): 75–81. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-75-81> (in Russian).
- Martynova G.P., Yuzhakova A.G., Solov'eva I.A., Tret'yakov A.P. Rotavirus infection in children of Krasnoyarsk Region: first steps to reduce the incidence [Rotavirusnaya infektsiya u detey v Krasnoyarskom krae: pervye shagi k snizheniyu zabolevaemosti]. *Far-mateka.* 2016; (11): 45–50 (in Russian).
- Kondakova O.A., Nikitin N.A., Trifonova E.A., Atabekov I.G., Karpova O.V. Rotavirus vaccines: new strategies and approaches [Vaksiny protiv rotavirusa: novye strategii i razrabotki]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya.* 2017; 72(4): 199–208 (in Russian).
- Kozhakhmetova T.A., Kuleshov K.V., Kyasova D.Kh., Konovalova T.A., Parkina N.V., Podkolzin A.T. Assessment of the epidemiological effects of using of the pentavalent rotavirus vaccine at a low level of vaccination coverage of the target cohort [Otsenka epidemiologicheskikh effektivov primeneniya pyativalentnoy rotavirusnoy vaksiny pri nizkom urovne okhvata vaksinatсии tselevoy kogorty]. *Zhurnal infektologii.* 2019; 11(3): 71–76. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-71-76> (in Russian).
- Estes M.K., Greenberg H.B. Rotaviruses. In: Knipe D.M., Howley P. *Fields Virology.* New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 1347–401.
- Bányai K., László B., Duque J., Steele A.D., Nelson E.A., Gentsch J.R., et al. 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; 30(Suppl. 1): A122–30. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.111>.
- Matthijnssens J., Ciarlet M., Heiman E., Arijis I., Delbeke T., McDonald S.M., et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J. Virol.* 2008; 82(7): 3204–19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02257-07>.
- Cowley D., Donato 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; 97(2): 403–10. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000352>.
- Hoa-Tran T.N., Nakagomi T., Vu H.M., Do L.P., Gauchan P., Agbembiese C.A., et al. Abrupt emergence and predominance in Vietnam of rotavirus A strains possessing a bovine-like G8 on a DS-1-like background. *Arch. Virol.* 2016; 161(2): 479–82. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2682-x>.
- Hoa-Tran T.N., Nakagomi T., Vu H.M., Nguyen T.T.T., Takemura T., Hasebe F., et al. Detection of three independently-generated DS-1-like G9P[8] reassortant rotavirus A strains during the G9P[8] dominance in Vietnam, 2016–2018. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 80: 104194. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104194>.
- Yamamoto S.P., Kaida A., Kubo H., Iritani N. Gastroenteritis outbreaks caused by a DS-1-like G1P[8] rotavirus strain, Japan, 2012–2013. *Emerg. Inf. Dis.* 2014; 20(6): 1030–3. <https://doi.org/10.3201/eid2006.131326>.
- Veselova O.A., Podkolzin A.T., Petukhov D.N., Kuleshov K.V., Shipulin G.A. Rotavirus group A surveillance and genotype distribution in Russian Federation in seasons 2012–2013. *Int. J. Clin. Med.* 2014; 5(7): 407–13. <https://doi.org/10.4236/ijcm.2014.57055>.
- Kiseleva V., Faizuloev E., Meskina E., Marova A., Oksanich A., Samartseva T., et al. Molecular-genetic characterization of human rotavirus A strains circulating in Moscow, Russia (2009–2014). *Virol. Sin.* 2018; 33(4): 304–13. <https://doi.org/10.1007/s12250-018-0043-0>.
- Zhirakovskaia E., Tikunov A., Tymentsev A., Sokolov S., Sedel'nikova D., Tikunova N. Changing pattern of prevalence and genetic diversity of rotavirus, norovirus, astrovirus, and bocavirus associated with childhood diarrhea in Asian Russia, 2009–2012. *Infect. Genet. Evol.* 2019; 67: 167–82. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.11.006>.
- Ivashchkin A.A., Yuzhakov A.G., Grebennikova T.V., Yuzhakova K.A., Kulikova N.Y., Kisteneva L.B., et al. Genetic diversity of group A rotaviruses in Moscow in 2018–2019. *Arch. Virol.* 2020; 165(3): 691–702. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04534-5>.
- Novikova N.A., Fedorova O.F., Epifanova N.V., Morozova O.V., Fomina S.G., Lukovnikova L.B., et al. G[P] type profiles of group A human rotavirus and their distribution in Nizhny Novgorod and Dzerzhinsk in 1997–2005 [G[P]-tipy rotavirusa gruppy A i ikh rasp-rostraneniye v Nizhnem Novgorode i Dzerzhinske v 1997–2005 gg.]. *Voprosy virusologii.* 2007; 52(3): 19–23 (in Russian).
- Epifanova N.V., Sashina T.A., Novikova N.A., Morozova O.V., Fomina S.G., Lukovnikova L.B., et al. The variety of genotypes of rotaviruses in Nizhny Novgorod in 2005–2012. The domination of G4P[8] genotype [Spektr genotipov rotavirusov, tsirkulirovavshikh na territorii Nizhnego Novgoroda v 2005–2012 godakh. Dominirovaniye genotipa G4P[8]]. *Meditsinskiy al'manakh.* 2014; (2): 52–7 (in Russian).
- Novikova N.A., Morozova O.V., Fedorova O.F., Epifanova N.V., Sashina T.A., Efimov E.I. Rotavirus infection in children of Nizhny Novgorod, Russia: the gradual change of the virus allele from P[8]-1 to P[8]-3 in the period 1984–2010. *Arch. Virol.* 2012; 157(12): 2405–9. <https://doi.org/10.1007/s00705-012-1426-4>.
- 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; 162(8): 2387–92. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3364-7>.
- Novikova N.A., Sashina T.A., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., Morozova O.V. Long-term monitoring of G1P[8] Rotaviruses circulating without vaccine pressure in Nizhny Novgorod, Russia, 1984–2019. *Arch. Virol.* 2020; 165(4): 865–75. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04553-2>.
- Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Genotype constellations of the rotavirus A strains circulating in Nizhny Novgorod, Russia, 2017–2018. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 85: 104578. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104578>.
- Morozova O.V., Alekseeva A.E., Sashina T.A., Brusnigina N.F., Epifanova N.V., Kashnikov A.U., et al. Phylogenetics of G4P[8] and G2P[4] strains of rotavirus A isolated in Russia in 2017 based on full-genome analyse. *Virus Genes.* 2020; 56(5): 537–45. <https://doi.org/10.1007/s11262-020-01771-3>.
- Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Identification of rotavirus I- and E-genotypes by multiplex PCR method [Identifikatsiya I- i E-genotipov rotavirusa A s ispol'zovaniem mul'ti-pleksnoy PISR]. *Voprosy virusologii.* 2019; 64(3): 140–4. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-3-140-144> (in Russian).
- Mukherjee A., Dutta D., Ghosh S., Bagchi P., Chattopadhyay S., Nagashima S., et al. Full genomic analysis of a human group A rotavirus G9P[6] strain from Eastern India provides evidence for porcine-to-human interspecies transmission. *Arch. Virol.* 2009; 154(5): 733–46. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0363-3>.
- Ndze V.N., Esona M.D., Achidi E.A., Gonsu K.H., Dóro R., Marton S., et al. 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; 28: 537–60. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.10.009>.
30. Wang Y.H., Pang B.B., Ghosh S., Zhou X., Shintani T., Urushibara N., et al. Molecular epidemiology and genetic evolution of the whole genome of G3P[8] human rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013. *PLoS. One.* 2014; 9(3): e88850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088850>.
  31. 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; 35: 184–93. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.07.033>.
  32. Rahman M., Matthijssens 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. <https://doi.org/10.1128/JVI.01622-06>.
  33. Akimkin V.G., Podkolzin A.T., Denisjuk N.B., Gorelov A.V. Epidemiological and molecular-genetic monitoring of rotavirus infection in the Orenburg region in the period predictively [*Epidemiologicheskii i molekulyarno-geneticheskii monitoring rotavirusnoy infektsii v Orenburgskom regione v predvaksinal'nyy period*]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2019; (2): 30–6. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-2-30-36> (in Russian).
  34. Morozova O.V., Sashina T.A., Novikova N.A. Detection and molecular characterization of reassortant DS-1-like G1P[8] strains of rotavirus A [*Obnaruzheniye i molekulyarnaya kharakteristika reassortantnykh DS-1-podobnykh G1P[8] shtammov rotavirusa gruppy A*]. *Voprosy virusologii.* 2017; 62(2): 91–6. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-91-96> (in Russian).
  35. Roczo-Farkas S., Cowley D., Bines J.E. Australian Rotavirus Surveillance Program: Annual Report, 2017. *Commun. Dis. Intell.* 2019; 43. <https://doi.org/10.33321/cdi.2019.43.28>.
  36. Zeller M., Patton J.T., Heylen E., De Coster S., Ciarlet M., Van Ranst M., et al. 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; 50(3): 966–76. <https://doi.org/10.1128/JCM.05590-11>.
  37. Zeller M., Heylen E., Damanka S., Pietsch C., Donato C., Tamura T., et al. Emerging OP354-Like P[8] rotaviruses have rapidly dispersed from Asia to other continents. *Mol. Biol. Evol.* 2015; 32(8): 2060–71. <https://doi.org/10.1093/molbev/msv088>.
  38. Dennis A.F., McDonald S.M., Payne D.C., Mijatovic-Rustempasic S., Esona M.D., Edwards K.M., et al. Molecular epidemiology of contemporary G2P[4] human rotaviruses cocirculating in a single US community: Footprints of a globally transitioning genotype. *J. Virol.* 2014; 88(7): 3789–801. <https://doi.org/10.1128/JVI.03516-13>.