

УДК: 57:616.98:578.835.1Enterovirus:001.891(571)

МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭНТЕРОВИРУСОВ, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО И СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ УЧАСТВУЮЩИХ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОЧАГОВ ГРУППОВОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Е.Ю. Сапега¹, Л.В. Бутакова¹, О.Е. Троценко¹, Д.В. Горяев², Г.М. Дмитриева², Т.Н. Детковская³, Н.И. Жданова⁴, Т.А. Зайцева⁵, М.Е. Игнатьева⁶, О.П. Курганова⁷, П.В. Копылов⁸, С.Э. Лапа⁹, А.Н. Пережогин¹⁰, А.А. Рубцова¹¹, О.А. Фунтусова¹², С.С. Ханхареєв¹³, Л.В. Щучинов¹⁴

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Россия;

²Управление Роспотребнадзора по Красноярскому краю, г. Красноярск, Россия;

³Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, г. Владивосток, Россия;

⁴Управление Роспотребнадзора по Камчатскому краю, г. Петропавловск-Камчатский, Россия;

⁵Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, г. Хабаровск, Россия;

⁶Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), г. Якутск, Россия;

⁷Управление Роспотребнадзора по Амурской области, г. Благовещенск-на-Амуре, Россия;

⁸Управление Роспотребнадзора по Еврейской автономной области, г. Биробиджан, Россия;

⁹Управление Роспотребнадзора по Забайкальскому краю, г. Чита, Россия;

¹⁰Управление Роспотребнадзора по Иркутской области, г. Иркутск, Россия;

¹¹Управление Роспотребнадзора по Магаданской области, г. Магадан, Россия;

¹²Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области, г. Южно-Сахалинск, Россия;

¹³Управление Роспотребнадзора по Республике Бурятия, г. Улан-Удэ, Россия;

¹⁴Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай, г. Горно-Алтайск, Россия

Энтеровирусы распространены повсеместно и, при определенных условиях, вызывают спорадические случаи или вспышки энтеровирусной инфекции (ЭВИ) с различными клиническими проявлениями. С помощью молекулярно-биологических методов исследования в субъектах Дальневосточного и Сибирского федеральных округов в 2017 году установлена циркуляция 32 типов энтеровирусов, из которых наиболее часто заболеваемость ЭВИ вызывали Коксаки А-10, Коксаки А-6 и Коксаки А-9. Проведенный эволюционный анализ позволил выявить 2 линии Коксаки А-10 и 3 группы Коксаки А-6, относящихся к генотипу D. Этиологической причиной возникновения вспышечных очагов ЭВИ в детских организованных коллективах в Иркутской области и Красноярском крае в 2017 году были вирусы Коксаки А-6, Коксаки А-9 и ЕСНО-18. Полученные результаты филогенетического исследования позво-

лили предположить, что данные вирусы были завезены на территории федеральных округов из стран Юго-Восточной Азии. Отсутствие иммунной прослойки к данным серотипам среди населения Иркутской области и Красноярского края привело к групповой заболеваемости. Полученные данные свидетельствуют о необходимости непрерывного молекулярно-эпидемиологического мониторинга за энтеровирусами на курируемых территориях.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусы, молекулярно-эпидемиологический анализ, нуклеотидные последовательности, генотип

MOLECULAR-EPIDEMIOLOGIC ANALYSIS OF ENTEROVIRUSES CIRCULATING ON THE TERRITORY OF THE FAR EASTERN AND SIBERIAN FEDERAL DISTRICTS OF THE RUSSIAN FEDERATION INCLUDING THOSE THAT CAUSED OUTBREAKS OF THE DISEASE

E.Yu. Sapega¹, L.V. Butakova¹, O.E. Trotsenko¹, D.V. Goryaev², G.M. Dmitrieva², T.N. Detkovskaya³, N.I. Zhdanova⁴, T.A. Zaitseva⁵, M.E. Ignatyeva⁶, O.P. Kurganova⁷, P.V. Kopilov⁸, S.E. Lapa⁹, A.N. Perezhogin¹⁰, A.A. Rubtsova¹¹, O.A. Funtusova¹², S.S. Khankhareev¹³, L.V. Shuchinov¹⁴

¹ FBIS Khabarovsk scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation;

² Krasnoyarsk region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Krasnoyarsk, Russian Federation;

³ Primorsky region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Vladivostok, Russian Federation;

⁴ Kamchatka region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Petropavlovsk-Kamchatsky, Russian Federation;

⁵ Khabarovsk region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation;

⁶ Republic Sakha (Yakutia) regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Yakutsk, Russian Federation;

⁷ Amur region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Blagoveshchensk-on-Amur, Russian Federation;

⁸ Jewish Autonomous district regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Birobidzhan, Russian Federation;

⁹ Zabaikalsky region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Chita, Russian Federation;

¹⁰ Irkutsk region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Irkutsk, Russian Federation;

¹¹ Magadan region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Magadan, Russian Federation;

¹² Sakhalin region regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Yuzhno-Sakhalinsk, Russian Federation;

¹³ Buryatiya republic regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Ulan-Ude, Russian Federation;

¹⁴ Altai Republic regional office of the Federal Service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Gorno-Altaysk, Russian Federation

Enteroviruses are spread ubiquitously and under certain circumstances can cause sporadic cases of the disease or breakouts of enterovirus infection (EVI) that have different clinical manifestations. Molecular-biological approach allowed to identify 32 enterovirus types that were circulating in the constituent entities of the Far Eastern and Siberian Federal Districts during year 2017. The most prevalent viruses that caused highest incidence were Coxsackie A-10, Coxsackie A-6 and Coxsackie A-9. The conducted evolutionary analysis allowed to identify 2 lineages of Coxsackie A-10 and 3 groups of Coxsackie A-6 that were presented as genotype D. Etiological origin of EVI breakouts in children organized communities in Irkutsk region and Krasnoyarsk region in 2017 were Coxsackie A-6, Coxsackie A-9 and ECHO-18. The obtained results of the phylogenetic research allowed us to suspect that these viruses were introduced on the territories of the Russian Federal Districts from the South-east Asian nations. Absent levels of immunity against current viral serotypes among population of the Irkutsk and Krasnoyarsk regions lead to breakouts. The obtained data indicate on a necessity of ongoing molecular-epidemiological surveillance over enteroviruses in supervised territories.

Key words: enterovirus infection, enteroviruses, molecular-epidemiological analysis, nucleotide sequences, genotype

Введение

Энтеровирусы (ЭВ) – мелкие вирусы, содержащие РНК и входящие в род Enterovirus семейства Picornaviridae. Согласно последнему решению Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV, International Committee on Taxonomy of Viruses, 2017 год), энтеровирусы подразделяют на 13 видов, из них у людей выделяют виды Enterovirus A-D. На данный момент установлено более 120 типов энтеровирусов видов A-D. Энтеровирусы распространены повсеместно и, при определенных условиях, могут вызывать спорадические случаи или вспышки энтеровирусной инфекции (ЭВИ) с различными клиническими проявлениями.

На территории России, в том числе Дальневосточного и Сибирского федерального округов (ДФО и СФО, соответственно) с 2006 года осуществляется регистрация всех клинических форм энтеровирусной инфекции. Так, отмечено, что интенсивность проявлений эпидемического процесса ЭВИ на территории ДФО неравномерна по годам и значительно превышает показатели в целом по РФ. Наибольший удельный вес энтеровирусной инфекции в ДФО (35,3% от числа всех заболевших в РФ) отмечен в 2006 году, а в 2016 году наблюдался самый большой за последние десять лет уровень заболеваемости энтеровирусной инфекцией (40,4 на 100 тыс. населения).

В последние годы в связи с разработкой и внедрением в лабораторную практику ПЦР тест-систем улучшилось качество диагностики ЭВИ, а применение методов секвенирования позволило увеличить количество идентифицированных типов энтеровирусов, циркулирующих среди населения и во внешней среде, а также выявить новые варианты энтеровирусов, ответственных за рост заболеваемости ЭВИ в курируемых территориях.

Так, в ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора молекулярно-генетическим методом ежегодно выявляется порядка 350 энтеровирусов 32 типов. С помощью молекулярного типирования методом секвенирования удалось обнаружить и зарегистрировать новый серотип энтеровируса С116 [5]; определить ранее не встречавшийся на территории РФ энтеровирус С104 у больного, прибывшего из Туниса; установить активную циркуляцию энтеровируса Коксаки А6 в большинстве курируемых регионов, в том числе в результате вероятного его завоза из других стран мира. Указанные серотипы практически не поддаются культивированию в культурах тканей, их сложно выявить с помощью реакции нейтрализации специфическими сыворотками. Применение методов секвенирования и филогенетического анализа позволило установить в ряде субъектов ДФО и СФО циркуляцию различных геновариантов энтеровируса Коксаки А6, определить направление распространения энтеровирусов разных серотипов на территории курируемых субъектов, дать молекулярно-эпидемиологическую характеристику наиболее значимым типам энтеровирусов (ЕCHO-30 и ЕCHO-6, Коксаки В5, Коксаки А-6, Коксаки А-16 и др.).

Материалы и методы исследования

В лаборатории Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению ЭВИ (ДВРНИМ Центр), расположенного на базе ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, в 2017 году исследованы 810 проб материала от больных ЭВИ и контактных лиц, поступивших из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» субъектов ДФО и СФО.

РНК энтеровирусов выявляли методом ОТ-ПЦР с использованием тест-системы «Ампли-Сенс® Enterovirus-FL» (Центральный НИИ эпидемиологии, Москва). Для амплификации участка VP1 генома энтеровирусов применяли двухраундовое термоциклирование со следующими парами праймеров: 222 (5'-CICCGIGGIGGIAYRWACAT-3') и 224 (5'-GCIATGYTIGGIACICAYRT-3') для первого раунда, AN88 (5'-TACTGGACCACCTGGNGGNAYRWACAT-3') и AN89 (5'-CCAGCACTGACAGCAGYN-GARAYNGG-3') – для второго раунда [6].

Полученные продукты ПЦР определяли методом электрофореза в агарозном геле, очистку от которого проводили с помощью набора для элюции ДНК из агарозного геля производства ООО «Био-Силика» (Новосибирск), согласно рекомендациям производителя.

Нуклеотидные последовательности были получены с помощью автоматического генетического анализатора Applied Biosystems 3500 с использованием набора реагентов BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Kit и праймеров AN 232 (5'-CCAGCACTGACAGCA-3') и AN 233 (5'-TACTGGACCACCTGG-3').

Реконструкцию филогенетических взаимоотношений осуществляли с использованием методов байесовского моделирования, которые позволяют проводить датирование эволюционных событий с достоверностью 95,0% [7]. Статистическую обработку данных выполняли при помощи программного обеспечения BEAST v.1.8.4, где автоматически рассчитывается байесовский достоверительный интервал (БДИ) [4]. Были использованы: модель SRD06, Constant size model и uncorrelated relaxed clock. Запуск был сделан для 25 млн. генераций. В Tracer v1.6 было оценено качество постановки (ESS>200). Все запуски были сделаны в двух повторах. Деревья были аннотированы в TreeAnnotator v.1.8.4, первые 10% были отброшены при построении Maximum Clade Credibility (MCC) деревьев. Для визуализации использовалась FigTree v1.4.3.

Результаты и обсуждение

Для молекулярно-генетического типирования энтеровирусов в лабораторию Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций в 2017 году

биологический материал от больных ЭВИ и контактных поступал из 15 курируемых территорий ДФО и СФО. Всего в 2017 году получено 366 нуклеотидных последовательностей неполиомиелитных энтеровирусов 32 серотипов (табл. 1).

Таблица 1.

Вирусы, идентифицированные у пациентов в 2017 г.

	Тип ЭВ	Субъект РФ															Вс го
		Рес- пуб- лика Саха (Я)	При- мор- ский край	Хаба- ровский край	Амур- ская область	ЕАО	Саха- линская область	Мага- гадан- дан- ская об- ласть	Камчат- ский край	ЧАО	Иркут- ская область	Забай- каль- ский край	Краснояр- ский край	Республи- ка Бурятия	Рес- пуб- лика Ал- тай	Рес- публи- ка Хака- сия	
1	CA1					1			1								2
2	CA2			1			1		1			1	3		1	1	9
3	CA4	1		1													2
4	CA5							1									1
5	CA6	3	2	10	5	1	2		10	6	9	4	17		7		76
6	CA8			1		21											22
7	CA9		1	1								13			3	1	19
8	CA10	4	7	47		9	11	1					1	2	8		90
9	CA16	2	5	3							1		5				16
10	CA19		1								1						2
11	CA21			1													1
12	CA22		1														1
13	CB2		2														2
14	CB3				1			2			2						5
15	CB4		1	1				4			1	3	1	1			12
16	CB5		2	1								1					4
17	E3	1	3										3				7
18	E6			2													2
19	E7										1						1
20	E9			1			2		1			1	1				6
21	E11											5					5
22	E12											4					4
23	E13			2													2
24	E18										1		5	1		2	9
25	E19	5									1						6
26	E20			1													1
27	E25			1													1
28	E30	6		2		6			9		1		7				31
29	E33											1					1
30	э/в71C 1		10	4			1	1				3	3				22
31	э/в71C 4		1	1										1			3
32	э/в104										1						1
Всего		22	36	81	6	38	17	9	22	6	19	23	59	7	19	4	366

При этом, отмечено преобладание в циркуляции энтеровирусов вида А – 67,9% (рис. 1), [3].

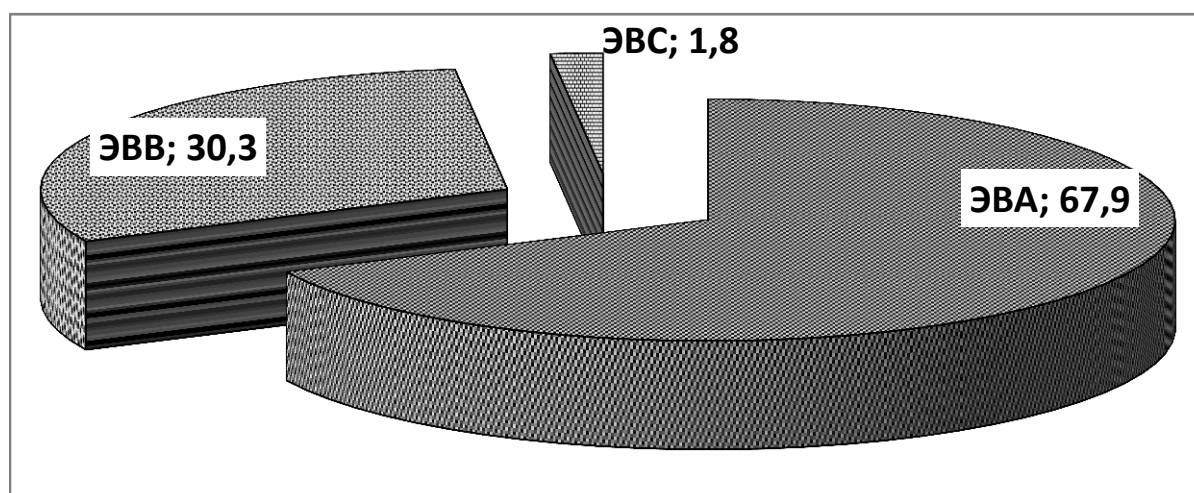


Рис.1. Удельный вес неполиомиелитных энтеровирусов различных видов, циркулировавших в 2017 году в ДФО и СФО

В результате молекулярно-биологического исследования установлено, что сезонный подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в регионах был вызван разными типами энтеровирусов, среди которых энтеровирус **Коксаки А-10** преобладал в Хабаровском крае, Сахалинской области и Республике Алтай, кроме того, был выделен из клинического материала от больных ЭВИ, проживающих в Приморском крае, Еврейской автономной области (ЕАО), Республиках Бурятия и Саха (Якутия), (рис. 2).

При построении филогенетического дерева установлено, что в последние годы в охваченных наблюдением субъектах ДФО циркулировали две различные генетические линии энтеровируса (ЭВ) Коксаки А-10 (А и В). В состав линии А вошли ЭВ, выделенные в Республике Саха (Якутия), Приморском крае в 2014 г., в Хабаровском крае в 2016 г., а также в других регионах России в 2009-2013 гг. и Европы в 2003-2010 гг. Кроме того, данный генетический вариант вызвал групповую заболеваемость ЭВИ в городе Амурске Хабаровского края в 2016 г. Расхождение признаков между дальневосточными и другими российскими штаммами ЭВ, вероятнее всего, произошло в 2011 г. (доверительный интервал = 2009-2012). В 2017 циркуляция штаммов Коксаки А-10 линии А не выявлена.

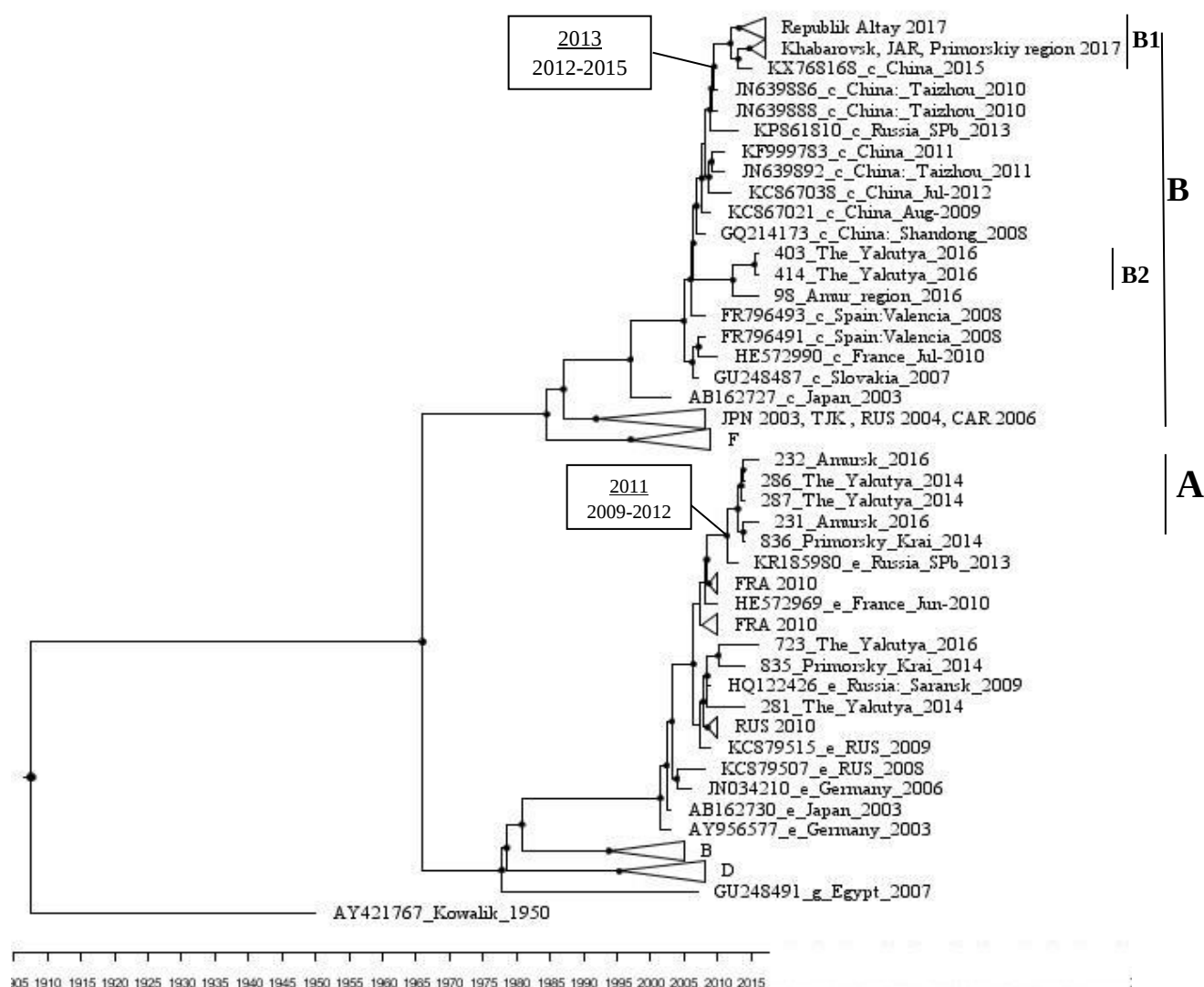


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (321 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А-10, с использованием алгоритма Markov chain Monte Carlo, представленного в версии Beast v 1.8.1. Кружочками отмечены узлы апостериорной вероятности выше 0,95

Генетическая линия В представлена вирусами Коксаки А-10, также выявленными в ДФО в 2016-2017 годах и в СФО в 2017 году. Однако данные штаммы внутри линии В разделились на два кластера. Первый кластер составили дальневосточные и сибирские штаммы, циркулировавшие в Хабаровском, Приморском краях, Республике Алтай, Магаданской области и ЕАО в 2017 г., а также в Китае в 2015 г. Ближайший вероятный предок для ЭВ первого кластера существовал в 2013 г. (доверительный интервал = 2012-2015). Во второй кластер линии В вошли только дальневосточные штаммы из Республики Саха (Якутия) и Амурской области, циркулировавшие в 2016 году. Следует отметить, что во втором кластере генетической линии В энтеровирусов Коксаки А-10, выявленных в субъектах ДФО и СФО 2017 году, не обнаружено.

Энтеровирус **Коксаки А-6** в 2017 году вызвал групповую заболеваемость в Иркутской области и Красноярском крае, а также был обнаружен в клиническом материале от больных, проживающих в Камчатском крае, Амурской области, в единичных случаях выявлен у больных из Хабаровского края, Еврейской автономной и Сахалинской областей (рис. 3). Филогенетический анализ показал принадлежность всех типированных нами штаммов Коксаки А-6 к генотипу D, при этом на филограмме они сформировали 3 группы, имеющие разное происхождение [2].

В первую группу вошли штаммы Коксаки А-6, выделенные в 2017 году от больных ЭВИ Красноярского края и Иркутской области, прибывших из-за рубежа (Турция, Тунис и Вьетнам), а также от пациентов Хабаровского края. При этом, 3 красноярских штамма вошли в две разные подгруппы, одна из которых представлена двумя штаммами из г. Красноярска и хабаровским штаммом 2017 года с общим возможным предшественником, циркулировавшим в Китае в 2014–2015 гг., вторая подгруппа

включает один красноярский штамм и штаммы, циркулировавшие в 2014 году на территории стран Южной Азии (Вьетнама и Таиланда) [1].

Вторую группу составили штаммы Коксаки А-6 из Республики Алтай и Красноярского края, в том числе выделенные от больных, прибывших из Турции. Возможными предшественниками для этой группы являются штаммы, циркулировавшие в западной части Российской Федерации и в странах Европы в 2013-2014 гг.

Штаммы Коксаки А-6 из Забайкальского края и Амурской области 2017 года, Иркутской области 2016–2017 гг. сформировали третью группу с возможным предшественником, циркулировавшим в Таиланде в 2014 году.



Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (321 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А-6, с использованием алгоритма Markov chain Monte Carlo, представленного в версии Beast v 1.8.1. Кружочками отмечены узлы апостериорной вероятности выше 0,95

Энтеровирус Коксаки А-9 был выявлен в 2017 году в клиническом материале от больных из очага групповой заболеваемости в Муниципальном оздоровительном учреждении «Сокол» (МАОУ «Сокол») Красноярского края. При филогенетическом анализе полученных штаммов Коксаки А-9 установлено их 100% сходство друг с другом, что свидетельствует об общем источнике инфекции для заболевших лиц из данного эпидемического очага. На филограмме нуклеотидные последовательности Коксаки А-9 составили единую группу, для которой в качестве возможных ближайших предшественников установлены штаммы, циркулировавшие в Китае в 2012 и 2013 годах (рис. 4). Не исключено, что вирус Коксаки А-9 был завезен на территорию Красноярского края либо из Китая, либо из других регионов России, и отсутствие достаточной иммунной прослойки к данному серотипу среди населения привело к вспышечной (групповой) заболеваемости.

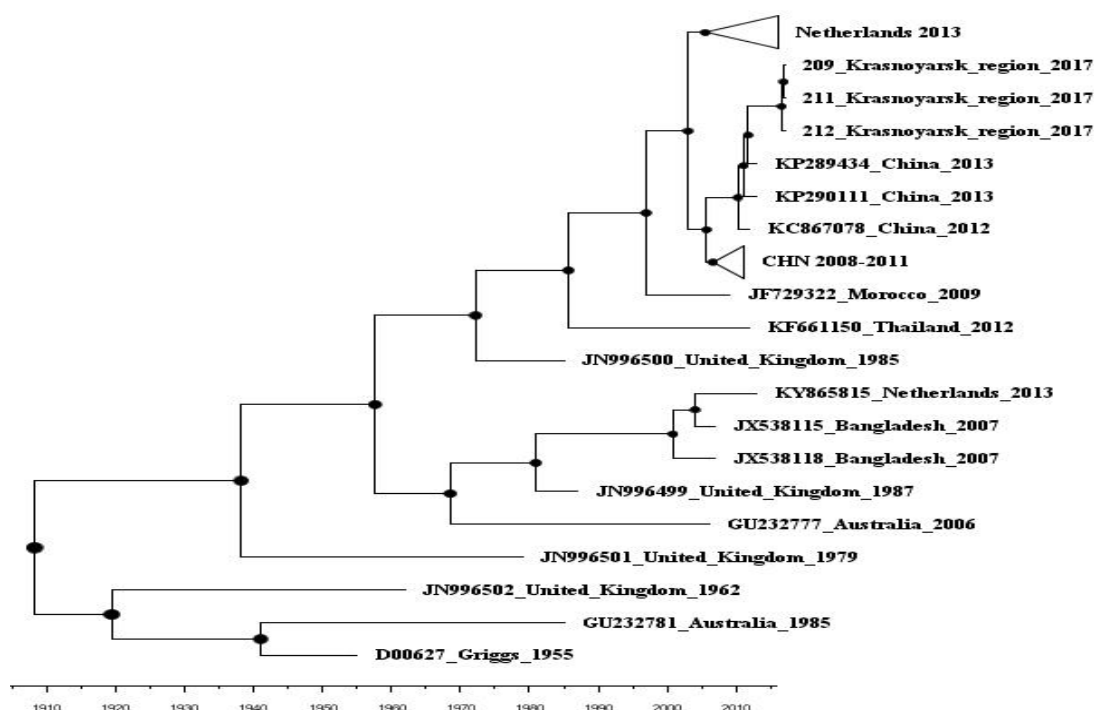


Рис. 4. Филогенетическое дерево, построенное на основе анализа частичной (310 н.о.) нуклеотидной последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А-9, с использованием алгоритма Markov chain Monte Carlo, представленного в версии Beast v 1.8.1. Кружочками отмечены узлы апостериорной вероятности выше 0,95

Энтеровирус **ЕСНО-18** был получен при молекулярно-генетическом исследовании материала от больных ЭВИ из вспышечного очага в МБДОУ «Березовский детский сад № 2» Красноярского края. Ранее в крае энтеровирус ЕСНО-18 не циркулировал. По данным GenBank, этот серотип оказался на 97% сходным с энтеровирусом ЕСНО-18, циркулировавшим в Китае в 2015 году, что указывает на возможную эпидемиологическую связь случаев заболеваний в Красноярском крае и Китайской Народной Республике.

Заключение

Таким образом, молекулярно-биологическим методом исследования установлено, что на территории ДФО и СФО в 2017 году циркулировало 32 типа энтеровирусов, из них наиболее часто заболеваемость ЭВИ вызывали Коксаки А-10, Коксаки А-6 и Коксаки А-9. При этом, вирусы Коксаки А-6 и Коксаки А-9 в свою очередь явились причиной возникновения вспышечных очагов ЭВИ в детских организованных коллективах в Иркутской области и Красноярском крае.

Кроме того, при проведении эволюционного анализа полученных нуклеотидных последовательностей Коксаки А-10 и А-6 выявлено генетическое разнообразие циркулирующих вариантов этих вирусов. Так, в ДФО и СФО обнаружены 2 линии Коксаки А-10 и 3 группы Коксаки А-6, относящиеся к генотипу D. Вероятнее всего, данные вирусы были завезены на территории федеральных округов из стран Юго-Восточной Азии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости непрерывного молекулярно-эпидемиологического мониторинга за энтеровирусами на курируемых территориях.

С целью углубленного изучения особенностей наиболее актуальных штаммов энтеровирусов, а также выявления их генетических вариантов необходимо продолжить изучение циркуляции возбудителей ЭВИ среди населения и в объектах внешней среды с применением молекулярно-генетических методов исследования и филогенетического анализа.

Для установления предполагаемых источников ЭВИ, особенно при подозрении на завозной случай, необходимо сопоставлять результаты филогенетического анализа полученных штаммов энтеровирусов с данными, полученными в ходе эпидемиологического анализа заболеваемости ЭВИ.

Пристальное внимание при проведении этиологической диагностики необходимо уделять случаям групповой заболеваемости в детских организованных коллективах, а также спорадическим случаям ЭВИ, зарегистрированным у лиц, прибывших из зарубежных поездок.

Соблюдение данных рекомендаций позволит более точно проанализировать эпидемиологическую ситуацию по ЭВИ в определенном субъекте ДФО или СФО, а в случае необходимости – провести своевременную коррекцию профилактических и противоэпидемических мероприятий по

предотвращению завоза и дальнейшего распространения эпидемически значимых вариантов энтеровирусов.

Список цитируемой литературы

1. Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Сапега Е.Ю. Энтеровирусная инфекция: обзор ситуации в мире на современном этапе в условиях активизации миграционных процессов // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – № 4(301). – С. 55–60.
2. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Котова В.О. и др. Молекулярно-биологические особенности циркуляции энтеровирусов в Дальневосточном федеральном округе Российской Федерации В 2014-2015 годах // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2016. – №30. – С. 38–44.
3. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е. Особенности эпидемиологической ситуации по энтеровирусной инфекции в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах в 2017 году // Информационный бюллетень. – 2018. – Том 5. – С. 18–23. Электронный ресурс: <http://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2018/byulleten-evi-2017-n5-may-18-1.pdf>
4. Drummond A.J., Rambaut A. BEAST: Bayesian evolutionary analysis by sampling trees // BMC Evol Biol – 2007. – Vol. 7. – P. 214.
5. Lukashev A.N., Drexler J.F., Kotova V.O. et al. Novel serotypes 105 and 116 are members of distinct subgroups of human enterovirus C. The Journal of General Virology – 2012. – Vol. 93 (11). – P. 2357-62.
6. Nix W.A, Oberste M.S, Pallansch M.A. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. // J. Clin. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – № 8. – P. 2698-704.
7. Shapiro B, Rambaut A, Drummond A.J. Choosing appropriate substitution models for the phylogenetic analysis of protein-coding sequences. // Mol Biol Evol. – 2006. – Vol. 23(1). – P. 7–9.

Сведения об авторах:

Ответственный автор: Сапега Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций тел.8(4212)46-18-52 E-mail: adm@nniiem.ru