

УДК: [616.98:578.835.1Enterovirus+57.065](571.6)"2013"

МЕТОДЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ РАССЛЕДОВАНИЯХ СЛУЧАЕВ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕРРИТОРИЯХ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПОДТОПЛЕНИЮ В 2013 ГОДУ

Е.Ю.Сапега², О.Е.Троценко², О.П.Курганова⁴, В.А.Отт³,
Н.В. Коршунова⁸, Т.В.Корита², В.О.Котова², В.А.Янович⁵, Ю.А.Гарбуз⁶,
П.В.Копылов⁷, Л.В.Бутакова², Т.А.Зайцева³, А.А.Перепелица⁴,
Т.Н.Каравянская³, Е.Н.Присяжнюк⁶, Е.М.Голубева³, В.И. Резник⁶,
Е.С.Мироненко⁵, Л.А.Балахонцева², А.П.Бондаренко²,
А.Н.Лукашев⁹, С.В.Балахонов¹⁰, А.К.Носков¹⁰, С.А.Косилко¹⁰,
Н.А. Новикова¹¹, Л.Н.Голицына¹¹, М.Е.Игнатьева¹²,
А.А.Рубцова¹³, Б.Б.Дарижапов¹⁴, Г.Г.Онищенко¹

¹Российская Академия Наук,

²ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора,

³Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю,

⁴Управление Роспотребнадзора по Амурской области,

⁵Управление Роспотребнадзора по Еврейской автономной области,

⁶ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае»,

⁷ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Еврейской автономной области»,

⁸Амурская государственная медицинская академия,

⁹ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова» РАМН,

¹⁰ФБУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора,

¹¹ФБУН «Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора,

¹²Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия),

¹³Управление Роспотребнадзора по Магаданской области,

¹⁴Управление Роспотребнадзора по Сахалинской области

Чрезвычайная ситуация, вызванная массивным подтоплением территорий Хабаровского края, Амурской и Еврейской автономной областей, потребовала более широкого использования молекулярно-генетических методов типирования и изучения происхождения энтеровирусов, вызвавших значительный подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2013 году. Филогенетическому анализу подвергнуты наиболее часто выявляемые в 2013 году энтеровирусы Коксаки В-5, Коксаки А-6, А-9, А-10, А-16, ЕСНО-6. Степень генетического родства и возможность установления эпидемиологической связи проанализированы и для энтеровируса 71 типа, способного к активному эпидемическому распространению. Проведенные исследования позволили предположить различное происхождение энтеровирусов, в том числе «завозной» характер распространения возбудителей, преимущественно из стран Азиатско-Тихоокеанского региона.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация, энтеровирусная инфекция, штаммы энтеровирусов, секвенирование, филогенетический анализ

Methods of genotyping and phylogenetic analysis of epidemiological investigations of enter-

ovirus infection on the territory of the Far Eastern Federal District of the Russian Federation, that were exposed to flood in 2013

E. Yu. Sapega², O. E. Trotsenko², O. P. Kurganova⁴, V. A. Ott³,
N. V. Korshunova⁸, T. V. Korita², V. O. Kotova², V. A. Yanovich⁵, Yu. A. Garbuz⁶,
P. V. Kopilov⁷, L. V. Butakova², T. A. Zaitseva³, A. A. Perepelitsa⁴,
T. N. Karavyanskaya³, E. N. Prisyazhnyuk⁶, E. M. Golubeva³, V. I. Reznik⁶,
E. S. Mironenko⁵, L. A. Balahontseva², A. P. Bondarenko²,
A. N. Lukashev⁹, S. V. Balakhonov¹⁰, A. K. Noskov¹⁰, S. A. Kosilko¹⁰,
N. A. Novikova¹¹, L. N. Golitsina¹¹, M. E. Ignat'eva¹²,
A. A. Rubtsova¹³, B. B. Darizhapov¹⁴, G. G. Onishchenko¹

¹Russian Academy of Sciences,

²Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance,

³Administration of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance of Khabarovsk Region,

⁴Administration of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance of Amur Oblast,

⁵Administration of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance of Jewish Autonomous Region,

⁶Khabarovsk Region Hygiene and Epidemiology Center,

⁷Jewish Autonomous Region Hygiene and Epidemiology Center,

⁸Amur State Medical Academy,

⁹Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of RAMS,

¹⁰Irkutsk antiplague research institute of Siberia and Far East of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance,

¹¹Blokhina Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod,

¹²Administration of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance of Republic of Sakha (Yakutia),

¹³Administration of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance of Magadan Oblast,

¹⁴Administration of Federal service on customer's rights protection and human well-being surveillance of Sakhalin Oblast

Flood emergency on the territory of Khabarovsk region, Amur Region and Jewish Autonomous Region necessitated wider application of molecular-genetic methods of typing and evaluation of origin of enteroviruses. The most commonly detected enteroviruses in 2013, such as Coxsackie B-5, A-6, A-9, A-16 and ECHO-6 were subjected to phylogenetic analysis. The level of genetic similarity and possibility of epidemiological relationship were analyzed for Enterovirus 71. Performed studies indicate different origin of enteroviruses including importation of viruses, most likely from countries of Asia-Pacific Region.

Key words: emergency, enterovirus infection, sequencing, phylogenetic analysis.

Введение

Для ряда территорий Дальневосточного федерального округа (ДФО) Российской Федерации 2013 год ознаменовался беспрецедентным подтоплением, вызванным, в основном, затяжными и интенсивными осадками, приведшими к выходу речной воды за пределы её русла. Наибольшему бедствию подверглись регионы, расположенные в бассейне реки Амур и её притоков – Амурская область, Еврейская автономная область и Хабаровский край. Частичное подтопление территорий произошло также и в других субъектах ДФО – в Приморском крае, республике Саха (Якутия) и Магаданской области.

Чрезвычайная гидрологическая обстановка поставила под угрозу санитарно-эпидемиологическое благополучие проживающего в зоне бедствия населения и потребовала принятия срочных предупредительных мер санитарно-гигиенического и противоэпидемического характера. В числе первоочередных задач оказалась своевременная и достоверная лабораторная диагностика как эндемичных инфекционных заболеваний, так и инфекций «завозного» характера. При этом, особого внимания заслуживала энтеровирусная инфекция (ЭВИ), поскольку еще до наступления паводковой ситуации эпидемический процесс ЭВИ значительно активизировался в Хабаровском крае и Амурской области. Своевременная диагностика ЭВИ и типирование энтеровирусов были особенно необходимы для выявления источника заражения, его лечения и устранения опасности дальнейшего распространения инфекции.

Риск дальнейшего осложнения эпидемической ситуации, связанной с наступлением паводка,

потребовал выбора оптимальных методов индикации и идентификации энтеровирусов (ЭВ), т.е. более широкого использования молекулярно-генетических технологий при расследовании случаев ЭВИ на пострадавших территориях ДФО. В последние годы возможности молекулярной эпидемиологии энтеровирусных инфекций значительно расширились. Так, анализ нуклеотидной последовательности части генома энтеровирусов (прямое секвенирование) позволяет идентифицировать возбудителя инфекции, выявлять типовое и субтипное разнообразие различных штаммов ЭВ, проводить мониторинг географического распространения вариантов ЭВ, а филогенетический анализ – определять степень генетического родства и возможной эпидемиологической связи штаммов ЭВ при эпидемических вспышках, обусловленных, в том числе, чрезвычайными ситуациями, или при сезонных подъемах заболеваемости энтеровирусной инфекцией, наблюдаемых ежегодно в отдельно взятом регионе.

Цель исследования

Изучить филогенетическое происхождение штаммов энтеровирусов, циркулирующих на подвергшихся подтоплению территориях ДФО и ответственных за существенный подъем заболеваемости ЭВИ в 2013 году.

Материалы и методы

При проведении исследований по молекулярно-генетическому изучению штаммов энтеровирусов использовались возможности Дальневосточного регионального центра эпидемиологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами, расположенного на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» (методы типирования энтеровирусов на культуре тканей, ПЦР-диагностика ЭВ), Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (ПЦР-диагностика, секвенирование, филогенетический анализ), и в случае с выявлением штаммов энтеровируса 71 типа – возможности Приволжского референс-центра по надзору за энтеровирусной инфекцией Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (секвенирование и филогенетический анализ). Консультирование по вопросам оптимального выбора методик секвенирования и филогенетического анализа штаммов ЭВ осуществлялось специалистами Национального центра по лабораторной диагностике полиомиелита Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН.

Анализу подвергнуты результаты исследований фекалий, отобранных у 206 человек с клиническими проявлениями энтеровирусной инфекции и взятые для секвенирования. В данном исследовании использован клинический материал, поступавший из республики Саха (Якутия), Хабаровского края, Амурской, Еврейской автономной, Магаданской и Сахалинской областей.

Выделение РНК неполомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) осуществляли с помощью коммерческого набора «Рибо-Преп» «Амплисенс» (производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора). Реакция обратной транскрипции проводилась с использованием набора Reverta-L «Амплисенс» (производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Амплификацию и секвенирование участков VP1-кодирующего региона генома НПЭВ проводили с помощью нескольких наборов праймеров, рекомендуемых M.S. Oberste и соавторами [5]. Для типового определения штаммов проводилось секвенирование участка генома VP1 на автоматическом ДНК-анализаторе «Applied Biosystems 3500 Avant» (Amersham Biosciences).

Поиск прототипных штаммов в базе данных GenBank осуществлялся с помощью онлайн-программы BLAST. Компьютерный анализ последовательностей осуществлялся с помощью программы MEGA, версии 6 [7]. Генетические расстояния между последовательностями определяли на основании модели нуклеотидных замен Tamura-Nei [6]. Реконструкция филогенетических древ проводилась с помощью алгоритма neighbor-joining.

Нуклеотидные последовательности части генома VP1 были депонированы в базу данных GenBank для 16 штаммов вируса Коксаки А-9 под номерами KJ735396, KJ735397, KJ735398, KJ735399, KJ735400, KJ735401, KJ735402, KJ735403, KJ735404, KJ735405, KJ735406, KJ735407, KJ735408, KJ735409, KJ735410, KJ735411; а также для двух штаммов энтеровируса 71 типа – под номерами KF975670, KF975671.

Результаты и обсуждение

В отличие от других территорий ДФО, до 2012 года включительно для Хабаровского края ежегодные сезонные подъемы заболеваемости ЭВИ являлись закономерными [2]. В 2013 году существенный подъем заболеваемости этой инфекцией был отмечен не только в Хабаровском крае, но и в Амурской области. Оба этих субъекта, а также Еврейская автономная область (ЕАО) попали в зону крупномасштабного затопления. Во всех трех субъектах в 2013 г. произошла вторая волна подъема заболеваемости ЭВИ, совпавшая по времени с началом чрезвычайной ситуации. При этом в Хабаровском крае и Амурской области были зарегистрированы очаги групповой заболеваемости в организованных детских коллективах и пунктах временного проживания пострадавшего от наводнения насе-

ления [1, 3, 4]. По итогам 2013 года общая заболеваемость ЭВИ составила в Хабаровском крае 102,6, в Амурской области – 21,1, в ЕАО – 34,9 случаев на 100 тысяч населения.

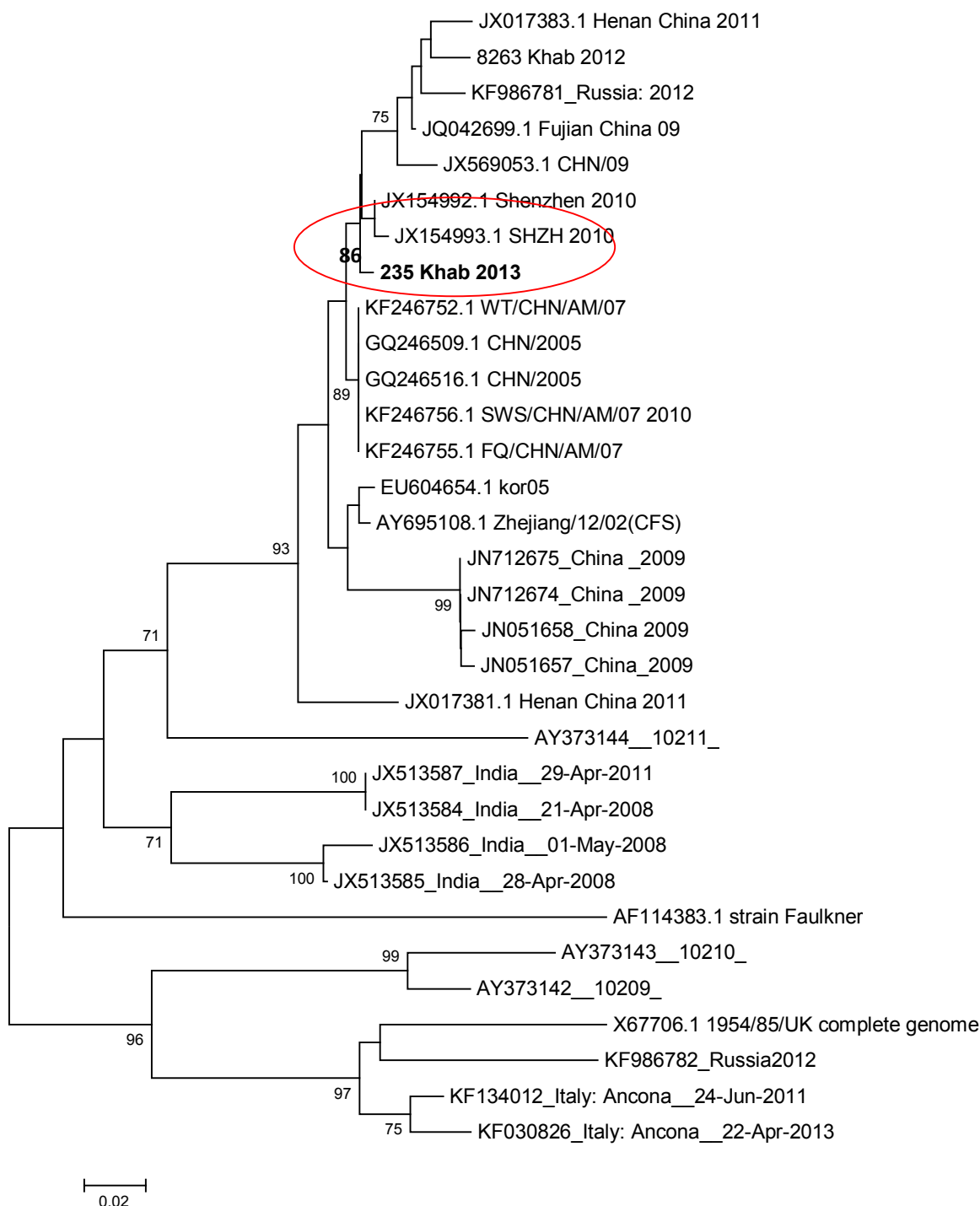


Рис.1. Дендрограмма, построенная на основе сравнения нуклеотидных последовательностей штаммов вирусов Коксаки В-5, выделенных в Хабаровском крае в 2013 году, и нуклеотидных последовательностей, размещенных в GenBank.

Примечание: цифры в узлах древа – процент псевдореплик, поддерживающих данную топологию. Внизу слева – шкала генетического расстояния.

Вирусологическими и молекулярно-генетическими методами было установлено, что подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2013 году был вызван разными серотипами энтеровирусов. Так в Хабаровском крае идентифицировано 15 серотипов энтеровирусов (Коксаки А-4, 5, 6, 7,

10, 16, Коксаки В-1, 2, 5, ЕСНО-6, 9, 13, 14, 15, 30), в Амурской области – 4 серотипа (ЕСНО-6, Коксаки А-4, 6 и Коксаки В-5), в ЕАО – 15 генотипов, однако спектр их несколько отличался от хабаровских (Коксаки А-2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 16, 17, Коксаки В-2, ЕСНО- 6, 13, 18, 29 и энтеровирус 71 типа). Молекулярно –эпидемиологический анализ проведен для наиболее часто встречаемых в ДФО в 2013 году энтеровирусов типов Коксаки В-5, Коксаки А-6, А-9, А-10, А-16 и ЕСНО-6, а также для энтеровируса 71 типа, как наиболее значимого в этиологии эпидемии ЭВИ в Китайской Народной Республике, непосредственно граничащей с субъектами ДФО РФ, попавшими в зону интенсивного подтопления.

Наибольший процент выделения вируса Коксаки В-5 из материала от больных ЭВИ пришелся на Хабаровский край, в пределах которого данный тип ЭВ циркулирует практически ежегодно. Молекулярно-генетическое исследование ЭВ Коксаки В-5 показало высокую (95,0-96,0%) степень его генетического сходства со штаммами, выделенными в Китае в 2009-2010 годах (рис. 1).

В филогенетический анализ были включены вирусы Коксаки А-9, выделенные в 2013 году в ЕАО, Магаданской, Сахалинской областях и республике Саха (Якутия). Штаммы Коксаки А-9 из ЕАО имели высокую степень сходства между собой и со штаммами, полученными из Сахалинской области, которая не подвергалась затоплению (рис. 2).

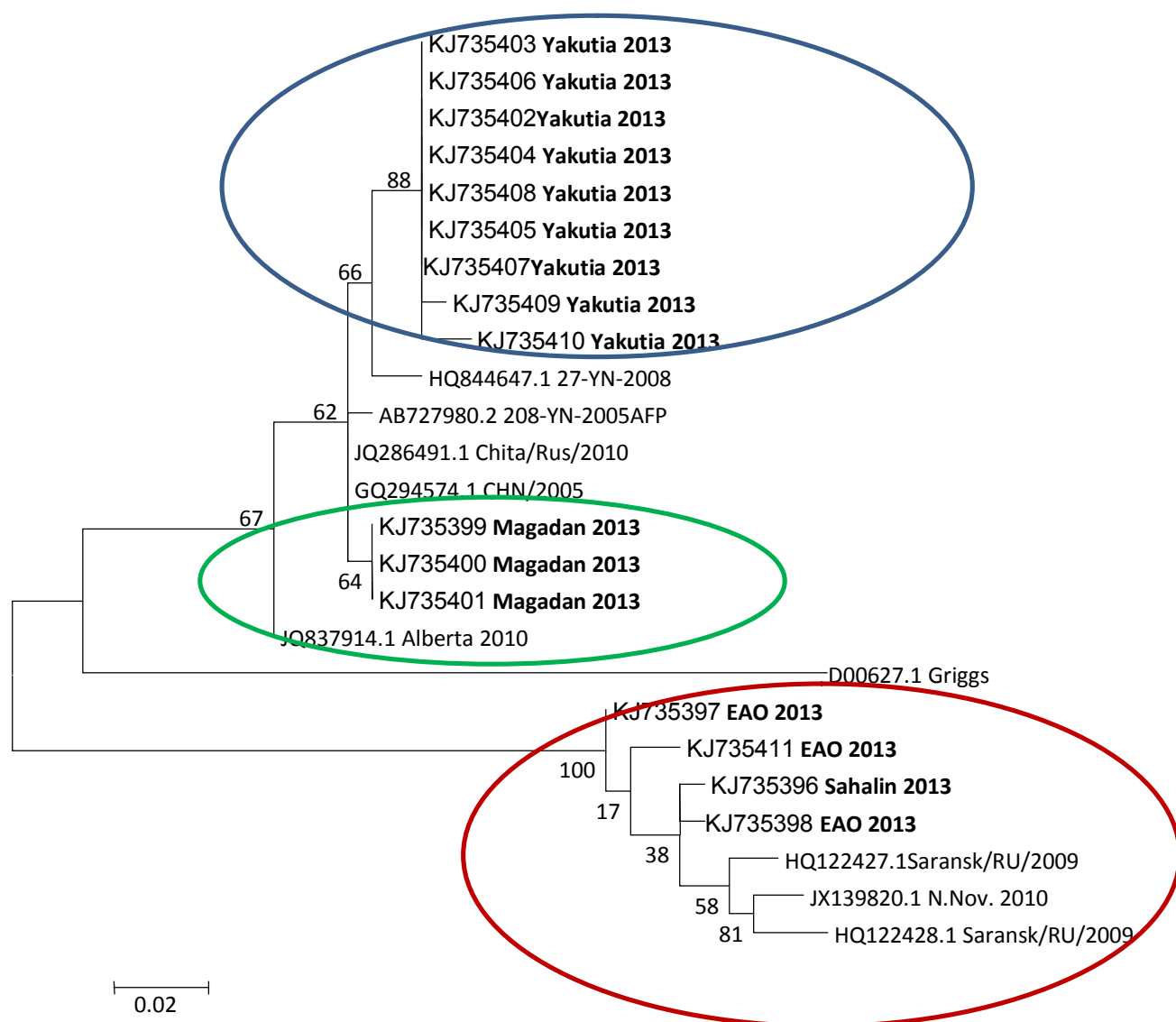


Рис. 2. Филогенетические взаимоотношения штамма Коксаки А-9, выделенного в Магаданской, Еврейской Автономной и Сахалинской областях, а также в республике Саха (Якутия).
Цифры в узлах древа – процент псевдореплик, поддерживающих данную топологию. Внизу слева – шкала генетического расстояния.

Вместе они сформировали единую группу, сходную со штаммами, изолированными в евро-

пейской части Российской Федерации (в г. Нижнем Новгороде в 2009 г. и в г. Саранске республики Мордовия в 2011 г.).

Напротив, вирусы Коксаки А-9, выделенные в Магаданской области и республике Саха (Якутия), принадлежали к другой, более крупной эволюционной линии и сформировали единый кластер с вирусами, выделенными в последние 10-11 лет в странах Европы и Азии. При этом в пределах данного кластера дальневосточные изоляты образовали два различных субкластера (рис.2).

Первый субкластер составили магаданские штаммы вируса Коксаки А-9, возможными предшественниками которых были штаммы, выделенные в Китае в 2005 году и нами в Забайкалье в 2010 (проиндексированы в GenBank под №IQ837914.1).

Штаммы энтеровируса Коксаки А-9 из Якутии сформировали второй обособленный субкластер, возможными предшественниками которых оказались вирусы, выделенные в Китае в 2008 году.

Таким образом, по результатам филогенетического анализа можно сделать вывод о том, что на территории российского Дальнего Востока в 2013 году циркулировало три разных, эпидемиологически не связанных между собой варианта вирусов Коксаки А-9, два из которых также выявлялись в последнее время на территории других стран, т.е. имели возможное трансграничное происхождение.

Вероятность трансграничного переноса ЭВ подтверждают также молекулярно-эпидемиологические исследования и филогенетический анализ штаммов одного из широко циркулировавших в 2013 г. на подтопленных территориях энтеровирусов - вируса Коксаки А-6 (рис. 3).

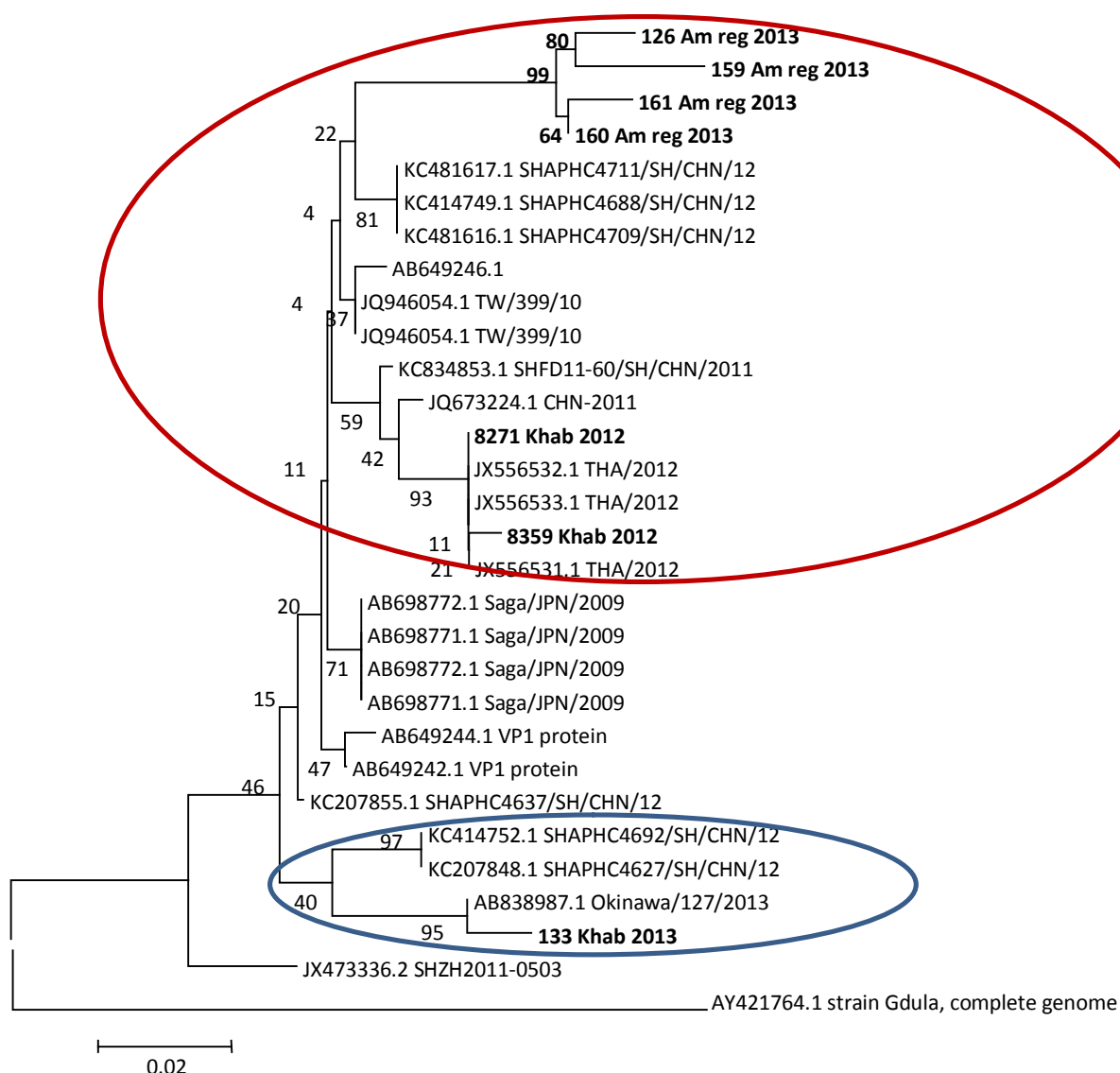


Рис. 3. Дендрограмма, построенная на основе сравнения нуклеотидных последовательностей штаммов вирусов Коксаки А-6, выделенных в Амурской области и Хабаровском крае в 2013 году, и нуклеотидных последовательностей, размещенных в GenBank.

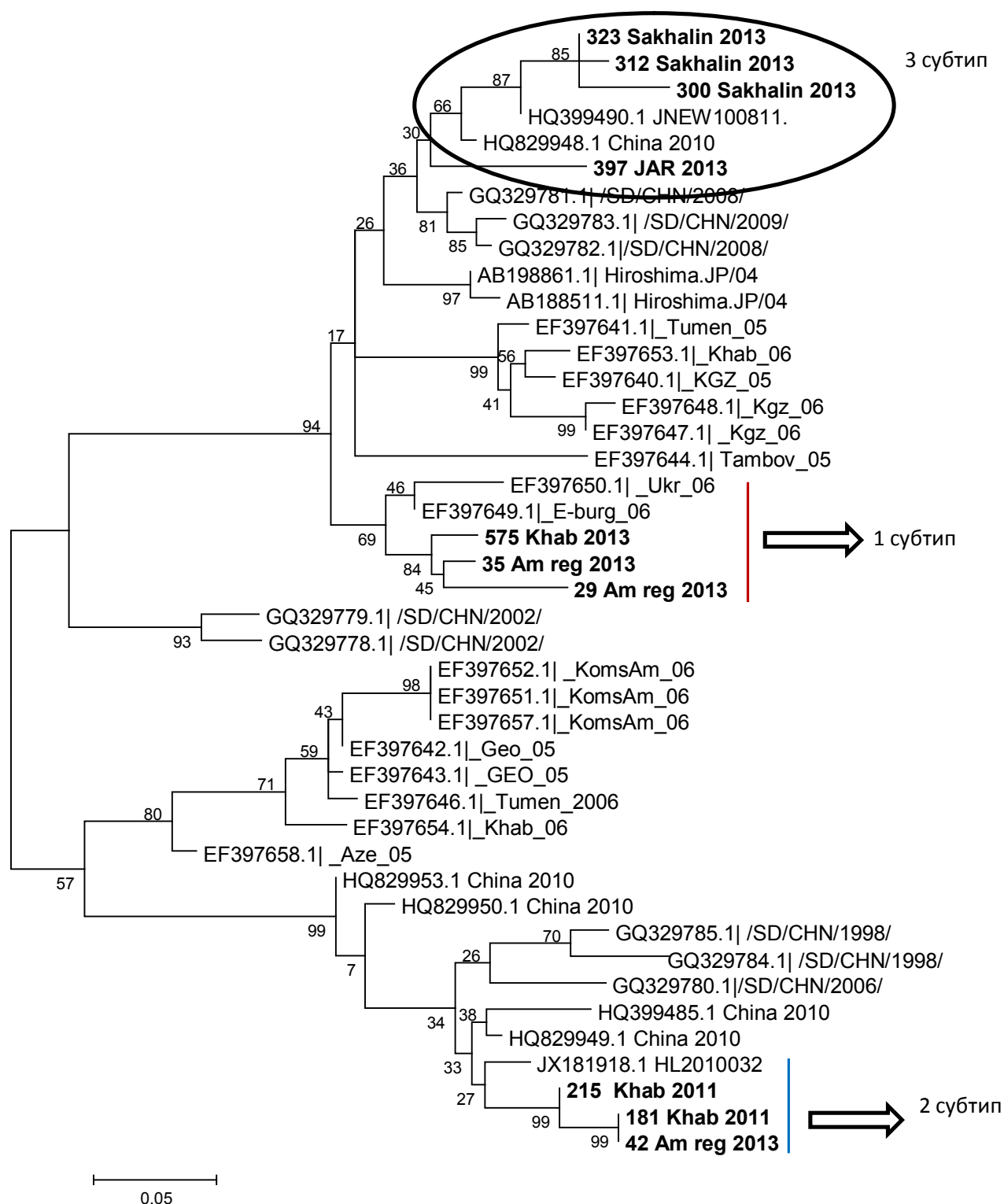


Рис. 4. Дендрограмма, построенная на основе сравнения нуклеотидных последовательностей штаммов вирусов ЕСНО-6, выделенных в Хабаровском крае, Амурской, Сахалинской и Еврейской автономной областях, и нуклеотидных последовательностей, размещенных в GenBank.

Вирусы Коксаки А-6, выделенные на территории Хабаровского края и Амурской области в

2013 году образовали два генетических варианта. К первому варианту относились вирусы, выделенные во время вспышки ЭВИ в городе Райчихинск Амурской области в 2013 г. Они сформировали единую группу, эволюционно близкими к ним оказались штаммы, изолированные в китайской провинции Шанхай и в Таиланде в 2012 году. На возможность завоза ЭВИ из Таиланда в город Райчихинск указали и эпидемиологические данные. Так, родители одного из заболевших в Райчихинске детей накануне его заболевания прибыли из Таиланда, где была зарегистрирована крупная вспышка ЭВИ, вызванная вирусом Коксаки А-6, имеющим высокую степень гомологии с райчихинскими штаммами [8]. Следовательно, генетическое родство сравниваемых штаммов в сочетании с данными эпидемиологического расследования позволили предположить участие прибывшего из Таиланда источника в инфицировании в очаге групповой заболеваемости энтеровирусной инфекцией.

Второй генетический вариант представлен вирусом Коксаки А-6, выделенным в Хабаровском крае от больного с герпетической ангиной, и вирусом, изолированным в Японии в июне 2013 г. от ребенка, больного экзантемной формой ЭВИ. Вероятными предшественниками хабаровского и японского штаммов Коксаки А-6 2013 г. были энтеровирусы, выделенные в КНР в 2011-2012 гг., что указывает на возможную эпидемиологическую связь заболеваемости ЭВИ, вызванной вирусом Коксаки А-6, в Хабаровском крае, Японии и КНР.

Также были исследованы вирусы ЕСНО-6, циркулировавшие в четырех регионах ДФО в 2013 году. Было выделено три генетических варианта ЕСНО-6, два из которых определены в материале, отобранном от больных во время вспышки ЭВИ в поселке Усть-Уркима Амурской области [3], что указывает на существование не менее двух разных источников заражения (рис. 4). На филограмме первый вариант ЕСНО-6 представлен штаммами, выделенными в пос. Усть-Уркима Амурской области и в Хабаровском крае в 2013 г., которые сформировали монофилетическую группу, наиболее сходную с изолятами из Екатеринбурга 2006 г.

Второй вариант ЕСНО-6 сформирован как штаммами из пос. Усть-Уркима 2013 г., так и хабаровскими вирусами, выделенными в 2011 году, возможными предшественниками которых были вирусы ЕСНО-6, циркулировавшие на территории Китая в 2010 году (рис. 4).

Следовательно, проникновение в Амурскую область вирусов ЕСНО-6, ответственных за вспышечную заболеваемость ЭВИ в пос. Усть-Уркима в 2013 г., вероятнее всего произошло как из КНР, так и с других территорий РФ. Выявление в исследуемых образцах фекалий различных субгено-типов ЕСНО-6 свидетельствует о формировании данной вспышечной заболеваемости за счет разных источников и об отсутствии эпидемиологической связи между ними.

К третьему варианту ЕСНО-6 относились вирусы, циркулировавшие в 2013 году на территориях ЕАО и Сахалинской области, которые оказались эволюционно близкими штаммам, выделенным в Китае в 2010-2011 годах.

В филогенетический анализ были также включены нуклеотидные последовательности (в области региона VP1) вирусов Коксаки А-16 и Коксаки А-10. При этом выявлены 92%-ная степень родства изолированных в Хабаровском крае в 2013 г. штаммов вируса Коксаки А-16 с китайскими штаммами 2009, 2010, 2012 гг., а для Коксаки А-10 – 91%-ное сходство с российскими штаммами (Йошкар-Ола, 2010 г.), испанскими (2008 г.) и французскими (2011 г.) штаммами.

Особое внимание было уделено штаммам энтеровируса 71 типа, выделенным в ЕАО в пробах 3-х детей с малыми формами ЭВИ в период наводнения в августе 2013 г., поскольку этот серотип характеризуется высокой нейровирулентностью. Филогенетический анализ данных штаммов, проведенный совместно с Нижегородским референс-центром по изучению энтеровирусов, показал, что биро-биджанские энтеровирусы 71 типа относились к подтипу С4а, имели 100%-ную гомологию между собой и 97%-ную гомологию с китайскими штаммами 2010-2011 гг., что подтверждает возможность распространения энтеровируса 71 типа из КНР в дальневосточные регионы России.

Таким образом, секвенирование и последующий филогенетический анализ, основанный на сравнении вирусных геномов, позволяют установить не только гено- или субгено-тип, но и генетическое сходство или различие между вариантами энтеровирусов. Изучение молекулярно-генетических характеристик штаммов ЭВ, циркулирующих во время вспышечной заболеваемости, в том числе в период наводнения, даёт ценную дополнительную информацию для доказательства или опровержения эпидемиологической связи случаев ЭВИ на основе определения их эволюционных взаимоотношений.

Исследования, проведенные в 2013 г. в ряде регионов ДФО РФ, достоверно значимых причин роста заболеваемости ЭВИ, обусловленного наводнением, не выявили, что является прогностически благоприятным признаком. Распространение заболеваемости произошло как за счет циркуляции энтеровирусов российского происхождения, так и «завозных» штаммов, при этом «завозной» характер вспышечной заболеваемости был обусловлен преимущественно тесными миграционными связями со странами Азиатско-Тихоокеанского региона.

Однако, ввиду перенесенного стресса и возникшей в связи с этим высокой восприимчивости населения к инфекциям, в 2014 году не исключено возникновение вспышечной заболеваемости ЭВИ

и за счёт стабильно циркулирующих в регионах штаммов энтеровирусов среди пострадавших от наводнения лиц.

Литература

1. Сапега Е.Ю., Янович В.А., Троценко О.Е., Онищенко Г.Г., Корита Т.В., Никулина О.Н., Копылов П.В., Мироненко Е.С., Бутакова Л.В., Балахонов С.В., Носков А.К., Севостьянова А.Н., Новикова Н.А., Голицына Л.Н. Эпидемиологические особенности энтеровирусной инфекции в условиях паводка на территории Еврейской автономной области // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – Выпуск 1. – С. 71-74.
2. Троценко О.Е., Т.Н.Каравянская, Отт В.А., Онищенко Г.Г., Резник В.И., Сапега Е.Ю., Корита Т.В., Гарбуз Ю.А., Зайцева Т.А., Присяжнюк Е.Н., Лукашев А.Н., Чистяк В.М., Голубева Е.М., Котова В.О., Лебедева Л.А., Балахонцева Л.А., Бутакова Л.В. Многолетний анализ проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае и основные факторы, определяющие ухудшение эпидемиологической ситуации в условиях наводнения // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – Выпуск 1. – С.75-78.
3. Троценко О.Е., Онищенко Г.Г., Курганова О.П., Сапега Е.Ю., Перепелица А.А., Корита Т.В., Котова В.О., Бутакова Л.В., Балахонов С.В., Косилко С.А. Ретроспективный анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Амурской области и особенности эпидемического процесса в период крупномасштабного наводнения // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – Выпуск 1. – С. 79-82.
4. Троценко О.Е., Отт В.А., Онищенко Г.Г., Каравянская Т.Н., Гарбуз Ю.А., Сапега Е.Ю., Зайцева Т.А., Присяжнюк Е.Н., Резник В.И., Корита Т.В., Лебедева Л.А., Голубева Е.М., Котова В.О., Бутакова Л.В., Балахонцева Л.А., Атаманчук И.Л., Балахонов С.В., Носков А.К., Севостьянова А.В. Эпидемиологическая характеристика энтеровирусной инфекции в Хабаровском крае в условиях чрезвычайной гидрологической ситуации // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – Выпуск 1. – С. 83-86.
5. Oberste M. S. Maher K, Kilpatrick DR, Pallansch MA. Molecular evolution of the human enteroviruses: correlation of serotype with VP1 sequence and application to Picornavirus classification // J. Virol. - 1999. - Vol. 73. - № 3. - P. 1941–1948.
6. Tamura K. Nei M. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees // Mol. Biol. Evol. - 1993. - Vol. 10. - P. 512–526.
7. Tamura K., Stecher G., Peterson D., Filipski A., Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. // Molecular Biology and Evolution. - 2013. – Vol. 30. – P. 2725-2729.
8. Puepa J., Chieochansin T., Linsuwanon P. et al. Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Thailand, 2012 // J. Emerging Infect. Disease. – 2013. – Vol. 19 (7). – P. 641-643.

Ответственный автор

*Сапега Елена Юрьевна – к.м.н., руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций.
Тел.: (4212) 46-18-52; E-mail: evi.khv@mail.ru.*