

РАЗЛИЧИЯ В АМИНОКИСЛОТНОМ СОСТАВЕ АНТИГЕННЫХ ЭПИТОПОВ БЕЛКА VP7 РОССИЙСКИХ РОТАВИРУСОВ С ГЕНОТИПОМ G9 И ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ ROTATEQ, ROTAVAC И ROTARIX

О.В. Морозова^{1,2}, Т.А. Сашина¹, Н.В. Епифанова¹, Н.А. Новикова^{1,2}

¹ФБУН Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия

²ФГБОУ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

Резюме. *Введение.* Ротавирусы группы А (РВА) с генотипом G9P[8] являются распространенной причиной острого гастроэнтерита среди детей в России. На территории Нижнего Новгорода доля этого генотипа в типовой структуре ротавируса в сезон 2016–2017 гг. достигла 63,1%. В мире для специфической профилактики ротавирусной инфекции широко применяют две вакцины (RotaTeq и Rotarix). Кроме этого, на базе штамма G9P[8] разработана индийская вакцина Rotavac, которая применяется на региональном уровне. Поскольку штаммы ротавируса, входящие в состав вакцин, были изолированы более 30 лет назад, представляет научно-практический интерес проведение филогенетического анализа и сравнительного анализа антигенных эпитопов российских и вакцинных штаммов. В настоящем исследовании впервые проведен сравнительный анализ аминокислотного состава В- и Т-клеточных эпитопов белка VP7 ротавируса с генотипом G9 российских и вакцинных штаммов RotaTeq, Rotarix и Rotavac. *Материалы и методы.* Материалом для исследования служили нуклеотидные и аминокислотные последовательности гена VP7 РВА с генотипом G9. Ротавирусы были выявлены у детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом в инфекционный стационар Нижнего Новгорода в период 2011–2016 гг. *Результаты.* Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей гена VP7 показал, что нижегородские штаммы принадлежат аллелю G9-III. На основе выведенных аминокислотных последовательностей VP7 проанализировано 3 В-клеточных эпитопа (7–1a, 7–1b и 7–2) и 2 Т-клеточных эпитопа (16–28 а.о. и 40–52 а.о.). Наименьшее количество замен было показано для вакцины RotaTeq (0–3 а.о. на эпитоп), зарегистрированной в России. Аналогично (0–3 а.о. замены на эпитоп), было показано при сравнении нижегородских изолятов РВА с вакцинным штаммом в составе Rotavac. Наибольшее количество аминокислотных различий обнаружено между вакцинным штаммом Rotarix и нижегородскими изолятами РВА (3–10 а.о. на эпитоп). *Заключение.* В настоящей работе проведен филогенетический анализ, а также выявлены различия в аминокислотном составе антигенных сайтов белка VP7 РВА, между нижегородскими ротавирусами с генотипом G9 и штаммами в составе вакцин RotaTeq, Rotavac и Rotarix. Накопление мутаций в антигенных эпитопах может способствовать ускользанию вируса от иммунного ответа. В связи

Адрес для переписки:

Морозова Ольга Владимировна
603950, Россия, Нижний Новгород, ул. Малая Ямская, 71,
ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной.
Тел.: 8 (831) 469-79-11 (служебн.); 8 (952) 458-12-71 (моб.).
E-mail: olga.morozova.bsc@gmail.com

Contacts:

Olga V. Morozova
603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod,
Malaya Yamskaya str., 71, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod
Research Institute of Epidemiology and Microbiology.
Phone: +7 (831) 469-79-11 (office); +7 (952) 458-12-71 (mobile).
E-mail: olga.morozova.bsc@gmail.com

Библиографическое описание:

Морозова О.В., Сашина Т.А., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Различия в аминокислотном составе антигенных эпитопов белка VP7 российских ротавирусов с генотипом G9 и вакцинных штаммов RotaTeq, Rotavac и Rotarix // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 1. С. 57–66.
doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-57-66

Citation:

Morozova O.V., Sashina T.A., Epifanova N.V., Novikova N.A. Differences in the amino acid composition of the antigen epitopes of the VP7 protein of Russian rotaviruses with the G9 genotype and the vaccine strains RotaTeq, Rotavac, and Rotarix // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 57–66. doi: 10.15789/2220-7619-2019-1-57-66

с этим, для оценки возможного воздействия вакцин на типовую структуру популяции РВА и контроля за появлением измененных антигенных вариантов необходим постоянный молекулярный мониторинг циркулирующих РВА.

Ключевые слова: российские ротавирусы, G9, вакцины, антигенные эпитопы.

DIFFERENCES IN THE AMINO ACID COMPOSITION OF THE ANTIGEN EPITOPES OF THE VP7 PROTEIN OF RUSSIAN ROTAVIRUSES WITH THE G9 GENOTYPE AND THE VACCINE STRAINS ROTATEQ, ROTAVAC, AND ROTARIX

Morozova O.V.^{a,b}, Sashina T.A.^a, Epifanova N.V.^a, Novikova N.A.^{a,b}

^a I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

^b Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. Introduction. Rotaviruses of group A (RVA) with genotype G9P[8] are a common cause of acute gastroenteritis in children in Russia. In Nizhny Novgorod, the part of G9P[8] among all RVA strains reached 63.1% during 2016–2017 epidemic season. Two live rotavirus vaccines, RotaTeq and Rotarix have been successfully introduced into the national immunization programs worldwide. In addition, the Indian vaccine Rotavac, based on the strain with G9P[8] genotype, is used on a regional level. The parent strains for all mentioned vaccines were isolated more than 30 years ago. There is no data about phylogenetic analysis and comparative analysis of antigenic epitopes of Russian G9P[8] wild-type isolates and vaccine strains. In the present study, for the first time, we provide a comparative phylogenetic analysis and research of the amino acid composition of the B- and T-cell epitopes of the VP7 protein between Russian rotaviruses with the G9 genotype and the vaccine strains in RotaTeq, Rotarix and Rotavac composition. Materials and methods. The nucleotide and amino acid sequences of the VP7 gene of RVA with genotype G9 were studied. The rotaviruses had been previously isolated from children hospitalized with acute gastroenteritis in the infectious hospital in Nizhny Novgorod during 2011–2016. Results. A phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of the VP7 gene showed that the Nizhny Novgorod strains belong to the G9-III allele. Based on the amino acid sequences VP7, three B-cell epitopes (7–1a, 7–1b and 7–2) and two T-cell epitopes (16–28 aa and 40–52 aa) were analyzed. The smallest number of substitutions was found in the RotaTeq vaccine registered in Russia: from 0 to 3 aa differences at the epitope. The same (from 0 to 3 aa differences at the epitope) was found between the wild-type strains RVA and the Rotavac vaccine. The largest number of amino acid differences was found between the vaccine strain Rotarix and the Nizhny Novgorod G9 strains (from 3 to 10 aa at the epitope). Conclusion. In the present work, based on nucleotide sequences VP7 gene, we provide phylogenetic and comparative analyses of the amino acid composition of antigenic epitopes of G9 RVA isolated in Russia vs rotavirus strains in vaccines RotaTeq, Rotavac and Rotarix. The accumulation of mutations in antigenic epitopes can help the virus to escape the immune response. Continuous molecular monitoring of wild-type RVA strains is necessary for estimation of the possible impact of vaccines on the genotype diversity of the rotavirus population in the wild and to monitor the emergence of novel antigenic variants.

Key words: russian rotaviruses, G9, vaccines, antigenic epitopes.

Введение

Ротавирусы группы А (РВА), характеризующиеся уникальным антигенным и генетическим разнообразием, являются одной из основных причин острого гастроэнтерита у детей первых лет жизни. В связи с тяжелым бременем ротавирусной инфекции (РВИ), ВОЗ рекомендует введение массовой вакцинации во всех странах мира. В настоящее время вакцинация против РВА введена в национальный календарь прививок в 93 странах по всему миру [20]. Широко применяют две вакцины: реассортантную пентавалентную вакцину RotaTeq® (RV5) (Merck&Co. Inc., WestPoint, PA, США), созданную на основе бычьего ротавируса, содержащего в своем составе гены VP7 и VP4 штаммов ротавируса человека генотипов G1, G2, G3, G4 и P[8] соответ-

ственно [30] и моновалентную вакцину Rotarix (RV1) (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Бельгия), представляющую собой аттенуированный штамм генотипа G1P[8] ротавируса человека [23]. Кроме этого, существуют вакцины, которые используют на региональном уровне: Rotavin-M1, разработанная на основе штамма G1P[8] ротавируса человека и лицензированная для использования во Вьетнаме с 2007 г.; LLR (Lanzhou lamb rotavirus) — созданная на основе G10P[12] ротавируса ягнят и применяемая в Китае с 2000 г. [9, 12]; Rotavac, лицензированная в Индии и основанная на аттенуированном штамме 116E генотипа С9P[8] изолированном от ребенка в 1985 г. [32].

В России зарегистрирована ротавирусная вакцина RotaTeq, применение которой регламентировано по эпидемическим показани-

ям [Приказ Минздрава России от 21.03.2014 №125н]. В настоящее время в ряде регионов РФ начата реализация пилотных проектов по вакцинопрофилактике РВИ с использованием вакцины RotaTeq: Москва и Московская область, Тверь, Тюмень, Красноярск, Краснодар, Смоленск и др. Сравнительный анализ заболеваемости РВИ у детей 1–2 года в Тюменской области в детских поликлиниках, где реализовывалась программа профилактики, показал нисходящий тренд в период сезонного подъема инфекции, а также высокий уровень безопасности и эффективности программы иммунизации вакциной RotaTeq [4].

По данным наблюдений, проводимых референс-центром по мониторингу за возбудителями острых кишечных инфекций в 11 субъектах Российской Федерации, совпадение выявленных генотипов ротавирусов с включенными в пятивалентную вакцину RotaTeq штаммами позволяет ожидать снижения уровня заболеваемости при внедрении массовой иммунизации детей раннего возраста против РВИ [5]. Однако на данном этапе, охват вакцинацией против ротавирусной инфекции, проводимой по эпидемиологическим показаниям, не может оказать влияния на суммарные показатели заболеваемости в целом по стране.

В настоящее время в мире эпидемиологически значимыми считаются шесть G[P]-типов ротавируса: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] и G12P[8] [16, 25]. Ротавирусы группы А данных генотипов, в том числе и G9, распространены и на территории России. Впервые PVA генотипа G9 в комбинации с генотипом P[6] были обнаружены у новорожденных г. Омска в 2002 г. После этого было показано, что в Западной Сибири присутствуют штаммы генотипа G9P[8] [3]. В европейской части России (Московская область) ротавирусы G9P[8] были впервые идентифицированы в 2009 г. [29], а в 2011–2013 гг. штаммы генотипа G9P[8] были идентифицированы в восьми городах России, их средняя доля составляла 4,9% [1]. В сезон 2015–2016 гг. в Нижнем Новгороде PVA G9P[8], генетически родственные штаммам, изолированным на территории Турции, заняли доминирующее положение (45,9%) [26].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе индукции иммунного ответа на РВИ, остаются до конца неизвестными. Принято считать, что формирование иммунного ответа, в том числе гетеротипического, опосредуют антитела против белков наружного капсида VP7 и VP4 [19]. Основной гликопротеин наружного капсида ротавируса VP7 несет на своей поверхности мишени для нейтрализующих антител [7, 13, 31]. Замены в аминокислотном составе эпитопов могут влиять на эффективность

как гомотипических, так и гетеротипических антител. Потенциально массовая вакцинация может увеличить иммунный прессинг на ротавирусную популяцию, приводя к повышению мутационной изменчивости антигенных детерминант. Мониторинг аминокислотных последовательностей в регионах, ответственных за иммунный ответ, позволит оценить скорость накопления мутаций под воздействием вакцинации, а также послужит базой для оценки в случае ее недостаточной эффективности. Исследования, посвященные сравнительной молекулярной характеристике вакцинных и современных российских штаммов с генотипом G9, отсутствуют.

В данной работе представлены результаты филогенетического анализа на основе нуклеотидных последовательностей гена VP7 штаммов PVA генотипа G9, изолированных на территории Нижнего Новгорода в 2011–2016 гг., представленных в GenBank нуклеотидных последовательностей ротавирусов, выделенных на других территориях России и штаммов, входящих в состав вакцин RotaTeq, Rotavac и Rotarix. Также проведено сравнение аминокислотного состава известных В- и Т-клеточных эпитопов вакцинных и российских штаммов.

Материалы и методы

Исследуемый материал и определение нуклеотидной последовательности. Проанализированы 12 нуклеотидных последовательностей гена VP7 с генотипом G9. Исследованные последовательности принадлежали PVA, которые были изолированы от детей, госпитализированных в инфекционный стационар Нижнего Новгорода с диагнозом острая кишечная инфекция в период с 2011 по 2016 гг.

Для проведения ОТ-ПЦР РНК ротавирусов экстрагировали из фекалий стандартным методом, с использованием набора для экстракции нуклеиновых кислот «РИБО-сорб», кДНК синтезировали с помощью комплекта реагентов «Реверта» (Амплисенс, ФБУН ЦНИИЭ, Москва), как было описано ранее [2, 26]. Нуклеотидные последовательности гена VP7 устанавливали в автоматическом режиме с использованием генетического анализатора Beckman Coulter SEQ8000 и набора реагентов DTCS Quick Start Kit (Beckman Coulter, США), согласно рекомендациям производителя. Используемые в данной работе последовательности нижегородских штаммов PVA представлены в базе данных GenBank под номерами: KC689358–KC689361, KX545306–KX545308, KX545325, KX545327, KY807549, KY807550.

В исследуемую выборку вошли нуклеотидные последовательности гена VP7 с геноти-

пом G9 РВА, изолированных на территории Новосибирска, Омска, Смоленска и Москвы (KT000116, KT000119, KT000120, KT000112, KT000117, KC762222, GU390449, KF648937, KF648938, JX841179, JX841178, KC713895, FJ529390), а также штаммы в составе вакцин RotaTeq, Rotarix и Rotavac (JN849114, FJ361209, GU565057, GU565046, GU565090, GU565079, GU56506).

Анализ последовательностей. Обработку и выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с применением программного обеспечения MEGA5 [27]. Филогенетический анализ проведен с использованием пакета программ BEAST [11]. Процесс замещения нуклеотидов оценивали с помощью модели Хасегава–Кишино–Яно (HKY, Hasegawa–Kishino–Yano). Скорость эволюции измеряли на базе нестрогих (свободных) логнормальных молекулярных часов. Для достижения значений эффективного размера выборки (ESS) 200 длина цепи Маркова (MCMC, Markov chain Monte Carlo) составила 50 млн шагов.

Результаты

Филогенетический анализ. Все РВА, изолированные на территории Нижнего Новгорода с генотипом G9 гена VP7 относятся к линии G9-III (рис. 1). На филогенетическом древе нижегородские образцы формируют два кластера — G9-IIIa и G9-IIIb, уровень различий между которыми составил 3–7%. Различия между нуклеотидными последовательностями РВА линии G9-III и линии G9-II, которая представлена штаммом 116E, входящим в вакцину Rotavac, составило 12%. Последовательности гена VP7 нижегородских изолятов с генотипом G9 и РВА в составе вакцин RotaTeq (G1, G2, G3, G4, G6) и Rotarix (G1) отличались на 24–26%. Скорость накопления мутаций составила $1.627E-3$ нуклеотидов/на сайт/в год.

В целом филогенетический анализ показал разнообразие линий РВА с генотипом G9, циркулирующих в России. На филогенетическом древе видна еще одна отдельная группа G9-IIIc, которую формируют штаммы, изолированные в Смоленске и Москве в 2012–2013 гг. Отличие от нижегородских ротавирусов составило 7–9%.

Анализ нейтрализующих эпитопов. Наличие аминокислотных различий между вакцинными штаммами ротавируса и штаммами, изолированными на территории Нижнего Новгорода, установлено во всех трех нейтрализующих эпитопах 7–1a, 7–1b и 7–2 (табл. 1). Однако количество аминокислотных замен не одинаково для разных вакцин. По одному аминокислотному различию между современными и вакцинными

штаммами RotaTeq показано в регионах 7–1a и 7–1b. Низкий уровень аминокислотных замен между российскими штаммами G9 и вакциной RotaTeq достигается многокомпонентностью штаммов, входящих в состав вакцины и, как следствие, вариативным аминокислотным составом в области нейтрализующих эпитопов. По два аминокислотных различия в эпитопах 7–1a и 7–2 показано для штамма 116E, входящего в состав вакцины Rotavac. Больше всего различий показано между нижегородскими штаммами и вакциной Rotarix: пять замен в регионе 7–1a, четыре — в 7–1b и четыре — в 7–2.

Анализ линейных эпитопов. Одна и две аминокислотных замены показаны между современными и вакцинными штаммами RotaTeq и Rotavac соответственно. Три из 13 аминокислот линейного эпитопа 16–28 а.о. отличались между вакцинным штаммом Rotarix и ротавирусами с генотипом G9, изолированными в Нижнем Новгороде (табл. 2). Линейный эпитоп 40–52 а.о. содержит по 3 аминокислотных различия с RotaTeq и Rotavac и 10 аминокислотных различий между вакциной Rotarix и российскими изолятами.

Обсуждение

Эпидемиологические наблюдения за разнообразием генотипов РВА показывают, что долевое распределение G[P]-типов может варьировать в разных географических регионах. В то же время более 90% ротавирусов, вызывающих заболевание у людей, имеют генотипы G1, G2, G3, G4, G9, G12, ассоциированные с генотипом P[8]. В Нижнем Новгороде РВА с генотипом G9 заняли доминирующее положение. Их доля в генотиповой структуре нижегородской популяции ротавируса составила 45,9% в сезон 2015–2016 гг. [26] и увеличилась до 63,1% в сезон 2016–2017 гг. (данные не представлены). Штаммы для вакцин RotaTeq, Rotavac и Rotarix были выделены более 30 лет назад. Представляло научно-практический интерес установить, насколько вакцинные штаммы отличаются от современных ротавирусов, с точки зрения аллелей генов, входящих в их состав, и аминокислотного состава антигенных сайтов. Следует сказать, что широко применяемые во всем мире вакцины RotaTeq, Rotarix и индийская вакцина Rotavac показали хорошие результаты против развития тяжелых случаев гастроэнтерита, вызванного РВА [8, 21, 28].

К настоящему времени известны 3 аллеля гена VP7 с генотипом G9. Линии G9-I и G9-II (вакцинный штамм E116 в составе Rotavac) были выделены в 1980-х гг., когда РВА с генотипом G9 впервые были изолированы от людей. Ротавирусы, проанализированные в данном

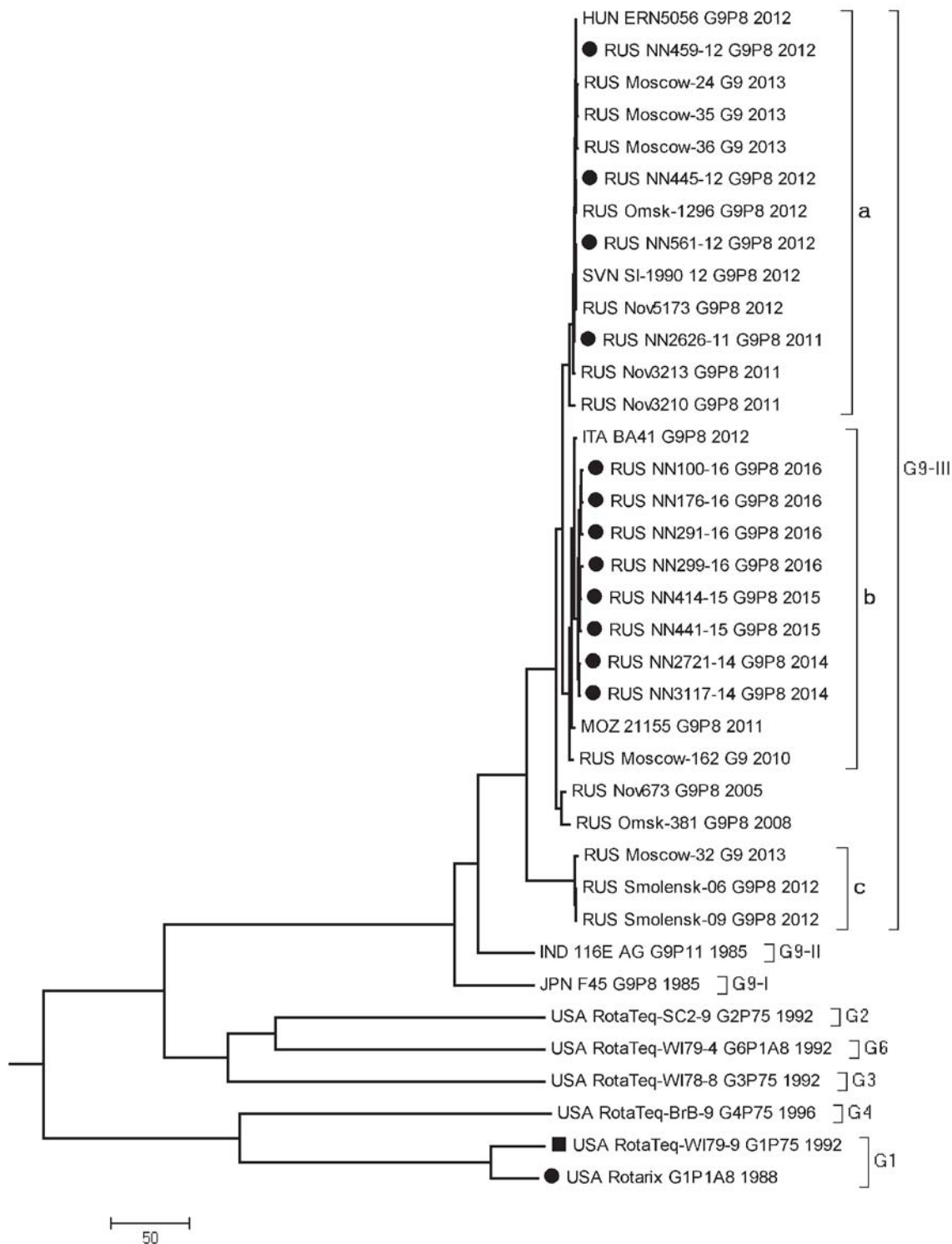


Рисунок. Байесовское филогенетическое дерево MCC (Maximum clade credibility), сконструированное на основе нуклеотидных последовательностей гена VP7

Figure. Bayesian MCC (Maximum clade credibility) tree based on nucleotide sequences of VP7 gene

Примечание. Нижегородские штаммы отмечены знаком (●), вакцинные штаммы RotaTeq (■), Rotavac (◆), Rotarix (▲). Масштабная шкала отражает время в годах.

Note. Nizhny Novgorod sequences are marked with a circle (●). RotaTeq, Rotavac, and Rotarix sequences are indicated with square (■), rhombus (◆) and triangle (▲), respectively. The scale bar represents time in years.

Таблица 1. Сравнение аминокислотных последовательностей нейтрализующих сайтов гена VP7 штаммов G9 генотипа, изолированных на территории России, и вакцинных штаммов в составе RotaTeq, Rotavac и Rotarix

Table 1. Alignment of antigenic residues in VP7 of the strains contained in RotaTeq, Rotavac and Rotarix and rotavirus strains with G9 genotype that isolated in Russia

Штамм Strain	7-1a										7-1b					7-2														
	87	91	94	96	97	98	99	100	104	123	125	129	130	291	201	211	212	213	238	242	143	145	146	147	148	190	217	221	264	
RotaTeq G1	T	T	N	G	D	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	S	L	S	M	N	G	
RotaTeq G2	A	N	S	D	E	W	E	N	Q	D	T	M	N	K	Q	D	V	S	N	S	K	D	N	T	S	D	I	S	G	
RotaTeq G3	T	T	N	N	S	W	K	D	Q	D	A	V	D	K	Q	D	A	N	K	D	K	D	A	T	L	S	E	A	G	
RotaTeq G4	S	T	S	T	E	W	K	D	Q	D	L	I	D	K	Q	D	T	A	D	T	K	A	S	G	E	S	T	S	G	
RotaTeq G6	V	N	A	T	E	W	K	D	Q	D	A	V	E	K	Q	D	P	D	N	A	K	D	S	T	Q	S	T	T	G	
116E G9	I	T	G	T	E	W	K	G	Q	D	A	I	D	K	Q	N	T	A	D	N	K	N	S	T	L	S	E	N	G	
Rotarix G1	T	T	N	G	E	W	K	D	Q	S	V	V	D	K	Q	N	V	D	N	T	K	D	Q	N	L	S	M	N	G	
Российские G9 Russian G9	T	T	G	T	E	W	K	D	Q	D	A	I	D	K	Q	N	T	A	D	N	K	D	S	T/P	L	S	E	S	G	
RV5																				●										
116E	◆							◆														◆							◆	
RV1			▲							▲							▲						▲					▲		▲

Примечание. Аминокислотные различия с вакциной RotaTeq показаны (●), Rotavac (◆), Rotarix (▲).
Note. Amino acid changes are indicated by a circle (●) for RotaTeq, rhombus (◆) for Rotavac and triangle (▲) for Rotarix.

исследовании, относятся к линии G9-III, как и подавляющее большинство современных РВА этого генотипа. Нижегородские штаммы с генотипом G9 гена VP7 образовали два кластера с уровнем различий нуклеотидных последовательностей 3–7%. Один кластер включал в себя штаммы G9, впервые обнаруженные на территории Нижнего Новгорода в 2011 г. [2]. Также в него вошли ротавирусы, изолированные на территории Москвы, Омска и Новосибирска в 2011–2013 гг. Второй кластер включает штаммы, доминировавшие в Нижнем Новгороде в эпидемический сезон 2015–2016 гг. и близкородственные турецким штаммам [26]. Стоит отметить, что филогенетические различия не отразились на аминокислотном составе антигенных эпитопов. Скорость накопления мутаций составила 1.627E-3 нуклеотидов на сайт в год. Схожий уровень мутаций (1.87E-3) был показан для выборки G9 штаммов РВА, изолированных по всему миру [16].

Существует ряд исследований, посвященных анализу аминокислотного состава антигенных эпитопов современных штаммов РВА, выделенных от детей (в том числе в России), и вакцинных штаммов в составе RotaTeq и Rotarix [6, 15, 17, 18, 33]. Во всех исследованиях установлено наличие аминокислотных различий в антигенных эпитопах, однако остается неясным, насколько они могут отражаться на эффективности вакцинации. В нашем исследовании анализ нейтрализующих эпитопов 7-1a, 7-1b и 7-2 показал две аминокислотные замены (в эпитопах 7-1a и 7-1b) для зарегистрированной в России вакцины RotaTeq, что связано с генотиповым разнообразием штаммов в ее составе. Четыре аминокислотных замены показано для штамма 116E в составе индийской вакцины Rotavac, по две — в регионах 7-1a и 7-2. Нижегородские РВА генотипа G9 и штамм RIX4414, входящий в состав вакцины Rotarix, различались 13-ю из 29-ти аминокислот.

Ротавирусная инфекция и иммунизация индуцируют сильный специфический ответ на белок VP7. Антигенные регионы 7-1 и 7-2 вместе покрывают большую часть наружной поверхности VP7, приводя к тому, что у разных серотипов отсутствуют консервативные участки в этой области [7]. Ранее в нейтрализующих эпитопах белка VP7 ротавирусов было показано наличие аминокислотных замен, приводящих к избеганию иммунного ответа (escape-mutation). Для РВА с генотипом G9 это 5 позиций под номерами 91, 94, 96, 213 и 242 [14]. Аминокислоты 91, 94 и 96 находятся в эпитопе 7-1a, позиции 213 и 242 расположены в эпитопе 7-2b. Вакцинные штаммы в составе RotaTeq имеют замены в позициях 94 и 242. Индийская вакцина Rotavac в указанных пяти позици-

ях не отличалась от нижегородских изолятов с генотипом G9. Вакцинный штамм в составе Rotarix различается с российскими штаммами по четырем аминокислотам: 94, 96, 213 и 242.

Следует отметить особенности российских штаммов PBA, составивших группу G9-IIIc. Изоляты, входящие в этот кластер, имеют аминокислотные остатки D100 в линейном эпитопе 7–1a и L44 в Т-клеточном эпитопе (40–52 а.о.), аналогично вакцинам RotaTeq и Rotarix.

На территории Бельгии специфическая профилактика ротавирусной инфекции вакцинами RotaTeq и Rotarix включена в национальный календарь с 2007 г. Анализ антигенных сайтов белка VP7 штаммов, изолированных в Бельгии в 2008–2009 гг., и штаммов RotaTeq и Rotarix показал наличие замен [33], которые аналогичны заменам а.о. в сайтах VP7 PBA, изолированных в Нижнем Новгороде в 2011–2016 гг. При этом в Бельгии была показана высокая эффективность вакцинации с существенным снижением тяжелых случаев ротавирусного гастроэнтерита [24].

Клеточный иммунный ответ играет важную роль в контроле и элиминации вирусной инфекции. Роль Т-клеток в формировании протективного иммунитета против РВИ до конца не изучена. Ряд исследований показывает, что единичные аминокислотные различия в Т-клеточных эпитопах могут привести к невозможности распознавания эпитопа специфическими Т-клонами [22]. Для пентавалентной вакцины RotaTeq показано наличие одной и трех замен в линейных эпитопах 16–28 и 40–52 а.о. соответственно. Две и три аминокислотных замены соответственно были обнаружены между современными штаммами G9 и вакцинным штаммом 116E в составе вакцины Rotavac. Анализ линейных эпитопов белка VP7 между штаммами PBA с генотипом G9, изолированными на территории России, и вакцинным штаммом Rotarix показал наличие трех аминокислотных различий в регионе 16–28 а.о. и 10 различий в регионе 40–52 а.о. Значимость и динамику мутаций линейных эпитопов предстоит выяснить в дальнейшем.

В настоящее время отсутствуют данные, позволяющие оценить последствия аминокислотных замен в антигенных эпитопах VP7 PBA с генотипом G9 на формирование протективного иммунитета. Белок VP7 ротавируса несет на своей поверхности как серотип-специфические сайты, так и участки перекрестной нейтрализации. Одна из широко применяемых во всем мире вакцин RotaTeq достигает своей эффективности в условиях циркуляции ротавирусов разных генотипов предположительно благодаря разнообразию экспрессируемых антигенов. Как показало наше исследование, даже не имея в своем составе компонента с геноти-

Таблица 2. Сравнение аминокислотных последовательностей линейных эпитопов гена VP7 штаммов G9 генотипа, изолированных на территории России, и вакцинных штаммов в составе Rotarix, RotaTeq и Rotavac

Table 2. Alignment of antigenic residues in linear antigen epitopes in VP7 of the strains contained in RotaTeq, Rotavac and Rotarix and G9 strains circulated in Russia

Штамм Strain	Т-клеточный эпитоп 16–28 а.о. (Wei et al., 2009) T-cell epitope 16–28 aa (Wei et al., 2009)										Т-клеточный эпитоп 40–52 а.о. (Honeyman et al., 2010) T-cell epitope 40–52 aa (Honeyman et al., 2010)															
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
RotaTeq G1	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	I	T	V	A	L	F	A	L	T	R	A	Q	N
RotaTeq G2	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	T	I	T	N	V	I	V	L	I	S	P	F	V	R	T	Q	N
RotaTeq G3	V	I	L	L	N	Y	V	L	K	S	L	T	R	I	I	V	I	L	S	P	L	L	N	A	Q	N
RotaTeq G4	F	V	L	V	S	Y	I	L	K	T	M	I	K	V	I	V	V	L	S	V	L	S	N	A	Q	N
RotaTeq G6	I	T	L	L	N	Y	I	L	K	S	I	T	R	M	V	V	I	L	A	T	I	I	N	A	Q	N
116E G9	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	S	I	I	V	V	V	S	P	F	V	K	T	Q	N
Rotarix G1	I	I	L	L	N	Y	I	L	K	S	V	T	R	I	Y	V	V	L	F	A	L	T	R	A	Q	N
Российские G9 Russian G9	I	V	L	L	N	Y	I	L	K	S	L	T	S	L	I	V	I	T/A/L	S	P	F	V	K	T	Q	N
RV5																										
116E		◆									◆		●					●								
RV1		▲									▲		▲		▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲

Примечание. Аминокислотные различия с вакциной RotaTeq показаны (●), Rotavac (◆), Rotarix (▲).

Note. Amino acid changes are indicated by a circle (●) for RotaTeq, rhombus (◆) for Rotavac and triangle (▲) for Rotarix.

пом G9, RotaTeq имеет наименьшее количество аминокислотных различий в антигенных эпитопах VP7 между вакцинными штаммами и современными G9 штаммами РВА, выделенными на территории России. Вакцина Rotavac зарегистрирована только на территории Индии, в клинических испытаниях она была признана безопасной и эффективной. Сравнительный анализ антигенных эпитопов VP7 нижегородских штаммов с генотипом G9 и моновалентной вакцины Rotarix показал наличие относительно большого количества аминокислотных замен. Однако делать выводы на этом основании о неэффективности этой вакцины не представляется возможным, поскольку исследования, проведенные ранее, показывают формирование гетеротипического иммунного ответа при вакцинации Rotarix [10].

В настоящее время долгосрочный эффект влияния вакцинации на типовую структуру популяции ротавируса остается непонятен. Возможно, результаты анализа изменений в антигенных эпитопах и данные по эффективности вакцин на территории, где эти штаммы были изолированы, со временем помогут выявить аминокислотные замены, ключевые для отклонения от иммунного ответа.

Заключение

В настоящем исследовании на основе гена VP7, описаны филогенетические и антигенные различия между ротавирусами генотипа G9, изолированными на территории Нижнего Новгорода и других городов России, и вакцинными штаммами в составе RotaTeq, Rotavac и Rotarix. На территории России в период с 2011 по 2016 гг. показана циркуляция как минимум трех вариантов РВА G9P[8] филогенетической линии III (IIIa, IIIb, IIIc) с уровнем различия до 9%. Установлено наличие аминокислотных замен в антигенных сайтах нижегородских штаммов РВА G9P[8] в сравнении с вакцинными штаммами. Применение вакцин против ротавируса может способствовать увеличению скорости накопления мутаций, затрагивающих области антигенных сайтов, что в свою очередь может способствовать ускользанию вируса от иммунного ответа. В связи с этим, постоянный молекулярный мониторинг штаммов РВА и анализ их генотиповой и антигенной изменчивости имеет научно-практическое значение для теоретической оценки эффективности применения вакцинации против РВИ и влияния на типовую структуру ротавирусной популяции.

Список литературы/References

1. Бахтояров Г.Н., Киселев И.С., Зверев В.В., Файзулов Е.Б. Оценка эффективности применения мультиплексной ПЦР в режиме реального времени для генотипирования ротавирусов группы А // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2014. № 4. С. 43–49. [Bakhtoyarov G.N., Kiselev I.S., Zverev V.V., Faizulov E.B. Evaluation of real-time multiplex PCR effectiveness for group A rotavirus genotyping. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 4, pp. 43–49. (In Russ.)]
2. Епифанова Н.В., Морозова О.В., Сашина Т.А., Новикова Н.А. Характеристика ротавируса генотипа G9, выявленного в Нижнем Новгороде в 2011–2012 годах // Медицинский алфавит. 2013. Т. 4, № 24. С. 20–26. [Epifanova N.V., Morozova O.V., Sashina T.A., Novikova N.A. Characteristics of rotavirus with G9-genotype identified in Nizhny Novgorod during years 2011–2012. *Meditinskiy alfavit = Medical Alphabet*, 2013, vol. 4, no. 24, pp. 20–26. (In Russ.)]
3. Жираковская Е.В., Аксанова Р.Х., Горбунова М.Г., Тикун А.Ю., Курильщикова А.М., Соколов С.Н., Нетесов С.В., Тикун Н.В. Генетическое разнообразие изолятов ротавирусов группы А, выявленных в Западной Сибири в 2007–2011 гг. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2012. № 4. С. 33–41. [Zhirakovskaya E.V., Tikunov A.Y., Kurilshchikova A.M., Tikunova N.V., Aksanova R.K., Sokolov S.N., Netesov S.V., Gorbunova M.G. Genetic diversity of group A rotavirus isolates found in Western Siberia in 2007–2011. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 2012, vol. 27, no. 4, pp. 174–183. (In Russ.)]
4. Рычкова О.А., Казакевич Н.В., Дубинина О.А., Шарух Г.В., Курбатская М.А., Иванова Г.Н., Подколзин А.Т., Суглобова С.Н., Сенникова Н.П., Лылова Т.П., Куличенко М.П. Профилактика ротавирусной инфекции: путь расширения региональной программы вакцинации Тюменской области // Фарматека. 2016. № 11. С. 106–111. [Rychkova O.A., Kazakevich N.V., Dubinina O.A., Sharukho G.V., Kurbatsaya M.A., Ivanova G.N., Podkolzin A.T., Suglobova S.N., Sennikova N.P., Lylova T.P., Kulichenko M.P. Prevention of rotavirus infection: the way of expansion of the regional vaccination program in Tyumen region. *Farmateka = Pharmateca*, 2016, no. 11, pp. 106–111. (In Russ.)]
5. Харит С.М., Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В., Рудакова А.В., Подколзин А.Т., Тикун Н.В. Оценка бремени ротавирусных гастроэнтеритов как обоснование необходимости плановой вакцинации // Медицинский совет. 2017. № 4. С. 73–78. [Kharit S.M., Bekhtereva M.K., Lobzin J.V., Rudakova A.V., Podkolzin A.T., Tikunova N.V. The burden of rotavirus gastroenteritis, as the rationale for routine vaccination. *Meditinskiy sovet = Medical Council*, 2017, no. 4, pp. 73–78. (In Russ.)]
6. Abdel-Moneim A.S., Al-Malky M.I., Alsulaimani A.A., Abuelsaad A.S., Mohamed I., Ismail A.K. Sequence diversity of VP4 and VP7 genes of human rotavirus strains in Saudi Arabia. *Foodborne Pathog. Dis.*, 2015, vol. 12, no. 12, pp. 937–944. doi: 10.1089/fpd.2015.1990
7. Aoki S.T., Settembre E.C., Trask S.D., Greenberg H.B., Harrison S.C., Dormitzer P.R. Structure of rotavirus outer-layer protein VP7 bound with a neutralizing Fab. *Science*, 2009, vol. 12, no. 324 (5933), pp. 1444–1447. doi: 10.1126/science.1170481
8. Bhandari N., Rongsan-Chandola T., Bavdekar A., John J., Antony K., Taneja S., Goyal N., Kawade A., Kang G., Rathore S.S., Juvekar S., Muliylil J., Arya A., Shaikh H., Abraham V., Vrati S., Proschan M., Kohberger R., Thiry G., Glass R., Greenberg H.B.,

- Curlin G., Mohan K., Harshavardhan G.V., Prasad S., Rao T.S., Boslego J., Bhan M.K., India Rotavirus Vaccine Group. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, vol. 383 (9935), no. 21, pp. 2136–2143. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.079
9. Dang D.A., Nguyen V.T., Vu D.T., Nguyen T.H., Nguyen D.M., Yuhuan W., Baoming J., Nguyen D.H., Le T.L., Rotavin-M1 Vaccine Trial Group. A dose-escalation safety and immunogenicity study of a new live attenuated human rotavirus vaccine (Rotavin-M1) in Vietnamese children. *Vaccine*, 2012, vol. 27, no. 30, suppl. 1, pp. 114–121. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.07.118
 10. Desselberger U., Huppertz H.I. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 15, no. 203 (2), pp. 188–195. doi: 10.1093/infdis/jiq031
 11. Drummond A.J., Suchard M.A., Xie D., Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUTi and the BEAST 1.7. *Mol. Biol. Evol.*, 2012, vol. 29, no. 8, pp. 1969–1973. doi: 10.1093/molbev/mss075
 12. Fu C., He Q., Xu J., Xie H., Ding P., Hu W., Dong Z., Liu X., Wang M. Effectiveness of the Lanzhou lamb rotavirus vaccine against gastroenteritis among children. *Vaccine*, 2012, vol. 17, no. 31 (1), pp. 154–158. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.078
 13. Honeyman M.C., Stone N.L., Falk B.A., Nepom G., Harrison L.C. Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 4, pp. 2204–2210. doi: 10.4049/jimmunol.0900709
 14. Kirkwood C., Masendycz P.J., Coulson B.S. Characteristics and location of cross-reactive and serotype-specific neutralization sites on VP7 of human G type 9 rotaviruses. *Virology*, 1993, vol. 196, no. 1, pp. 79–88.
 15. Kulkarni R., Arora R., Arora R., Chitambar S.D. Sequence analysis of VP7 and VP4 genes of G1P[8] rotaviruses circulating among diarrhoeic children in Pune, India: a comparison with Rotarix and RotaTeq vaccine strains. *Vaccine*, 2014, vol. 11, no. 32, suppl. 1, pp. 75–83. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.080
 16. Matthijnssens J., Heylen E., Zeller M., Rahman M., Lemey P., Van Ranst M. Phylodynamic analyses of rotavirus genotypes G9 and G12 underscore their potential for swift global spread. *Mol. Biol. Evol.*, 2010, vol. 27, no. 10, pp. 2431–2436. doi: 10.1093/molbev/msq137
 17. Morozova O.V., Sashina T.A., Fomina S.G., Novikova N.A. Comparative characteristics of the VP7 and VP4 antigenic epitopes of the rotaviruses circulating in Russia (Nizhny Novgorod) and the Rotarix and RotaTeq vaccines. *Arch. Virol.*, 2015, vol. 160, no. 7, pp. 1693–1703. doi: 10.1007/s00705-015-2439-6
 18. Mouna B.H., Hamida-Rebaï M.B., Heylen E., Zeller M., Moussa A., Kacem S., Van Ranst M., Matthijnssens J., Trabelsi A. Sequence and phylogenetic analyses of human rotavirus strains: comparison of VP7 and VP8(*) antigenic epitopes between Tunisian and vaccine strains before national rotavirus vaccine introduction. *Infect. Genet. Evol.*, 2013, no. 18, pp. 132–144. doi: 10.1016/j.meegid.2013.05.008
 19. Nair N., Feng N., Blum L.K., Sanyal M., Ding S., Jiang B., Sen A., Morton J.M., He X.S., Robinson W.H., Greenberg H.B. VP4- and VP7-specific antibodies mediate heterotypic immunity to rotavirus in humans. *Sci. Transl. Med.*, 2017, vol. 21, no. 9, pp. 1–12. doi: 10.1126/scitranslmed.aam5434
 20. PATH (2011–2017). URL: <http://sites.path.org/rotavirusvaccine>
 21. Payne D.C., Boom J.A., Staat M.A., Edwards K.M., Szilagyi P.G., Klein E.J., Selvarangan R., Azimi P.H., Harrison C., Moffatt M., Johnston S.H., Sahni L.C., Baker C.J., Rench M.A., Donauer S., McNeal M., Chappell J., Weinberg G.A., Tasslimi A., Tate J.E., Wikswa M., Curns A.T., Sulemana I., Mijatovic-Rustempasic S., Esona M.D., Bowen M.D., Gentsch J.R., Parashar U.D. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children < 5 years of age, 2009–2011. *Clin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 57, no. 1, pp. 13–20. doi: 10.1093/cid/cit164
 22. Potts W.K., Slev P.R. Pathogen-based models favoring MHC genetic diversity. *Immunol. Rev.*, 1995, no. 143, pp. 181–197.
 23. Ruiz-Palacios G.M., Pérez-Schael I., Velázquez F.R., Abate H., Breuer T., Clemens S.C., Chevart B., Espinoza F., Gillard P., Innis B.L., Cervantes Y., Linhares A.C., López P., Macías-Parra M., Ortega-Barria E., Richardson V., Rivera-Medina D.M., Rivera L., Salinas B., Pavía-Ruz N., Salmerón J., Rüttimeann R., Tinoco J.C., Rubio P., Nuñez E., Guerrero M.L., Yarzabal J.P., Damaso S., Tornieporth N., Sáez-Llorens X., Vergara R.F., Vesikari T., Bouckenoghe A., Clemens R., De Vos B., O’Ryan M., Human Rotavirus Vaccine Study Group. Human Rotavirus Vaccine Study Group, Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, vol. 5, no. 354, pp. 11–22.
 24. Sabbe M., Berger N., Blommaert A., Ogunjimi B., Grammens T., Callens M., Van Herck K., Beutels P., Van Damme P., Bilcke J. Sustained low rotavirus activity and hospitalisation rates in the post-vaccination era in Belgium, 2007 to 2014. *Euro Surveill.*, 2016, vol. 7, no. 21, pp. 1–12. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30273
 25. Santos N., Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev. Med. Virol.*, 2005, vol. 15, no. 1, pp. 29–56.
 26. Sashina T.A., Morozova O.V., Epifanova N.V., Novikova N.A. Predominance of new G9P[8] rotaviruses closely related to Turkish strains in Nizhny Novgorod (Russia). *Arch. Virol.*, 2017, vol. 162, no. 8, pp. 2387–2392. doi: 10.1007/s00705-017-3364-7
 27. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.*, 2011, vol. 28, no. 10, pp. 2731–2739. doi: 10.1093/molbev/msr121
 28. Velázquez R.F., Linhares A.C., Muñoz S., Seron P., Lorca P., DeAntonio R., Ortega-Barria E. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr.*, 2017, vol. 17, no. 14, pp. 1–12. doi: 10.1186/s12887-016-0771-y
 29. 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, vol. 5, no. 7, pp. 407–413. doi: 10.4236/ijcm.2014.57055
 30. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P., Van Damme P., Santosham M., Rodriguez Z., Dallas M.J., Heyse J.F., Goveia M.G., Black S.B., Shinefield H.R., Christie C.D., Ylitalo S., Itzler R.F., Coia M.L., Onorato M.T., Adeyi B.A., Marshall G.S., Gothefors L., Campens D., Karvonen A., Watt J.P., O’Brien K.L., DiNubile M.J., Clark H.F., Boslego J.W., Offit P.A., Heaton P.M., Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2006, vol. 5, no. 354, pp. 23–33.

31. Wei J., Li J., Zhang X., Tang Y., Wang J., Wu Y. A naturally processed epitope on rotavirus VP7 glycoprotein recognized by HLA-A2.1-restricted cytotoxic CD8+ T cells. *Viral Immunol.*, 2009, vol. 22, no. 3, pp. 189–194. doi: 10.1089/vim.2008.0091
32. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11–12 June 2014. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 2014, vol. 29, no. 89, pp. 321–336.
33. Zeller M., Patton J.T., Heylen E., De Coster S., Ciarlet M., Van Ranst M., Matthijnssens J. Genetic analyses reveal differences in the VP7 and VP4 antigenic epitopes between human rotaviruses circulating in Belgium and rotaviruses in Rotarix and RotaTeq. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 3, pp. 966–976. doi: 10.1128/JCM.05590-11

Авторы:

Морозова О.В., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия; аспирант кафедры молекулярной биологии и иммунологии Института биологии и биомедицины ФГБОУ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия;

Сашина Т.А., научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

Епифанова Н.В., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

Новикова Н.А., д.б.н., профессор, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия; профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии Института биологии и биомедицины ФГБОУ Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия.

Authors:

Morozova O.V., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation; PhD Student of Molecular Biology and Immunology Department of Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Sashina T.A., Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Epifanova N.V., Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

Novikova N.A., PhD, MD (Biology), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology of Viral Infections, I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation; Professor of Molecular Biology and Immunology Department of Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russian Federation.