

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ»

УДК 616.98:578.823.9]-036.22+577.21(476)

**ПОЛЯКОВА**  
**Надежда Витальевна**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальностям 03.02.02 – вирусология,  
14.02.02 – эпидемиология

Минск 2018

Работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» и учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Самойлович Елена Олеговна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакциноуправляемых инфекций государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

**Официальные оппоненты:** **Амвросьева Тамара Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией инфекций с природным резервуаром государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»

**Жаворонок Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 23 мая 2018 г. в 14.30 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.02.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» по адресу: 220114, г. Минск, ул. Филимонова, 23, e-mail: feq1@tut.by, телефон: +375 17 **268-04-19**.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии».

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат биологических наук



Е. Г. Фомина

## ВВЕДЕНИЕ

Ротавирусы относятся к наиболее значимым этиологическим агентам острых гастроэнтеритов (ОГЭ) у детей как в развивающихся, так и в развитых странах мира [Parashar U.D. et al., 2012]. Ротавирусы принадлежат к роду *Rotavirus* семейства *Reoviridae*, лишены липополисахаридной оболочки, имеют трехслойный капсид и сегментированную РНК, кодирующую 6 структурных (VP1-VP4, VP6, VP7) и 6 неструктурных (NSP1-NSP6) белков [Estes M., 1989]. Генотип ротавируса имеет бинарную номенклатуру и определяется комбинацией генов VP7 (G генотип) и VP4 ([P] генотип). К настоящему времени идентифицировано 27 G генотипов и 37 [P] генотипов ротавирусов, которые образуют более 80 G[P] комбинаций [Matthijssens J., 2011]. В Европе более 90% случаев ротавирусной инфекции (РВИ) обусловлено шестью генотипами: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8], остальные G[P] комбинации относятся к редким, однако они имеют большее эпидемическое значение в других регионах мира. Так, в Африканском регионе 37% случаев РВИ обусловлено генотипами G2P[6], G1P[6], G3P[6], G12P[6], G8P[6], G8P[4], G1P[4] [Doro R. et al., 2014].

Принимая во внимание широкую распространенность РВИ даже в условиях высоких гигиенических стандартов, отсутствие этиотропного лечения, высокую контагиозность инфекции, а также значительный экономический ущерб, связанный с лечением, ВОЗ рекомендует включить ротавирусную вакцину для детей младенческого возраста в национальные программы иммунизации [Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe, 2015]. В настоящее время в мире лицензированы две ротавирусные вакцины: моновалентная, включающая штамм G1P[8], и пентавалентная, содержащая пять реассортантных штаммов (G6P[8] и G1, G2, G3, G4 в комбинации с P7[5]) [Parashar U.D. et al., 2006; Cortese M. et al., 2009]. В странах, внедривших вакцинацию, отмечено достоверное снижение заболеваемости РВИ [Tate J. et al., 2012].

В последнее десятилетие в Республике Беларусь по данным официальной статистики ежегодно регистрируется 3–5 тысяч случаев РВИ, уровень заболеваемости составляет от 36,9 до 55,6 на 100 000 населения. Несмотря на существенное бремя РВИ, специфическая вакцинопрофилактика данной инфекции пока не проводится. Для оценки целесообразности внедрения вакцинации требуется изучение эпидемиологических особенностей инфекции, определение генетической структуры циркулирующих ротавирусов и их соответствия штаммам, входящим в состав ротавирусных вакцин.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Работа выполнялась в рамках научно-исследовательских работ кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии БГМУ «Молекулярно-генетические основы вирулентности и резистентности микроорганизмов к противомикробным препаратам и их взаимодействия с компонентами иммунной системы при инфекционных и аллергических заболеваниях» (№ гос. регистрации 20121625 от 20.12.2011) и РНПЦ эпидемиологии и микробиологии «Разработать и внедрить метод генотипирования ротавирусов с использованием одностадийной мультиплексной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, установить особенности ротавирусной инфекции в довакцинальный период» (ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи», подпрограмма «Инфекции и биологическая безопасность», № гос. регистрации 20164337 от 23.11.2016).

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования – охарактеризовать генетическую структуру ротавирусов и установить распространенность РВИ в Республике Беларусь.

Задачи исследования:

1. Установить проявления эпидемического процесса РВИ в Республике Беларусь за многолетний период (2006–2015 гг.).
2. Определить частоту, динамику и возрастную структуру ОГЭ ротавирусной этиологии у детей, госпитализированных в Городскую детскую инфекционную клиническую больницу (ГДИКБ) г. Минска в 2012–2015 гг.
3. Установить генетическое разнообразие ротавирусов, циркулировавших в г. Минске и других регионах Республики Беларусь, и оценить его соответствие штаммам, входящим в состав ротавирусных вакцин.
4. Охарактеризовать ротавирусы редко встречающихся генотипов путем секвенирования VP7 и VP4 генов и установить их филогенетические взаимоотношения.
5. Оптимизировать метод генотипирования ротавирусов по VP7 и VP4 генам с использованием полугнездовой мультиплексной ОТ-ПЦР.

**Объект исследования:** 37 779 случаев ОГЭ, выявленных у детей в возрасте 0–17 лет, госпитализированных в ГДИКБ г. Минска в 2012–2015 гг.; 505 образцов ротавирусной РНК.

**Предмет исследования:** молекулярно-генетическая характеристика и филогенетические взаимоотношения ротавирусов, эпидемический процесс РВИ в Республике Беларусь.

### **Научная новизна**

Эпидемический процесс РВИ в Республике Беларусь (2006–2015 гг.) характеризовался высокой интенсивностью (среднемноголетний показатель заболеваемости составил  $44,7 \pm 0,7$  на 100 000), выраженной тенденцией к росту заболеваемости ( $T_{пр} = +11,0\%$ ), периодичностью (4,5 года), сезонностью (ноябрь–май), региональными особенностями (существенные различия (в 1,5–7,6 раз) в уровнях заболеваемости и темпах прироста, отсутствие типичной для РВИ цикличности эпидемического процесса и меньшая продолжительность сезонного подъема в регионах с низкой заболеваемостью). На основании анализа госпитализированных случаев РВИ в г. Минске установлено, что наиболее поражаемой возрастной группой являются дети 6 месяцев – 2 лет. Показано, что среди детей первого года жизни, дети 0–5 месяцев заболевают существенно (в 2,6 раза) реже, чем дети 6–11 месяцев. Установлено, что в годы подъема заболеваемости ее рост происходил за счет более активного вовлечения в эпидемический процесс детей 3–5 лет.

Установлена молекулярно-генетическая структура ротавирусов, циркулировавших в Республике Беларусь в 2012–2015 гг., которая была представлена восьмью генотипами: G4P[8], G1P[8], G9P[8], G2P[4], G3P[8], G3P[9], G12P[8] и G2P[8]. Показано, что во все годы наблюдения доминирующим являлся генотип G4P[8] ( $59,2 \pm 2,5\%$ ), вторым по частоте встречаемости был G1P[8] ( $18,5 \pm 2,0\%$ ). Выявлено, что ежегодно в сезонный подъем инфекции обнаруживалось большее разнообразие генетических вариантов ротавирусов, чем в межсезонный период. Установлено, что в 2014 г. в Республике Беларусь впервые появился ротавирус генотипа G12P[8], относящийся к распространенной в мире подгруппе G12-3 P[8]-3. Выявлены ротавирусы редких генотипов G3P[9] и G2P[8], показано их филогенетическое родство с вирусами, циркулирующими в других странах. Установлен завозной характер генотипа G2P[8] и последующая его реассортация по гену VP4 с индигенными штаммами. Нуклеотидные последовательности генов VP7 и VP4 восьми ротавирусов (двух – G3P[9], трех – G2P[8] и трех – G12P[8]) депонированы в международную базу данных GenBank (режим доступа – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, коды доступа – MG783576-783579, MG787528-787531, MG912871-912874, MN168070-168073).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Эпидемический процесс РВИ в Республике Беларусь за 10-летний период (2006–2015 гг.) характеризовался выраженной тенденцией к росту заболеваемости ( $T_{пр} = +11,0\%$ ), наибольшей интенсивностью в возрастных группах детей 0–11 месяцев ( $1043,7 \pm 3,2$  на 100 000) и 1–2 года ( $998,5 \pm 3,2$  на 100 000), региональными различиями в многолетней динамике заболеваемости (существенные отличия в интенсивности эпидемического процесса – от

13,6±1,0 до 103,6±2,4 на 100 000, темпах прироста – от +2,6% до +27,1%, периодичности) и годовой динамике (продолжительности и интенсивности сезонного подъема).

2. Подавляющее большинство (96,6±0,01%) ротавирусных ОГЭ, выявленных в ГДИКБ г. Минска в 2012–2015 гг., относилось к возрастной группе 0–5 лет. Антиген ротавируса был обнаружен в 27,5±0,2% проб стула детей с ОГЭ данного возраста. Наиболее подверженными инфекции были дети 6 месяцев – 2 лет, которые преобладали в структуре заболевших как в сезонный подъем (72,1±0,3%), так и в межсезонный период (70,3±0,3%). В годы эпидемического неблагополучия подъем заболеваемости происходил за счет большего вовлечения в эпидемический процесс детей 3–5 лет.

3. Генетическая структура ротавирусов, циркулировавших в г. Минске в 2012–2015 гг., представлена семью генотипами: G4P[8] (59,2±2,5%), G1P[8] (18,5±2,0%), G9P[8] (8,5±1,4%), G2P[4] (6,5±1,3%), G3P[8] (5,7%±1,1%), G12P[8] (0,8±0,5%), G3P[9] (0,5±0,3%) и смесью G12+9P[8] (0,3±0,3%). В период сезонного подъема заболеваемости выявлялось большее генетическое разнообразие циркулирующих ротавирусов, чем в межсезонный период. Ротавирусы, выявленные в других регионах Республики Беларусь (Брестская, Витебская, Гомельская, Гродненская, Могилевская области) в сезонный подъем заболеваемости 2014 г., были представлены теми же генотипами, что и в г. Минске (и генотипом G2P[8], выявленным в г. Витебске), однако удельный вес генотипов в различных регионах различался.

4. Ротавирусы генотипов G12P[8], G3P[9], G2P[8] являются редко встречающимися в Республике Беларусь (менее 1% в структуре выявленных ротавирусов), два из них – G3P[9] и G2P[8] – относятся и к редким в мире. По результатам молекулярно-генетического и филогенетического анализа выявленные ротавирусы генотипа G2P[8], являясь межгрупповыми реассортантами геногрупп Wa и DS-1, по гену VP7 относились к подгруппе G2-4, по гену VP4 – к подгруппе P[8]-3. Ротавирусы генотипа G3P[9], относящиеся к геногруппе AU-1 и являющиеся межвидовыми реассортантами ротавирусов человека и животных, относились к подгруппе G3-1 P[9]-с. Выявленные впервые в Республике Беларусь в 2014 г. ротавирусы генотипа G12P[8] являются достаточно распространенными в мире и принадлежат к подгруппе G12-3 P[8]-3.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Научным руководителем предложена тема диссертационного исследования и ее методическое решение. Соискателем самостоятельно проведен анализ заболеваемости РВИ по данным госпитализации в ГДИКБ г. Минска в 2012–2015 гг., ретроспективный анализ официально зарегистрированной заболеваемости РВИ в Республике Беларусь за период

2006–2015 гг. На базе лаборатории вакциноуправляемых инфекций РНПЦ микробиологии и эпидемиологии соискателем проведено молекулярно-генетическое изучение всех исследуемых образцов. Совместно с научным руководителем проведен анализ научных данных и их обобщение. Участие соискателя в опубликованных научных работах – 70% [1–11].

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследования и основные положения диссертации изложены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы инфекционной патологии человека» (Минск, октябрь 2014); научной сессии БГМУ (Минск, январь 2014); Республиканском семинаре с международным участием «Эпидемиологический надзор за инвазивными бактериальными заболеваниями и другими управляемыми инфекциями в Республике Беларусь» (Минск, апрель 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «90 лет в авангарде микробиологической науки Беларуси» (Минск, декабрь 2015); Республиканском семинаре «Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями» (Минск, май 2016); международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», посвященной 90-летию санитарно-эпидемиологической службы Республики Беларусь (Минск, октябрь 2016); Республиканском научно-практическом семинаре с международным участием «Актуальные вопросы иммунопрофилактики и эпидемиологического надзора за вакциноуправляемыми инфекциями» (Минск, сентябрь 2017).

### **Опубликование результатов диссертации**

Основные положения диссертации опубликованы в 12 научных работах, из них 5 – статьи в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендуемых ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований (2,53 авторских листа), 6 – статьи в материалах научно-практических конференций (1,73 авторских листа), 1 – инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь (0,44 авторских листа).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего список использованных источников (189 работ) и список публикаций соискателя (12 работ), 7 приложений. Работа изложена на 150 страницах текста, иллюстрирована 26 рисунками, 15 таблицами.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В работе использованы данные отчетов об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и их носителях (ф. № 1-годовая) за 2006–2015 гг., «Журнал учета инфекционных заболеваний» (уч. ф. № 060/у) за 2012–2015 гг., данные Национального статистического комитета Республики Беларусь о численном составе возрастных групп населения за 2006–2015 гг.

В сплошное продольное ретроспективное исследование включен 42 321 случай РВИ, зарегистрированный в Республике Беларусь за период 2006–2015 гг. Изучение закономерностей развития эпидемического процесса РВИ в регионах Республики Беларусь (г. Минск, Брестская, Витебская, Гомельская, Гродненская, Минская, Могилевская области) включало: определение многолетней динамики заболеваемости РВИ по интенсивным и экстенсивным показателям, тенденции – методом наименьших квадратов с оценкой по среднему темпу прироста ( $T_{пр}$ ), периодичности – по отношению к прямолинейной тенденции, годовой динамики – по типовой кривой, сезонного подъема – методом Пуассона, возрастной структуры – по интенсивным и экстенсивным показателям в возрастных группах 0–11 месяцев, 1–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, 15 лет и старше.

В анализ госпитализированных случаев РВИ включены 37 779 детей 0–17 лет с ОГЭ, находившихся на лечении в ГДИКБ г. Минска в 2012–2015 гг. Изучена частота РВИ в структуре ОГЭ, возрастная структура заболевших по интенсивным и экстенсивным показателям (с разбивкой на возрастные группы 0–5 месяцев, 6–11 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года и 4–5 лет), годовая динамика РВИ.

Проведено генотипирование 505 ротавирусов: 368, выявленных в 2012–2015 гг. в г. Минске, и 137, выявленных в эпидемический сезон 2014 г. в областях Республики Беларусь: Брестской – 30, Витебской – 16, Гомельской – 30, Гродненской – 21, Могилевской – 40. Выполнено секвенирование VP7 и VP4 генов восьми ротавирусов редко встречающихся генотипов: двух штаммов G3P[9], трех штаммов G2P[8] и трех штаммов G12P[8].

Диагностика РВИ основывалась на обнаружении антигена ротавируса в образцах стула в иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием тест-системы «РОТА-АГ» производства РНПЦ микробиологии и эпидемиологии.

Выделение РНК ротавирусов проводили из 10% суспензии позитивных на ротавирус в ИФА проб стула с помощью автоматической системы для выделения нуклеиновых кислот на магнитных частицах Mag MAX Express (Applied Biosystems, США) с наборами 5X Mag MAX-96 Viral Isolation kit (Ambion, США) согласно инструкции производителя.

Генотипирование ротавирусов по VP7 и VP4 генам выполняли с использованием полугнездовой мультиплексной ОТ-ПЦР. Подбор праймеров осуществлялся с целью достижения максимальной эффективности генотипирования при минимальном количестве ПЦР реакций, с учетом наличия геновариантов внутри отдельных генотипов, а также региональных особенностей циркулирующих ротавирусов. Набор праймеров для определения [P] генотипа включал праймеры к P[4], P[6], P[8] (4 праймера: 1T1-Wa, 1T-1D, 1T1-V, 1T1), P[9], P[10] генотипам. Для определения G генотипа применяли два набора праймеров: стандартный – для типирования наиболее распространенных G генотипов (G1 (2 праймера: 9T1 и 9T1-DG), G2, G3, G4, G9) и альтернативный – для редких G генотипов (G8 и G12), а также штаммов G1-G4 и G9, генотип которых не удалось определить с помощью стандартного набора.

Секвенирование осуществляли на капиллярном секвенаторе 3500 (Applied Biosystems, США). Редактирование и первичный анализ полученных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы SeqScape v.3 (Applied Biosystems, США), множественное выравнивание – с использованием алгоритма Clustal W, встроенного в программу BioEdit Sequence Alignment Editor v.7.2.5, филогенетический анализ – методом минимальной эволюции по двухпараметрической модели Кимуры в Mega 6. Достоверность топологий филограмм оценивали методом псевдореплик (анализировали 1000 реплик). Сравнение полученных нуклеотидных последовательностей с ранее опубликованными выполняли с использованием сервера Национального центра биотехнологической информации BLAST.

Статистические методы применяли для оценки интенсивных и экстенсивных показателей, средних величин, установления достоверности различий сравниваемых величин (при условии нормального распределения – на основании величины критерия Стьюдента ( $t$ ), для данных, характеризующихся качественными признаками в исследуемых группах – на основании величины критерия Фишера (F-тест)). Результаты исследования считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Закономерности эпидемического процесса РВИ в Республике Беларусь за 10-летний период.** Многолетняя динамика заболеваемости РВИ в Республике Беларусь (2006–2015 гг.) характеризовалась среднегодовым показателем  $44,7 \pm 0,7$  на 100 000, выраженной тенденцией к росту ( $T_{пр} = +11,0\%$ ), периодичностью 4,5 года. Заболеваемость в г. Минске и Могилевской области являлась наиболее высокой (средний многолетний показатель  $103,6 \pm 2,4$  на 100 000 и  $70,6 \pm 2,6$  соответственно), в то время как

в других областях она более низкая ( $p < 0,05$ ): в Брестской области –  $35,4 \pm 1,6$  на 100 000, Гродненской –  $28,7 \pm 1,6$ , Витебской –  $24,3 \pm 1,4$ , Гомельской –  $13,6 \pm 1,0$ , Минской –  $15,4 \pm 1,1$ . Тенденция к росту заболеваемости выявлена во всех регионах, темп прироста составил от  $+2,6\%$  в Брестской области до  $+27,1\%$  в Витебской области.

Свойственная РВИ периодичность эпидемического процесса была присуща только многолетней динамике г. Минска и Могилевской области, где фазы эпидемического благополучия и неблагополучия регистрировались синхронно и имели практически равную длительность (3,1 и 3,2 года – фаза эпидемического благополучия и 3,5 года – фаза эпидемического неблагополучия). В остальных регионах длительность полупериода благополучия превышала длительность полупериода неблагополучия в 1,4–2,5 раз. Отсутствие цикличности эпидемического процесса косвенно свидетельствует о недостатках в системе выявления и/или регистрации РВИ.

На сезонный подъем (ноябрь-май) пришлось  $75,6\%$  всех зарегистрированных случаев РВИ. В г. Минске и Могилевской области сезонный подъем длился с ноября по май (183 дня и 187 дней, соответственно). В регионах с более низкими показателями заболеваемости он начинался позже и имел меньшую продолжительность: с декабря по май – в Витебской области (137 дней), с января по май – в Гродненской (122 дня), Гомельской (127 дней) и Минской (129 дней) и с февраля по июнь – в Брестской (146 дней). Анализ заболеваемости РВИ по месяцам показал, что в областях с низкой заболеваемостью в отдельные месяцы сезонного подъема случаи РВИ не регистрировались вовсе (вероятно, по причине отсутствия возможности лабораторной верификации диагноза), что, следовательно, отражалось на показателях заболеваемости.

Заболеваемость РВИ в Республике Беларусь определялась в основном заболеваемостью детей. На долю детей 0–14 лет пришлось  $95,7 \pm 0,01\%$  заболевших. Среднемноголетний показатель в возрастной группе 0–14 лет ( $464,3 \pm 6,3$  на 100 000) превышал аналогичный показатель в возрастной группе 15 лет и старше ( $22,3 \pm 0,5$  на 100 000) в 20,8 раз. Среди детского населения наиболее высокие среднемноголетние показатели заболеваемости регистрировались у детей в возрасте 0–11 месяцев ( $1043,7 \pm 3,2$  на 100 000) и 1–2 года ( $998,5 \pm 3,2$  на 100 000). В старших возрастных группах интенсивность эпидемического процесса была существенно ниже: в группе 3–6 лет –  $239,1 \pm 1,5$  на 100 000, в группе 7–14 лет –  $23,0 \pm 0,5$  на 100 000. В возрастной структуре заболевших преобладали дети 0–2 лет ( $70,7 \pm 0,1\%$ ). Удельный вес детей 3–6 лет составил  $21,5 \pm 0,1\%$ , 7–14 лет –  $3,6 \pm 0,1\%$ , лиц старше 15 лет –  $4,2 \pm 0,1\%$ . Многолетняя динамика заболеваемости характеризовалась тенденцией к росту во всех возрастных группах:

умеренной – в группах 0–11 месяцев ( $T_{пр} = +2,3\%$ ) и старше 15 лет ( $T_{пр} = +3,5\%$ ), выраженной – в группах 1–2 года ( $T_{пр} = +5,1\%$ ), 3–6 лет ( $T_{пр} = +8,9\%$ ) и 7–14 лет ( $T_{пр} = +8,1\%$ ).

**Анализ госпитализированных случаев РВИ.** В течение 4-летнего периода (2012–2015 гг.) в ГДИКБ г. Минска на наличие антигена ротавируса в пробах стула обследовано 37 779 детей с ОГЭ и выявлено 9700 случаев ротавирусной этиологии. Среди позитивных на ротавирус детей 9371 ( $96,6 \pm 0,01\%$ ) были в возрасте 0–5 лет. Поскольку подавляющее большинство случаев ротавирусных ОГЭ относились к возрастной группе 0–5 лет, дальнейший анализ был выполнен в отношении этой возрастной группы.

Частота обнаружения антигена ротавируса у детей с ОГЭ 0–5 лет составила  $27,5 \pm 0,02\%$  и была достаточно высокой (более 20%) среди детей 1 года ( $40,5 \pm 0,2\%$ ), 2 лет ( $33,0 \pm 0,2\%$ ), 3 лет ( $22,3 \pm 0,2\%$ ) и 6–11 месяцев ( $27,7 \pm 0,2\%$ ). Среди детей 0–5 месяцев и 4–5 лет она была статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ) и составила  $17,1 \pm 0,1\%$  и  $14,0 \pm 0,1\%$  соответственно.

В возрастной структуре заболевших преобладали дети в возрасте 6 месяцев – 2 лет, удельный вес которых составил  $72,4 \pm 0,3\%$ . Доля детей 0–5 месяцев была  $6,1 \pm 0,1\%$ , 3 лет –  $13,0 \pm 0,1\%$  и 4–5 лет –  $8,5 \pm 0,1\%$ .

Установлено, что среди детей первого года жизни более подверженными РВИ были дети 6–11 месяцев. Дети данного возраста имели достоверно более высокий удельный вес в структуре заболевших ( $15,8 \pm 0,1\%$ ) и частоту обнаружения антигена ротавируса в пробах стула ( $27,7 \pm 0,6\%$ ) в сравнении с детьми 0–5 месяцев ( $6,1 \pm 0,1\%$  и  $17,1 \pm 0,1\%$  соответственно).

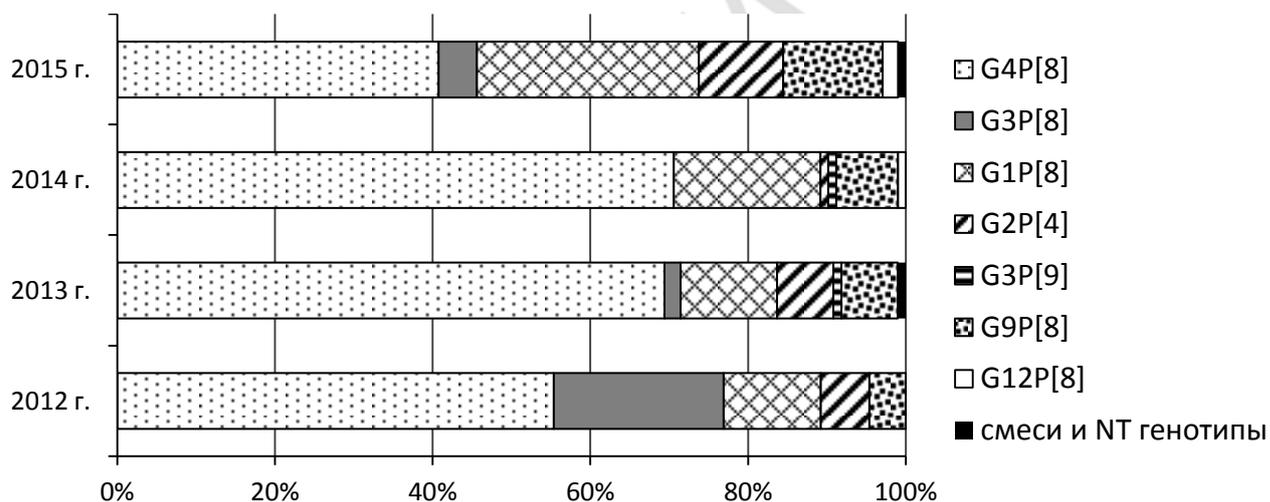
Среднемноголетний (2012–2015 гг.) показатель заболеваемости в возрастной группе 0–5 лет по данным госпитализации в расчете на население этого возраста г. Минска и Минского района (зона обслуживания ГДИКБ г. Минска) составил  $1730,9 \pm 35,3$  на 100 000 и был наиболее высоким среди детей 0–11 месяцев ( $2200,6 \pm 95,7$  на 100 000), 1 года ( $3242,0 \pm 119,7$  на 100 000) и 2 лет ( $1974,2 \pm 96,7$  на 100 000). Среди детей старшего возраста уровень заболеваемости был ниже: в возрасте 3 лет –  $1336,4 \pm 75,4$  на 100 000 и 4–5 лет –  $490,5 \pm 32,7$  на 100 000.

Рост заболеваемости РВИ в 2013–2015 гг. в сравнении с 2012 г. был обусловлен большим вовлечением в эпидемический процесс инфекции детей 3 лет и 4–5 лет. Среди данных возрастных групп показатели заболеваемости выросли в 3,1 и 2,9 раза, а удельный вес в структуре заболевших – в 1,7 и 1,5 раз соответственно.

По среднемноголетним данным (2012–2015 гг.) сезонный подъем РВИ приходился на декабрь–май, однако ежегодно начало и окончание его сроков различалось. В 2012–2013 гг. он длился с декабря по май, в 2014 г. – с ноября по апрель, в 2015 г. – с января по май. В сезонный подъем частота обнаружения

антигена ротавируса колебалась от 28,6% в 2012 г. до 39,2% в 2015 г., в межсезонный период – от 10,9% в 2012 г. до 16,2% в 2015 г. На сезонный подъем приходилось 74,8% (1120/1496) позитивных на ротавирус образцов в 2012 г., 76,5% (2098/2742) – в 2013 г., 75,3% (1922/2553) – в 2014 г., 70,9% (1829/2580) – в 2015 г. Преимущественное вовлечение в эпидемический процесс детей 6 месяцев – 2 лет отмечалось ежегодно. На них пришлось  $72,1 \pm 0,3\%$  заболевших в сезонный подъем и  $70,3 \pm 0,3\%$  – в межсезонный период.

**Генетическая структура ротавирусов – этиологических агентов ОГЭ у детей в г. Минске.** Генетическая структура ротавирусов, выявленных в Республике Беларусь в 2012–2015 гг., была представлена восьмью генотипами: G4P[8] ( $58,2 \pm 2,2\%$ ), G1P[8] ( $20,0 \pm 1,7\%$ ), G3P[8] ( $6,7 \pm 1,1\%$ ), G2P[4] ( $6,9 \pm 1,0\%$ ), G9P[8] ( $6,1 \pm 0,9\%$ ), G12P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G2P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G3P[9] ( $0,6 \pm 0,2\%$ ) и смесью G9+G12P[8] ( $0,2 \pm 0,2\%$ ). В г. Минске в данный период циркулировали ротавирусы семи генотипов: G4P[8], G3P[8], G1P[8], G2P[4], G9P[8], G3P[9] и G12P[8] (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Генетическая структура ротавирусов, выявленных у детей с ОГЭ в г. Минске в 2012–2015 гг.**

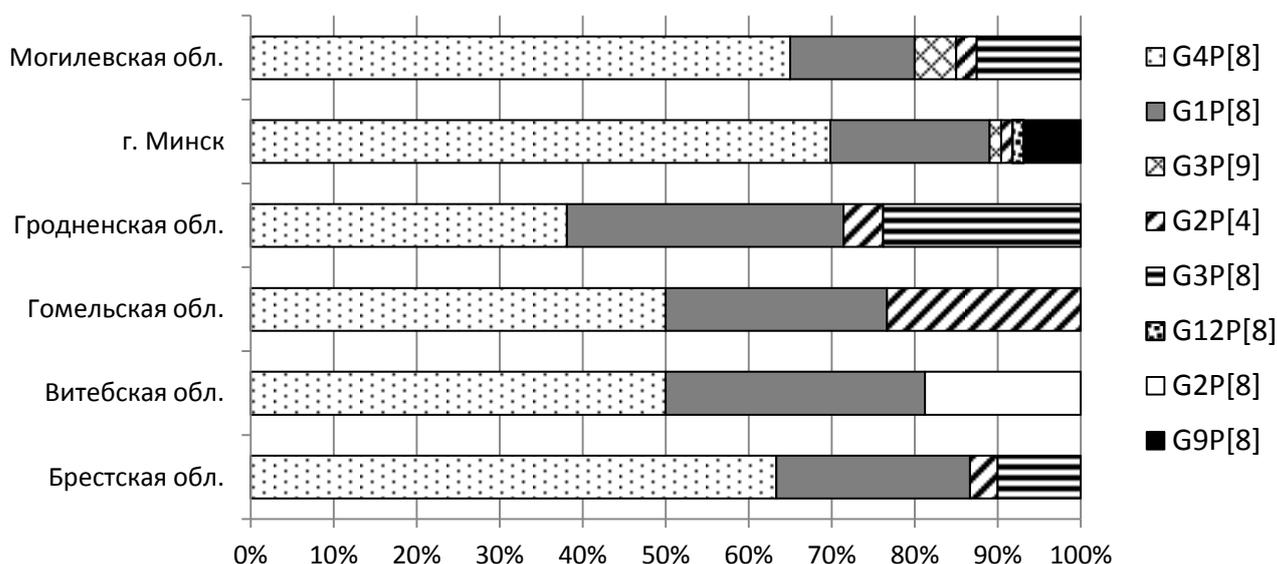
Четыре генотипа ротавирусов (G4P[8], G1P[8], G2P[4] и G9P[8]) вносили вклад в заболеваемость ежегодно. В отдельные годы выявлялись также генотипы G3P[8] (2012, 2013, 2015 гг.), G3P[9] (2013, 2014 гг.) и G12P[8] (2014, 2015 гг.). Доминирующим генотипом в течение четырех лет наблюдения являлся G4P[8], его удельный вес составил  $59,2 \pm 2,5\%$  (от  $40,8 \pm 4,8\%$  до  $70,6 \pm 4,5\%$ ). Вторым по частоте выявления ( $18,5 \pm 2,0\%$ ) был генотип G1P[8] (от  $12,3 \pm 3,9\%$  до  $28,2 \pm 2,3\%$ ). Далее по убывающей следовали генотипы: G9P[8] ( $8,5 \pm 1,4\%$ ), G2P[4] ( $6,5 \pm 1,3\%$ ), G3P[8] ( $5,7\% \pm 1,1\%$ ), G12P[8] ( $0,8 \pm 0,5\%$ ), G3P[9] ( $0,5 \pm 0,3\%$ ), G12+9P[8] ( $0,3 \pm 0,3\%$ ).

Несмотря на преимущественную циркуляцию генотипа G4P[8] во все годы, в 2014–2015 гг. в сравнении с 2012–2013 гг. большее распространение

стали получать генотипы G1P[8] и G9P[8], доля которых выросла с  $12,3 \pm 2,3\%$  до  $23,4 \pm 2,9\%$  и с  $6,1 \pm 1,9\%$  до  $10,2 \pm 2,1\%$  соответственно. Кроме того, в 2014–2015 гг. генотипический пейзаж ротавирусов был пополнен генотипом G12P[8], который ранее в Республике Беларусь не выявлялся.

Сезонный подъем РВИ характеризовался циркуляцией всех выявленных в течение года генотипов (5–7 генотипов), тогда как в межсезонный период разнообразие циркулирующих генотипов становилось значительно меньшим (2–4 генотипа) и включало только наиболее распространенные варианты вируса. Генотип G4P[8] являлся доминирующим как в период сезонного подъема ( $58,9 \pm 1,6\%$ ), так и в межсезонный период ( $78,4 \pm 1,2\%$ ).

**Генетическая структура ротавирусов, выявленных в областях Республики Беларусь.** Результаты генотипирования ротавирусов, циркулировавших в эпидемический сезон 2014 г., показали, что в сравнении с г. Минском, где в этот период было выявлено шесть генотипов ротавируса (G4P[8], G1P[8], G2P[4], G9P[8], G12P[8] и G3P[9]), в Могилевской области обнаружено пять генотипов (G4P[8], G3P[8], G1P[8], G2P[4] и G3P[9]), в областях с более низкой заболеваемостью – четыре (в Брестской и Гродненской – G4P[8], G3P[8], G1P[8], G2P[4]) или три генотипа (в Витебской – G4P[8], G1P[8], G2P[8], Гомельской – G4P[8], G3P[8], G2P[4]) (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Генетическая структура ротавирусов, выявленных в областях Республики Беларусь в эпидемический сезон 2014 г.**

Во всех регионах Республики Беларусь доминировали генотипы G4P[8] и G1P[8], суммарный удельный вес которых колебался от  $71,3 \pm 9,8\%$  в Гродненской области до  $86,9 \pm 7,0\%$  в Брестской области. Установлено, что доля генотипа G4P[8] была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ) в регионах с высоким среднеголетним уровнем заболеваемости (г. Минск

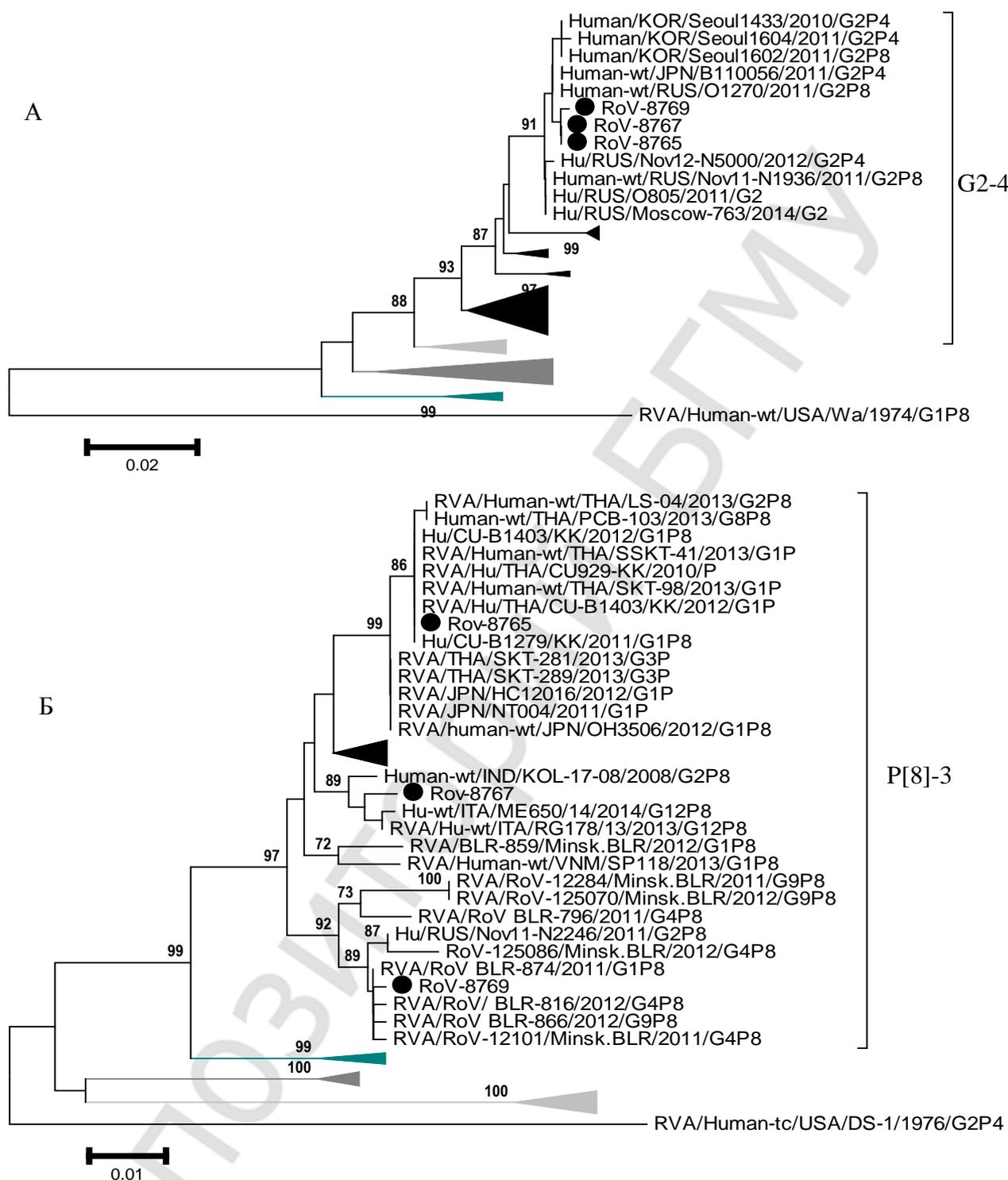
и Могилевская область), а доля генотипа G1P[8] – в регионах с более низкими показателями заболеваемости (Брестская, Витебская, Гомельская и Гродненская области). Удельный вес генотипа G4P[8] в г. Минске и Могилевской области составил  $68,1 \pm 4,3\%$ , в остальных регионах –  $51,5 \pm 5,0\%$ ; удельный вес генотипа G1P[8] –  $17,7 \pm 3,6\%$  и  $27,7 \pm 4,5\%$  соответственно.

Как показали результаты проведенного мониторинга циркуляции ротавирусов, более 90,0% из идентифицированных ротавирусов по одному или двум генам соответствуют штаммам, входящим в состав лицензированных в мире ротавирусных вакцин. Среди выявленных ротавирусов три генотипа (G12P[8], G3P[9], G2P[8]) были отнесены к редко встречающимся в Республике Беларусь, из которых два последних относятся и к редко встречающимся в мире.

### **Филогенетическая характеристика редко встречающихся вариантов ротавирусов, выявленных в Республике Беларусь.**

**Ротавирусы генотипа G2P[8].** Согласно современной классификации, учитывающей характеристику 11 генов ротавирусов, выделяют три геногруппы – Wa, DS-1 и AU-1 [Matthijnsens J. et. al., 2008]. В результате сильных детерминант, позволяющих генам одной геногруппы наследоваться совместно, комбинирование генов VP7 и VP4 происходит чаще внутри одной геногруппы, что определяет типичные G[P] сочетания. Уникальность генотипа G2P[8] заключается в том, что он является межгрупповым реассортантом (геногрупп Wa и DS-1). Ротавирусы генотипа G2P[8] были выявлены у трех детей с ОГЭ, госпитализированных в Витебскую областную клиническую инфекционную больницу в марте 2014 г.

Секвенирование VP7 и VP4 генов белорусских штаммов генотипа G2P[8] (RVA-8765, RVA-8767, RVA-8769) показало, что по гену VP7 они являются почти идентичными между собой (степень сходства 99,8%), степень их сходства по гену VP4 существенно более низкая (96,6–97,0%). Сравнение нуклеотидных последовательностей белорусских штаммов со штаммами, представленными в базе данных GenBank, показало, что по гену VP7 они являются близкородственными (98,9–99,4%) ротавирусам G2P[8] из России, Кореи, ротавирусам G2P[4] из России, Кореи, Японии и относятся к подгруппе G2-4. По гену VP4 все три белорусских ротавируса относятся к подгруппе P[8]-3. Для штамма RVA-8765 наиболее высокая степень сходства (99,0–100,0%) отмечалась с ротавирусами G2P[8], G3P[8], G1P[8] из Таиланда и Японии, для штамма RVA-8767 – с ротавирусами из Индии и Италии (до 98,7%), для штамма RVA-8769 – с ротавирусами, циркулировавшими в Республике Беларусь (до 99,2%). Полученные данные свидетельствуют об имевшей место реассортации завозных ротавирусов генотипа G2 с индигенными ротавирусами генотипа P[8] (рисунок 3).



● – ротавирусы генотипа G2P[8], выявленные в Республике Беларусь

Ротавирусы, не формирующие кластеры с белорусскими вирусами, объединены в треугольники. Шкала отражает эволюционное расстояние. Цифрами показаны индексы надежности узлов дерева

**Рисунок 3.** – Филограмма, построенная методом Neighbor-Joining по двухпараметрической модели Кимура на основании анализа нуклеотидных последовательностей фрагментов генов ротавирусов: А – VP7 (640 п.н.); Б – VP4 (748 п.н.)

*Ротавирусы генотипа G3P[9]* были выявлены у двух детей, госпитализированных в апреле 2013 г. в ГДИКБ г. Минска (RVA-7072) и в январе 2014 г. в Могилевскую областную больницу (RVA-10333).

Секвенирование VP7 и VP4 генов этих вирусов свидетельствует о высокой степени сходства их нуклеотидных последовательностей между собой как по гену VP7 (99,6%), так и по гену VP4 (100,0%). Филогенетический анализ показал, что по гену VP7 они близкородственны ротавирусам G3P[9] из России (98,2–99,1%) и относятся к подгруппе G3-1, по гену VP4 – ротавирусам G3P[9] из Франции, Кореи, России, ротавирусам G6P[9] из Венгрии (97,3–98,9%) и относятся к подгруппе P[9]-с. По обоим генам белорусские штаммы G3P[9] также являются близкородственными (98,9%) вирусу, изолированному от кошки, что подтверждает данные литературы о зоонозном происхождении ротавирусов этого генотипа [Martella V. et al, 2011].

**Ротавирусы генотипа G12P[8].** Несмотря на достаточно широкую распространенность генотипа G12P[8] в Европе (14,0% в 2016 г. по данным EuroRotaNet), в Республике Беларусь вирус этого генотипа был обнаружен впервые в 2014 г. (RVA-9331). В 2015 г. ротавирусы этого генотипа были выявлены в пробах стула еще двух детей (RVA-10163 и RVA-10279). Все ротавирусы генотипа G12P[8] были выявлены в г. Минске. Секвенирование VP7 и VP4 генов показало близкое родство этих вирусов между собой по обоим генам (99,8%). Сравнение их нуклеотидных последовательностей с представленными в базе данных GenBank свидетельствует, что по гену VP7 белорусские штаммы принадлежат к наиболее распространенной подгруппе G12-3 и имеют высокую степень сходства с ротавирусами G12P[8] из Италии, Франции, США и Бразилии (98,2–99,5%); по гену VP4 – относятся к подгруппе P[8]-3 и филогенетически близки ротавирусам из Италии, США, Бутана и ЮАР (98,2–99,8%).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Эпидемический процесс РВИ в Республике Беларусь (2006–2015 гг.) характеризовался среднеголетним показателем  $44,7 \pm 0,7$  на 100 000, выраженной тенденцией к росту ( $T_{пр} = +11,0\%$ ), периодичностью 4,5 года. Выявлены межрегиональные различия в заболеваемости: высокая заболеваемость в г. Минске и Могилевской области (среднеголетний показатель 103,6 и 70,6 на 100 000 соответственно) и существенно более низкая в других регионах (среднеголетний показатель – от 13,6 на 100 000 в Гомельской области до 35,4 в Брестской). Во всех регионах многолетняя динамика заболеваемости характеризовалась тенденцией к росту: темп прироста – от +2,6% в Брестской области до +27,1% в Витебской области. Во всех регионах отмечалась зимне-весенняя сезонность РВИ, в целом по стране на период с ноября по май пришлось 75,6% случаев РВИ. В возрастной структуре заболевших преобладали ( $70,7 \pm 0,1\%$ ) дети 0–2 лет. Существенные различия в региональной заболеваемости, отсутствие в областях с низкой

заболеваемостью характерной для этой инфекции цикличности и отсутствие регистрации случаев РВИ в отдельные месяцы сезонного подъема являются следствием гиподиагностики инфекции [5].

2. Согласно результатам лабораторной диагностики, в 2012–2015 гг. РВИ была выявлена у 9700 детей 0–17 лет с ОГЭ, госпитализированных в ГДИКБ г. Минска. Среди выявленных случаев РВИ 9371 (96,6±0,01%) пришлось на детей 0–5 лет. Антиген ротавируса был обнаружен в 27,5±0,2% проб стула детей данного возраста. Наиболее подверженными РВИ были дети в возрасте 6 месяцев – 2 лет, удельный вес которых среди детей 0–5 лет составил 72,4±0,3% и был существенно выше удельного веса детей 0–5 месяцев (6,1±0,1%) и 3–5 лет (21,5±0,1%). Рост заболеваемости РВИ в 2013–2015 гг. был связан с большим вовлечением в эпидемический процесс детей 3 лет и 4–5 лет, о чем свидетельствует как увеличение их доли в структуре заболевших (в 1,7 и 1,5 раз соответственно), так и показателей заболеваемости (в 3,1 и 2,9 раза соответственно). Сезонный подъем заболеваемости приходился на декабрь–май, в течение которого было зарегистрировано 74,4±0,2% случаев РВИ. Преимущественное вовлечение в эпидемический процесс детей 6 месяцев – 2 лет отмечалось в течение года (72,1±0,3% от всех заболевших в сезонный подъем и 70,3±0,3% – в межсезонный период) [1, 5, 7, 9].

3. Генетическая структура ротавирусов в г. Минске в 2012–2015 гг. была представлена семью генотипами: G4P[8] (59,2±2,5%), G1P[8] (18,5±2,0%), G9P[8] (8,5±1,4%), G2P[4] (6,5±1,3%), G3P[8] (5,7%±1,1%), G12P[8] (0,8±0,5%), G3P[9] (0,5±0,3%) и смесью G12+9P[8] (0,3±0,3%). Ротавирусы четырех генотипов (G4P[8], G1P[8], G2P[4] и G9P[8]) вносили вклад в заболеваемость РВИ ежегодно. В отдельные годы выявлялись генотипы G3P[8] (2012 г., 2013 г. и 2015 г.), G3P[9] (2013 г. и 2014 г.) и G12P[8] (2014 г. и 2015 г.). Сезонный подъем РВИ характеризовался значительным генетическим разнообразием (5–7 генотипов), тогда как в межсезонный период выявлялись только наиболее распространенные варианты вируса (2–4 генотипа). Генотип G4P[8] являлся доминирующим как в период сезонного подъема (58,9±1,6%), так и в межсезонный период (78,4±1,2%) [1–3, 5–8, 10].

4. В эпидемический сезон 2014 г. в Республике Беларусь были выявлены восемь различных генотипов ротавирусов: в г. Минске – шесть (G4P[8], G1P[8], G2P[4], G9P[8], G12P[8] и G3P[9]), в Могилевской области – пять (G4P[8], G3P[8], G1P[8], G2P[4] и G3P[9]), в Брестской и Гродненской – четыре (G4P[8], G3P[8], G1P[8], G2P[4]), в Витебской – три (G4P[8], G1P[8], G2P[8]), Гомельской – три (G4P[8], G3P[8], G2P[4]). Во всех регионах наибольший суммарный удельный вес приходился на генотипы G4P[8] и G1P[8] (от 71,3±9,8% в Гродненской области до 86,9±7,0% в Брестской области). Доля генотипа G4P[8] была достоверно выше в регионах с высоким среднеголетним

уровнем заболеваемости (г. Минск и Могилевская область), а доля генотипа G1P[8] – в регионах с более низкими показателями заболеваемости (Брестская, Витебская, Гомельская и Гродненская области) [5, 6, 8].

5. Выявленные ротавирусы генотипа G2P[8] (3 штамма в 2014 г.) имеют высокую степень сходства между собой по гену VP7 (99,8%) и существенно более низкую (96,6–97,0%) – по гену VP4. Сравнение их нуклеотидных последовательностей с представленными в базе данных GenBank показало, что по гену VP7 белорусские вирусы являются близкородственными ротавирусам G2P[8] из России и Кореи и G2P[4] из России, Кореи, Японии (98,9–99,4%) и принадлежат к подгруппе G2-4. По гену VP4 белорусские ротавирусы относятся к подгруппе P[8]-3, однако кластеризуются отдельно. Один из них имеет высокую степень сходства с ротавирусами из Таиланда и Японии (99,0–100,0%), другой – с ротавирусами из Индии и Италии (до 98,7%), третий – с ротавирусами, циркулировавшими в Республике Беларусь (до 99,2%). Полученные данные свидетельствуют о имевшей место реассортации завозных ротавирусов генотипа G2 с индигенными ротавирусами генотипа P[8] [4].

6. Для выявленных в Республике Беларусь ротавирусов генотипа G3P[9] (по одному в 2013 г. и 2014 г.), степень сходства по гену VP7 составила 99,6%, по гену VP4 – 100,0%. Филогенетический анализ показал, что по гену VP7 они близкородственны ротавирусам из России (98,2–99,1%), по гену VP4 – ротавирусам из Франции, Кореи, России и Венгрии (97,3–98,9%). По обоим генам белорусские штаммы G3P[9] также являются близкородственными вирусу, изолированному от кошки. Выявленные в Республике Беларусь ротавирусы генотипа G12P[8] (один – в 2014 г., два – в 2015 г.) обладают близким родством по отношению друг к другу (99,8% по генам VP7 и VP4) и принадлежат к наиболее распространенной в настоящее время подгруппе G12-3 P[8]-3 [4, 11].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

По результатам проведенного исследования разработана инструкция по применению «Метод определения генотипа ротавирусов группы А с использованием мультиплексной полугнездовой ОТ-ПЦР». Предложенный метод позволяет определять генотип как широко распространенных, так и редких ротавирусов, что имеет важное значение при проведении мониторинга циркулирующих в стране ротавирусов и определения их соответствия вакцинным штаммам [12].

Результаты работы могут быть использованы при проведении эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией, выборе вакцин, а также как новое научное знание в учебном процессе.

Получено 6 актов внедрения результатов исследования.

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в рецензируемых журналах**

1. Ротавирусные гастроэнтериты у детей в г. Минске в 2012 г.: заболеваемость, возрастное распределение, сезонность, генотипический пейзаж возбудителя / Е. О. Самойлович, Н. В. Логунова [Н. В. Полякова], Г. В. Семейко, М. А. Ермолович, Н. Л. Ключко, А. А. Астапов, В. С. Лужинский, Т. И. Лисицкая, Т. А. Канашкова, Н. М. Бискина // *Мед. журн.* – 2013. – № 4. – С. 95–98.

2. Полякова, Н. В. Генотипический пейзаж ротавирусов – этиологических агентов острых гастроэнтеритов у детей в г. Минске в 2012–2013 гг. / Н. В. Полякова, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович // *Молекулярная и прикладная генетика : сб. науч. тр. / Ин-т генетики и цитологии Нац. акад. наук Беларуси ; ред.: А. В. Кильчевский [и др.]*. – Минск, 2014. – Т. 17. – С. 19–24.

3. Rotavirus genotypes in Belarus, 2008–2012 / G. Semeiko, M. Yermalovich, N. Polyakova, S. Mijatovic-Rustempasic, T. Kerin, A. Wasley, D. Videbaek, J. Gentsch, M. Bowen, E. Samoilovich // *Infect. Genet. Evol.* – 2014. – № 28. – P. 480–485.

4. Полякова, Н. В. Филогенетическая характеристика ротавирусов редко встречающихся генотипов, выявленных в Республике Беларусь / Н. В. Полякова, Е. О. Самойлович, Г. В. Семейко // *Мед. журн.* – 2017. – № 4. – С. 111–114.

5. Ротавирусная инфекция в Республике Беларусь / Н. В. Полякова, Е. О. Самойлович, Г. В. Семейко, Н. М. Бискина, Н. Л. Ключко // *Здравоохранение.* – 2017. – № 7. – С. 12–19.

**Материалы конференций, тезисы**

6. Генотипический пейзаж ротавирусов, циркулировавших в эпидемический сезон 2014 г. в г. Минске, Гомельской и Могилевской областях Республики Беларусь / Н. В. Полякова, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович, Н. Л. Ключко, С. А. Думова, Е. М. Лосева, Т. А. Канашкова // *Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: Л. П. Титов (гл. ред.) [и др.]*. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 66–71.

7. Полякова, Н. В. Особенности эпидемического процесса ротавирусной инфекции в г. Минске в 2014 г. / Н. В. Полякова, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович // *Новые исследования молодых ученых 2015 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред.: А. В. Сикорского, О. К. Кулаги*. – Минск, 2015. – С. 124–131.

8. Региональное генотипическое многообразие ротавирусов, циркулировавших в Республике Беларусь в 2014 г. / Н. В. Полякова,

Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович, Н. Л. Ключко, Н. В. Ляховская, С. И. Борисевич, И. А. Кузмич, С. А. Думова, Е. М. Лосева // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: Л. П. Титов (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2015. – Вып. 8. – С. 14–19.

9. Полякова, Н. В. Эпидемиологические и генетические особенности ротавирусной инфекции в г. Минске в 2012–2014 гг. [Электронный ресурс] / Н. В. Полякова, Е. О. Самойлович, Г. В. Семейко // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с междунар. участием, Москва, 28–30 марта 2016 г. [Опубл. в журн.] Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, № 1, прил. – С. 233. – Режим доступа: [http://www.congress-infection.ru/Tezisi\\_IB2016\\_blok.pdf](http://www.congress-infection.ru/Tezisi_IB2016_blok.pdf). – Дата доступа: 10.12.2017.

10. Эпидемиологическая и молекулярно-генетическая характеристика ротавирусной инфекции в Республике Беларусь / Н. В. Полякова, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович, Н. М. Бискина, В. В. Пашкович, Д. М. Голотик // Санитарно-эпидемиологическая служба Республики Беларусь: история, актуальные проблемы на современном этапе и перспективы развития : сб. науч. тр. Междунар. науч.-практ. конф. «Здоровье и окружающая среда», посвящ. 90-летию сан.-эпидемиол. службы Респ. Беларусь (Минск, 28 окт. 2016 г.): в 2 т. / редкол.: Н. П. Жукова (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2016. – Т. 2. – С. 186–190.

11. Появление ротавирусов генотипа G12P[8] в Республике Беларусь / Н. В. Полякова, Е. О. Самойлович, Г. В. Семейко // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: Л. П. Титов (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 246–251.

### **Инструкция по применению**

12. Метод определения генотипа ротавируса группы А с использованием мультиплексной полугнездовой ОТ-ПЦР : инструкция по применению № 001-1217 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.02.2017 / авт.-разработ. : Н. В. Полякова, Г. В. Семейко, Е. О. Самойлович. – Минск : РНПЦ эпидемиологии и микробиологи, 2017. – 14 с.

**Палякова Надзея Вітальеўна**  
**Малекулярна-генетычная і эпідэміялагічная характарыстыка**  
**ротавіруснай інфекцыі ў Рэспубліцы Беларусь**

**Ключавыя словы:** ротавірусная інфекцыя (РВІ), эпідэмічны працэс, ротавірусы, малекулярна-генетычная структура.

**Аб’ект даследавання:** 37 779 выпадкаў вострых гаэтраэнтэрытаў; 505 узораў ротавіруснай РНК.

**Прадмет даследавання:** малекулярна-генетычная характарыстыка і філагенетычныя ўзаемаадносіны ротавірусаў, эпідэмічны працэс РВІ ў Рэспубліцы Беларусь.

**Мэта даследавання:** ахарактарызаваць генетычную структуру ротавірусаў і вызначыць распаўсюджанасць РВІ ў Рэспубліцы Беларусь.

**Метады даследавання:** эпідэміялагічныя, сералагічныя, малекулярна-генетычныя і статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Эпідэмічны працэс РВІ ў Рэспубліцы Беларусь у 2006–2015 гг. характарызаваўся сярэдненагалецкім паказчыкам  $44,7 \pm 0,7$  на 100 000 і выяўленай тэндэнцыяй да росту, больш за  $95,7 \pm 0,01\%$  захварэўшых склалі дзеці 0–14 гадоў. Выяўлена, што захворвальнасць з’яўляецца найбольш высокай сярод дзяцей 6 месяцаў – 2 гадоў, у гады ўздыму захворвальнасці яна істотна ўзрастала сярод дзяцей 3–5 гадоў. Генетычная структура ротавірусаў была прадстаўлена васьцю генатыпамі: G4P[8] ( $58,2 \pm 2,2\%$ ), G1P[8] ( $20,0 \pm 1,7\%$ ), G3P[8] ( $6,7 \pm 1,1\%$ ), G2P[4] ( $6,9 \pm 1,0\%$ ), G9P[8] ( $6,1 \pm 0,9\%$ ), G12P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G2P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G3P[9] ( $0,6 \pm 0,2\%$ ) і сумесцю G12+9P[8] ( $0,2 \pm 0,2\%$ ). Больш за 90,0% ідэнтыфікаваных ротавірусаў па аднаму ці абодвум генах адпавядаюць штамам, якія ўваходзяць у склад ротавірусных вакцын. Па выніках філагенетычнага аналізу VP7 і VP4 генаў вызначана завязное паходжанне ротавірусаў G2P[8] з яго наступнай рэасартацыяй з мясцовымі штамамі, пацверджана заанознае паходжанне ротавірусаў генатыпу G3P[9], вызначана высокая ступень падабенства ротавірусаў генатыпу G12P[8] з вірусамі, якія належаць да распаўсюджанай у свеце падгрупы G12-3 P[8]-3.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** вынікі дадзенай працы могуць быць выкарыстаны пры правядзенні эпідэміялагічнага нагляду за ротавіруснай інфекцыяй, выбары вакцын, а таксама як новыя навуковыя веды ў навучальным працэсе.

**Галіна прымянення:** эпідэміялогія, педыятрыя, інфекцыйныя хваробы, вірусалогія і інш.

**РЕЗЮМЕ****Полякова Надежда Витальевна****Молекулярно-генетическая и эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в Республике Беларусь**

**Ключевые слова:** ротавирусная инфекция (РВИ), эпидемический процесс, ротавирус, молекулярно-генетическая структура.

**Объект исследования:** 37 779 случаев острых гастроэнтеритов; 505 образцов ротавирусной РНК.

**Предмет исследования:** молекулярно-генетическая характеристика и филогенетические взаимоотношения ротавирусов, эпидемический процесс ротавирусной инфекции.

**Цель работы:** охарактеризовать генетическую структуру ротавирусов и установить распространенность РВИ в Республике Беларусь.

**Методы исследования:** эпидемиологические, серологические, молекулярно-генетические и статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** Эпидемический процесс РВИ в Республике Беларусь в 2006–2015 гг. характеризовался среднесезонным показателем  $44,7 \pm 0,7$  на 100 000 и выраженной тенденцией к росту, более  $95,7 \pm 0,01\%$  заболевших составили дети 0–14 лет. Установлено, что заболеваемость является наиболее высокой среди детей 6 месяцев – 2 лет, в годы подъема заболеваемости она существенно возросла среди детей 3–5 лет. Генетическая структура ротавирусов была представлена восьмью генотипами: G4P[8] ( $58,2 \pm 2,2\%$ ), G1P[8] ( $20,0 \pm 1,7\%$ ), G3P[8] ( $6,7 \pm 1,1\%$ ), G2P[4] ( $6,9 \pm 1,0\%$ ), G9P[8] ( $6,1 \pm 0,9\%$ ), G12P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G2P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G3P[9] ( $0,6 \pm 0,2\%$ ) и смесью G9+G12P[8] ( $0,2 \pm 0,2\%$ ). Более 90,0% идентифицированных ротавирусов по одному или двум генам соответствуют штаммам, входящим в состав ротавирусных вакцин. На основании филогенетического анализа VP7 и VP4 генов установлено завозное происхождение ротавируса G2P[8] с его последующей реассортацией с индигенными штаммами, подтверждено зоонозное происхождение ротавируса генотипа G3P[9], показана высокая степень сходства ротавирусов генотипа G12P[8] с вирусами, принадлежащими к распространенной в мире подгруппе G12-3 P[8]-3.

**Рекомендации по использованию:** результаты данной работы могут быть использованы при проведении эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией, выборе вакцин, а также как новое научное знание в учебном процессе.

**Область применения:** эпидемиология, педиатрия, инфекционные болезни, вирусология и др.

## SUMMARY

**Paliakova Nadzeya Vitaleuna**  
**Molecular-genetic and epidemiological characteristics**  
**of rotavirus infection in the Republic of Belarus**

**Key words:** rotavirus infection (RVI), epidemic process, rotavirus, genotypic structure.

**The object of research:** 37 779 cases of acute gastroenteritis; 505 samples of rotavirus RNA.

**The subject of research:** the molecular-genetic characteristics and phylogenetic relationships of rotaviruses, the epidemic process of RVI in Belarus.

**The aim of research:** to characterize the genetic structure of rotaviruses and to establish the prevalence of RVI in Belarus.

**Methods of research:** epidemiological, serological, molecular-genetic and statistical.

**The obtained results and their novelty.** Epidemic process of RVI in Belarus (2006–2015) was characterized by average morbidity rate  $44,7 \pm 0,7$  per 100 000 and significant tendency to increasing, more than  $95,7 \pm 0,01\%$  of cases were revealed among children 0–14 years old. It was found that the incidence is the highest among children 6 months – 2 years old, during the years of rising morbidity it increased significantly among children 3–5 years old. The genetic structure of rotaviruses was represented by eight genotypes: G4P[8] ( $58,2 \pm 2,2\%$ ), G1P[8] ( $20,0 \pm 1,7\%$ ), G3P[8] ( $6,7 \pm 1,1\%$ ), G2P[4] ( $6,9 \pm 1,0\%$ ), G9P[8] ( $6,1 \pm 0,9\%$ ), G12P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G2P[8] ( $0,6 \pm 0,3\%$ ), G3P[9] ( $0,6 \pm 0,2\%$ ) and mixture G12+9P[8] ( $0,2 \pm 0,2\%$ ). More than 90,0% of the identified rotaviruses with one or two genes correspond to strains included in rotavirus vaccines. Based on the phylogenetic analysis of VP7 and VP4 genes imported origin of rotavirus G2P[8] with its subsequent reassortment with native strains was established, zoonotic origin of rotavirus of genotype G3P[9] was confirmed, a high degree of similarity of rotaviruses of genotype G12P[8] with viruses belonging to the widespread in the world subgroup G12-3 P[8]-3 was demonstrated.

**Recommendations for use:** the results of this work can be used in the epidemiological surveillance of rotavirus infections, the choice of vaccines, as well as new scientific knowledge in the teaching process.

**Field of application:** epidemiology, pediatrics, infectious diseases, virology, etc.

Подписано в печать 12.04.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,38. Тираж 60 экз. Заказ 254.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.