

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 616.24-008.4:578.835.1:578.56

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-4-444-452>

Поступила в редакцию 09.04.2021

Received 09.04.2021

Н. В. Поклонская¹, Т. В. Амвросьева¹, Ю. А. Шилова¹, Е. П. Кишкурно²

¹Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Республика Беларусь,

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Республика Беларусь

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЭНТЕРОВИРУСОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕСПИРАТОРНЫМИ ФОРМАМИ ИНФЕКЦИИ

Аннотация. Генетическая вариабельность энтеровирусов (ЭВ) лежит в основе многообразия клинических форм вызываемых ими заболеваний. Целью настоящего исследования было установление генетического разнообразия ЭВ, вызвавших острую респираторную инфекцию (ОРИ) в 2016–2019 гг. Биологический материал получен от 203 пациентов с различными формами ОРИ. Детекцию ЭВ осуществляли в ОТ-ПЦР с последующим секвенированием гена основного капсидного белка и филогенетической реконструкцией. РНК ЭВ обнаружена в 34,4 % образцов, чаще всего у детей 1–6 лет (53,1–54,8 %). Вирусы Коксаки В встречались у пациентов с респираторной энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) достоверно чаще, чем другие ЭВ, доминирующими серотипами были Коксаки В4, В5. Несмотря на значительное генетическое многообразие ЭВ, идентифицированных у пациентов с ОРИ (три генетические линии Коксаки В5, два генотипа Коксаки В2, один генотип Коксаки В3, три геноварианта Коксаки В4, один геновариант Коксаки В1), их связь с формированием именно респираторной формы ЭВИ не доказана.

Высокий уровень генетической изменчивости ЭВ диктует необходимость регулярного молекулярно-эпидемиологического мониторинга возбудителей для своевременной идентификации новых генетических вариантов и оценки их эпидемического потенциала.

Ключевые слова: энтеровирус, острая респираторная инфекция, молекулярная эпидемиология, генетическое разнообразие, молекулярное типирование

Для цитирования: Генетическое разнообразие энтеровирусов у пациентов с респираторными формами инфекции / Н. В. Поклонская [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 444–452. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-4-444-452>

Natalia V. Paklonskaya¹, Tamara V. Amvrosieva¹, Yuliya A. Shilova¹, Elena P. Kishkurno²

¹Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

GENETIC DIVERSITY OF ENTEROVIRUSES IN PATIENTS WITH RESPIRATORY INFECTION

Abstract. Enterovirus genetic variability underlies the variety of clinical forms of diseases they cause. The aim of the presented study was to establish the genetic diversity of enteroviruses (EVs) that caused acute respiratory infection (ARI) in 2016–2019. Biological samples were obtained from 203 patients with various forms of ARI, EV detection was carried out by RT-PCR, followed by sequencing of the main capsid protein gene and phylogenetic reconstruction. EV RNA was detected in 34.4 % of samples, most often in children aged 1–6 years (53.1–54.8 %). Coxsackieviruses B were found in patients with respiratory enterovirus infection (EVI) significantly more often than other EVs, the dominant serotypes were Coxsackievirus B4, B5. Despite the significant genetic diversity of EVs identified in patients with ARI (three genetic lines of Coxsackievirus B5, two genotypes of Coxsackievirus B2, one genotype of Coxsackievirus B3, three genovariant Coxsackievirus B4, one genovariant Coxsackievirus B1), there is no evidence of their connection with the formation of the respiratory form of EVI.

The high level of genetic variability of EVs requires regular molecular-epidemiological surveillance for the identification of emerging genetic variants and assessment of their epidemic potential.

Keywords: enterovirus, acute respiratory infection, molecular epidemiology, genetic diversity, molecular typing

For citation: Paklonskaya N. V., Amvrosieva T. V., Shilova Yu. A., Kishkurno E. P. Genetic diversity of enteroviruses in patients with respiratory infection. *Vestsi Natsyyanal'най akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2021, vol. 66, no. 4, pp. 444–452 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2021-66-4-444-452>

Введение. Энтеровирусы (род *Enterovirus*, сем. *Picornaviridae*) объединяют более 100 различных серотипов вирусов, патогенных для человека [1]. Они способны использовать большое количество различных рецепторов для проникновения в клетку, что лежит в основе их тропности к широкому кругу органов и тканей и, соответственно, способности вызывать различные клини-

ческие формы инфекции – от гастроэнтерита до миокардита. Несмотря на то что местом первичной репликации энтеровирусов (ЭВ), как правило, считается кишечник, респираторные формы энтеровирусной инфекции (ЭВИ) распространены достаточно широко. Энтеровирусный везикулярный фарингит является одной из основных клинических форм заболевания, хотя другие респираторные проявления ЭВИ также хорошо известны [2].

В условиях появления нового коронавируса SARS-CoV-2 и вызванной им пандемии особую значимость приобретает дифференциальная этиологическая диагностика респираторных инфекций, а также оценка вклада различных вирусов в их формирование и вероятности появления сочетанных форм различных респираторных вирусных заболеваний.

Лабораторный контроль за ЭВИ, включающий молекулярное типирование циркулирующих ЭВ и соответствующие молекулярно-эпидемиологические исследования, проводятся в Беларуси уже более 10 лет. Накоплено значительное количество информации о молекулярных характеристиках энтеровирусных возбудителей, сформирована база данных, содержащая нуклеотидные последовательности доминирующих серотипов. Вместе с тем в настоящее время недостаточно полно изучен вопрос о генотипическом пейзаже ЭВ как этиологических агентов респираторных форм инфекции, которые вносят существенный вклад в формирование энтеровирусной заболеваемости в целом по стране.

Цель настоящей работы – изучение генетического разнообразия циркулирующих на территории Республики Беларусь энтеровирусов, вызвавших респираторную инфекцию в 2016–2019 гг.

Материалы и методы исследования. В исследования включены образцы биологического материала (мазки из носа и зева, пробы сыворотки крови и фекалий) пациентов с различными формами острой респираторной инфекции (ОРИ), в отношении которых проводилась дифференциальная диагностика, направленная на обнаружение ЭВ. Всего исследован 251 образец, в том числе в 2016 г. – 58 проб, в 2017 г. – 90, в 2018 г. – 48, в 2019 г. – 60 проб. Биологический материал был получен от 203 пациентов с внебольничной пневмонией, острым бронхитом, везикулярным фарингитом и тонзиллитом, ОРИ неуточненными, в том числе с диарейным синдромом, экзантемой, «малой болезнью», синуситом.

Диагностику ЭВИ проводили методом ОТ-ПЦР с детекцией результатов реакции в режиме реального времени с использованием наборов «Тест-система для выявления энтеровирусов методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов реакции «ЭВ-ПЦР». РНК из проб выделяли с помощью набора «НК-экстра» (все производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Республика Беларусь).

Определение нуклеотидной последовательности полного гена *VPI* или его фрагмента осуществляли с несколькими комплектами праймеров в условиях, описанных ранее [3]. Секвенирование ДНК проводили методом терминации цепи с последующим анализом на ДНК-анализаторе SEQ8000.

Компьютерный анализ последовательностей (множественное выравнивание, определение эволюционных расстояний, филогенетическую реконструкцию и определение достоверности ее топологии) выполняли с помощью программного продукта MEGA (Molecular evolutionary genetics analysis) версии 7.0 [4].

Результаты и их обсуждение. В исследованиях методом ОТ-ПЦР РНК ЭВ была выявлена в 34,4 % образцов биологического материала, полученного от пациентов с респираторными инфекциями. Среди обследованных большинство (178 из 203 человек) составляли дети. Распределение пациентов по возрастным группам и доля ЭВ-положительных в каждой из них представлены на рис. 1.

Максимальная доля пациентов, у которых диагностирована ОРИ энтеровирусной этиологии, была зарегистрирована в группах детей 1–3 и 4–6 лет (54,8 и 53,1 % соответственно). В старших возрастных группах ЭВ-этиология заболевания регистрировалась существенно реже.

Частота выявления ЭВ в биологическом материале пациентов с ОРИ в разные годы колебалась в пределах 20,7–38,0 % (рис. 2). Максимальной она была в 2017 и 2019 гг. (36,7 и 38 % соответственно), тогда как в 2016 и 2018 гг. этот показатель составил 20,7 и 29,2 % соответственно.

Существуют многочисленные литературные данные, свидетельствующие о том, что клинические формы ЭВИ связаны с определенными серотипами ЭВ. С 2016 по 2019 г. на территории

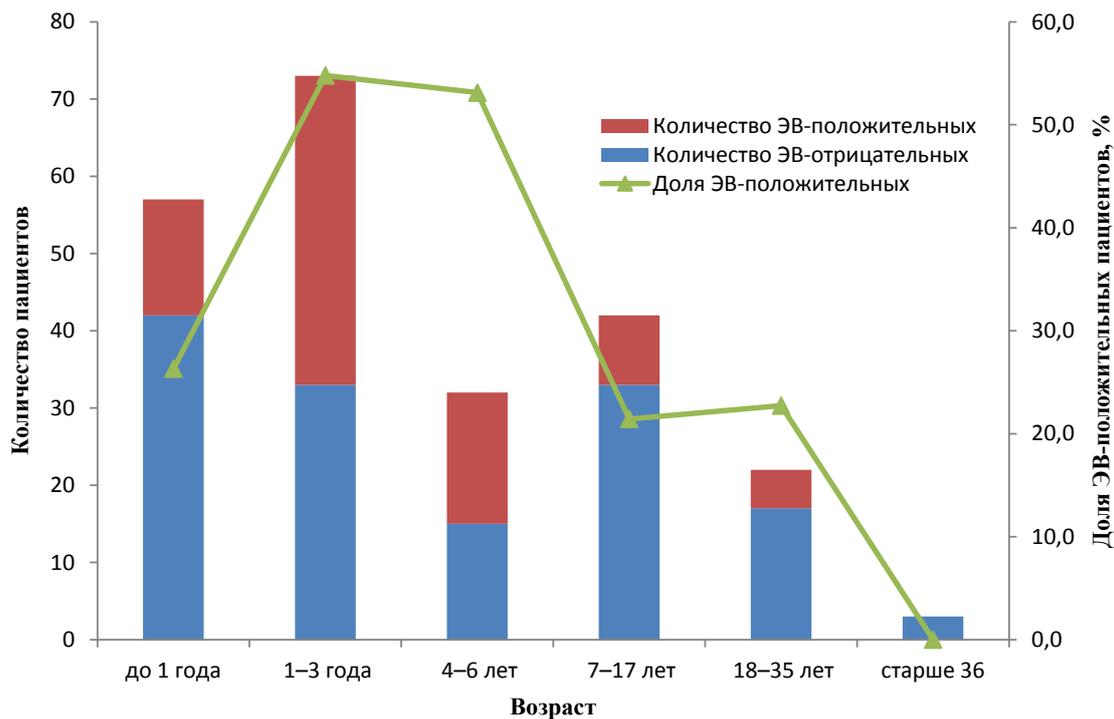


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам и доля ЭВ-положительных в каждой группе
 Fig. 1. Distribution of patients by age group and the proportion of EV-positive in each group

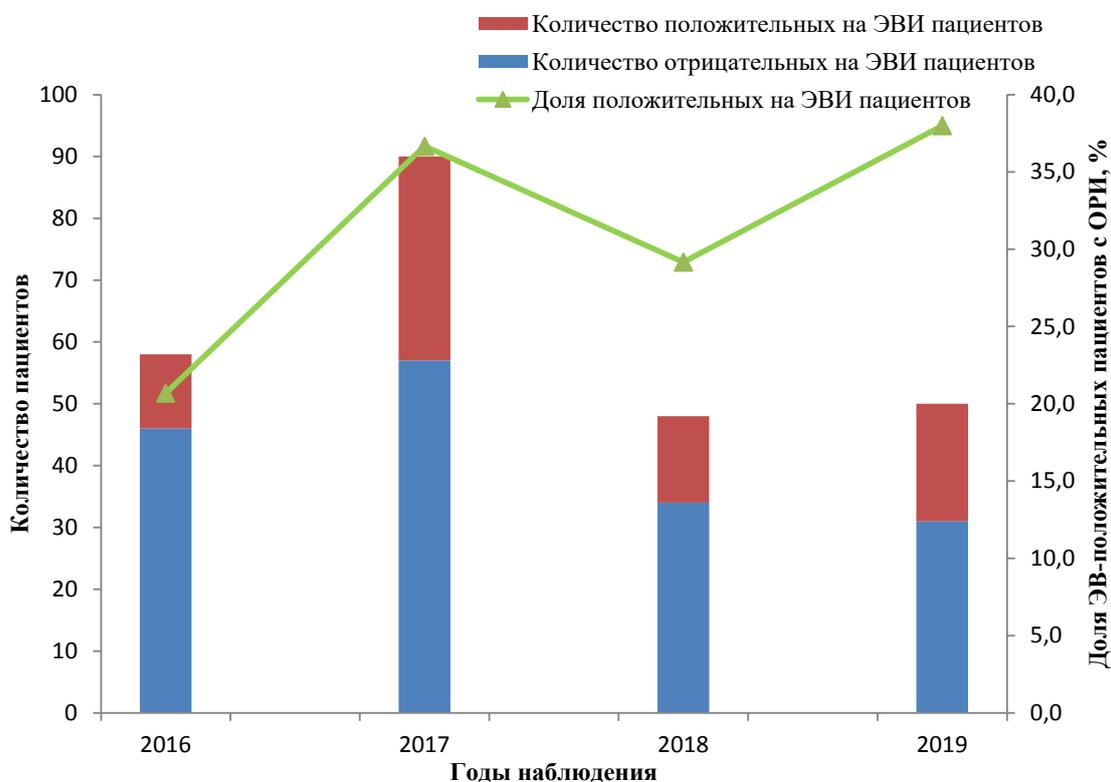


Рис. 2. Количество и доля положительных в отношении ЭВ проб биологического материала пациентов с ОРИ в разные годы наблюдения

Fig. 2. The number and proportion of biological samples from EV-positive ARI patients in different years of observation

Беларусі всего было типировано 262 ЭВ. У пациентов с респираторными формами ЭВИ идентифицировано 59 ЭВ, принадлежащих к 14 различным серотипам: Коксаки А2, 5, 6, Коксаки В1–В5, ЕСНО 3, 6, 13, 15, 21, 25, 30 (рис. 3). Максимальная доля идентифицированных ЭВ принадлежала серотипам Коксаки В1–В5 – 71,43 % (95 % ДИ: 49,75–99,34 %), вирусы ЕСНО составляли 20,41 % (95 % ДИ: 9,79–37,53 %), вирусы Коксаки А – 10,2 % (95 % ДИ: 6,89–13,61 %). Как следует из этих данных, вирусы Коксаки В встречались у пациентов с респираторными ЭВИ достоверно чаще, чем другие ЭВ. Для подтверждения гипотезы о том, что серотипы Коксаки В1–В5 чаще связаны с развитием респираторных ЭВИ, полученные результаты сравнили с частотой выявления различных групп ЭВ у пациентов с неврологическими ЭВИ в тот же период времени (2016–2019 гг.). Полученные результаты показали, что у пациентов с неврологическими формами ЭВИ вирусы Коксаки В1–В5 составили 25 % (95 % ДИ: 12,92–43,67 %) от всех идентифицированных, а вирусы ЕСНО – 75 % (95 % ДИ 52,53–100 %).

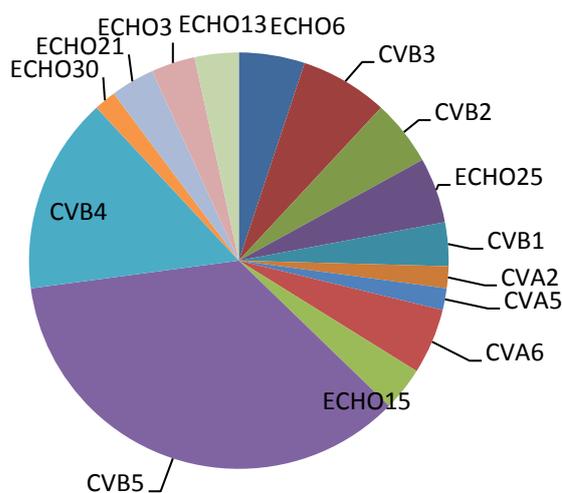


Рис. 3. Спектр энтеровирусов, идентифицированных у пациентов с респираторной инфекцией

Fig. 3. Spectrum of enteroviruses identified in patients with respiratory infection

Спектр и частота выявления отдельных серотипов ЭВИ у пациентов с респираторными и неврологическими формами ЭВИ отличались весьма существенно (рис. 4). Максимальные отличия были зарегистрированы по частоте выявления вирусов Коксаки В4 и В5 – они чаще детектировались у пациентов с респираторными ЭВИ (14,0 и 32,0 % соответственно), чем с нейроинфекциями (2,04 и 18,37 % соответственно). У последних же, наоборот, значительно чаще выявлялись ЕСНО 6, 9, 16 и 30.

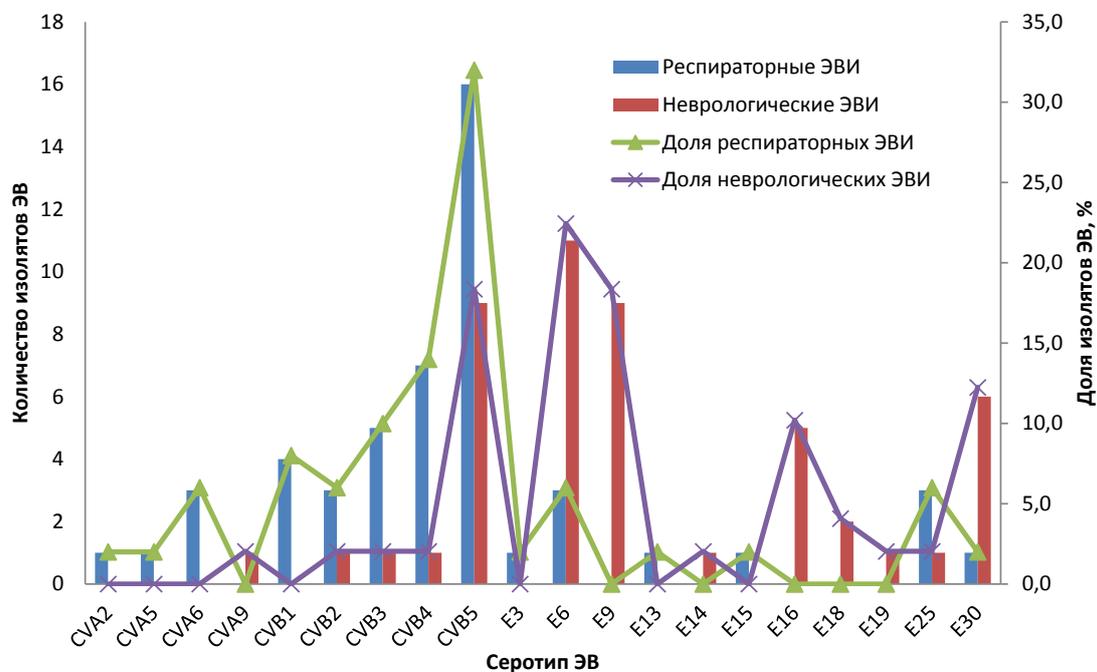


Рис. 4. Спектр и количество различных ЭВ, идентифицированных у пациентов с респираторными и неврологическими формами ЭВИ в 2016–2019 гг.

Fig. 4. The spectrum and number of different EVs identified in patients with respiratory and neurological forms of EVI in 2016–2019

В связи с тем что полученные данные демонстрировали достоверно более частую встречаемость вирусов Коксаки В у пациентов с респираторными формами ЭВИ, в отношении вирусов этой группы был проведен филогенетический анализ. В анализ были включены нуклеотидные последовательности идентифицированных в разные годы в Республике Беларусь 190 ЭВ, принадлежащих серотипам Коксаки В1–В5, 6 прототипных штаммов вирусов Коксаки В1–В5 (для серотипа Коксаки В5 были использованы 2 прототипных штамма разных геногрупп вирусов – Коксаки В5А и Коксаки В5В), 6 серотипов референс-штаммов Коксаки В5 из базы данных GenBank.

Филогенетическую реконструкцию осуществляли методом максимального правдоподобия (ML) с использованием модели эволюции Tamura-Nei 1993 (TN93), статистическую достоверность топологии оценивали методом бутстреппинга (500 псевдореплик). Полученное филогенетическое древо представлено на рис. 5.

Максимальное количество ЭВ, идентифицированных у пациентов с респираторными инфекциями, принадлежало к серотипу Коксаки В5. Данный серотип в целом был доминирующим на территории нашей страны за весь период наблюдения. Для филогенетической реконструкции были использованы нуклеотидные последовательности 148 изолятов, выделенных в Беларуси с 1999 по 2019 г., в том числе 12 изолятов от пациентов с респираторной инфекцией. Согласно ранее полученным нами и другими исследователями данным [5, 6], циркулирующие в настоящее время вирусы Коксаки В5 принадлежат к двум геногруппам – Коксаки В5А и Коксаки В5В, которые имеют два разных прототипных штамма – CVB5 Faulkner 1956 и CVB5 Peterborough 1954 соответственно. Внутри этих геногрупп идентифицированы субгеногруппы, также имеющие глобальное распространение, внутри которых выделяются отдельные генетические линии вируса [6]. Всего за период с 1998 по 2019 г. в Беларуси идентифицировано 11 генетических линий в составе пяти субгеногрупп вируса Коксаки В5 (см. таблицу). Выявленные у пациентов с ОРВИ в 2016–2019 гг. вирусы Коксаки В5 принадлежали к субгеногруппам CVB5-А3 (генетическая линия CVB5-А3f, ранее не идентифицирована в других странах), CVB5-А4 (генетическая линия CVB5-А4с), CVB5-В2 (генетическая линия CVB5-В2g). Изоляты этих же генетических линий были идентифицированы и у пациентов с другими (неврологическими, кишечными) формами ЭВИ.

В отношении вирусов Коксаки В2 и В3 ранее также были проведены исследования, позволяющие идентифицировать отдельные генотипы внутри серотипа вируса, которые характеризуются глобальным распространением [7, 8]. С учетом результатов этих исследований в филогенетическую реконструкцию были включены полученные из базы данных GenBank референсные нуклеотидные последовательности известных генотипов вирусов. По результатам филогенетической реконструкции установлено, что в Беларуси регистрировалась циркуляция следующих генотипов вируса Коксаки В2: CVB2-ГII (2017 г.), CVB2-ГIII (2018 г.) и CVB2-ГVI (2016–2017 гг.). При этом респираторные формы ЭВИ вызывали CVB2-ГIII и CVB2-ГVI. Последний обнаруживался и у пациентов с другими формами ЭВИ, тогда как CVB2-ГIII был идентифицирован только у одного пациента с респираторной ЭВИ, поэтому сделать вывод об участии в развитии других форм не представляется возможным.

Вирусы Коксаки В3, циркуляция которых имела место в Беларуси, принадлежали к трем ранее идентифицированным генотипам – CVB3-Д (2014 г.), CVB3-Е (2015–2017 гг.) и CVB3-Н (2018 г.). Все вирусы, обнаруженные у пациентов с респираторными ЭВИ, принадлежали к генотипу CVB3-Е. К этому же генотипу относились вирусы, идентифицированные в тот же период у пациентов с другими (не респираторными) формами ЭВИ.

Периоды циркуляции различных генетических линий/генотипов вирусов Коксаки В5, В3 и В2 представлены в таблице.

В отношении вирусов Коксаки В4 и В1 глобальные исследования молекулярной эпидемиологии и филодинамики ранее не проводились. Поэтому в филогенетическую реконструкцию нами были включены только нуклеотидные последовательности изолятов, циркулировавших в Беларуси, отдельные генотипы и генетические линии этих серотипов не выделялись, а анализ проводился на основании достоверного группирования на дендрограмме и выделения на этой основе геновариантов вируса.

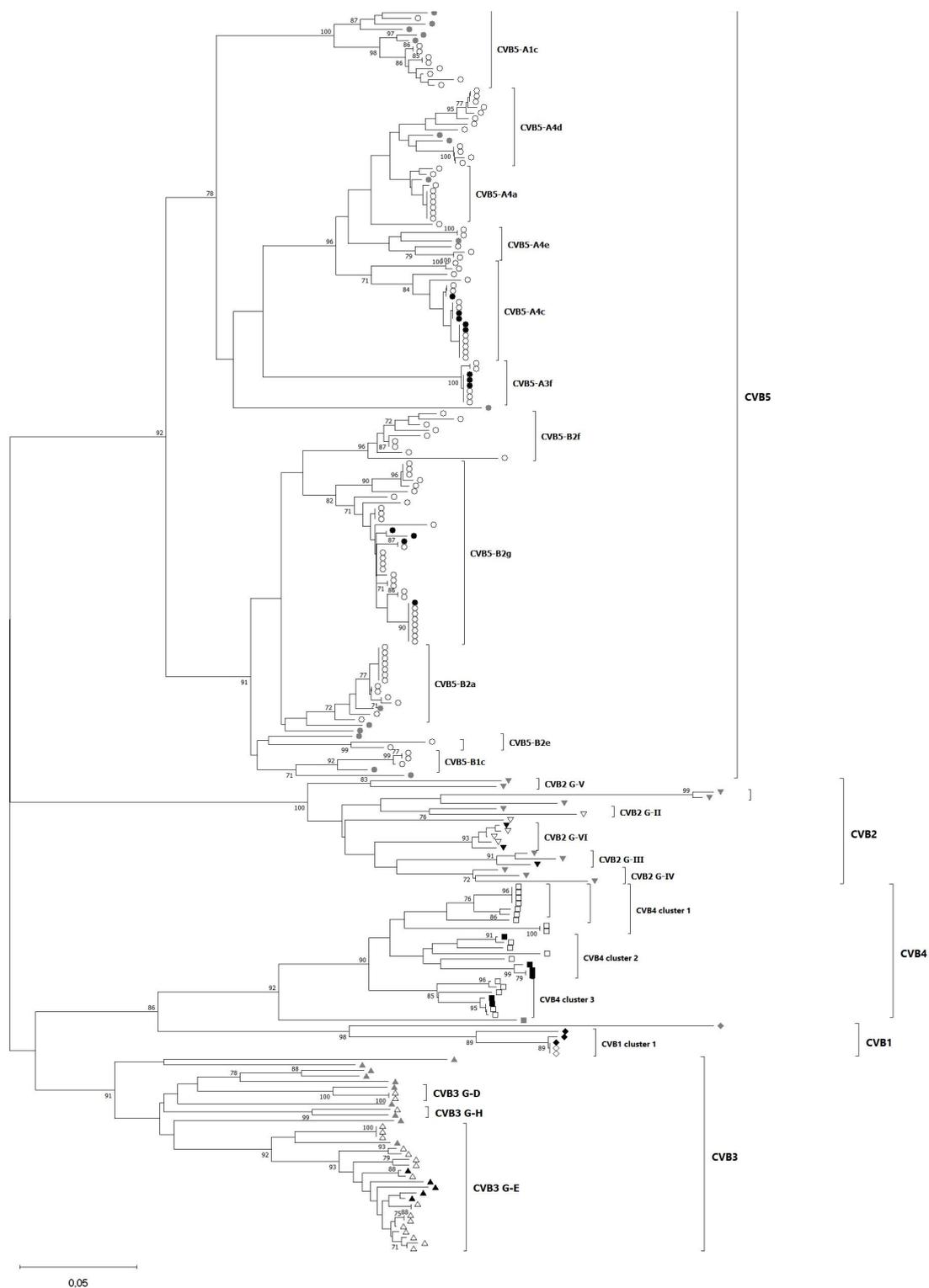


Рис. 5. Филогенетическая реконструкция вирусов Коксаки В1–В5 (♦ – В1, ▼ – В2, ▲ – В3, ■ – В4, ● – В5; фигуры черного цвета – нуклеотидные последовательности изолятов от пациентов с респираторными ЭВИ, белого цвета – с другими (не респираторными) ЭВИ, серого цвета – референсные последовательности из GenBank) обнаруженных у пациентов с респираторными ЭВИ. Цифры в узлах дерева – значения бутстрепинга, слева в углу – шкала эволюционного расстояния (нуклеотидных замен/сайт)

Fig. 5. Phylogenetic reconstruction of Coxsackievirus B1–B5 (♦ – B1, ▼ – B2, ▲ – B3, ■ – B4, ● – B5; black figures – nucleotide sequences of isolates from patients with respiratory EVI, white – with other (non-respiratory) EVI, gray – reference sequences from GenBank) found in patients with respiratory EVI. The numbers in the nodes of the tree are bootstrap values. The scale of evolutionary distance (nucleotide substitutions/site) is on the left in the corner

Характеристика различных генетических линий и генотипов вирусов Коксаки В5, В3 и В2
Characteristics of various genetic lines and genotypes of Coxsackie viruses В5, В3 and В2

Генетическая линия/ генотип	Годы циркуляции вирусов в Беларуси	Респираторные формы ЭВИ	Другие формы ЭВИ
CVB5-A1c	1998, 2006	Нд	+
CVB5-A3f	2017	+	+
CVB5-A4a	2005, 2015–2016	–	+
CVB5-A4c	2012, 2018	+	+
CVB5-A4d	2012–2015	Нд	+
CVB5-A4e	2017–2018	–	+
CVB5-B1c	2003–2004	Нд	+
CVB5-B2a	2006–2007, 2017	–	+
CVB5-B2e	2015–2017	–	+
CVB5-B2f	2012, 2017	–	+
CVB5-B2g	2016–2019	+	+
CVB2-GII	2017	–	+
CVB2-GIII	2018	+	–
CVB2-GVI	2016–2017	+	+
CVB3-D	2014	Нд	+
CVB3-H	2016	–	+
CVB3-E	2014–2017	+	+

Согласно полученным данным, вирусы Коксаки В4 формировали 5 достоверных филогенетических кластеров на дендрограмме, 3 из которых включали вирусы, выделенные от пациентов с респираторными ЭВИ. В состав всех этих кластеров входили также вирусы, выделенные от пациентов с другими формами ЭВИ. Вирусы Коксаки В1 на дендрограмме группировались в составе кластера 1, в который входили вирусы, выявленные у пациентов как с респираторными, так и с другими формами ЭВИ.

Таким образом, по результатам филогенетической реконструкции можно заключить, что респираторные формы ЭВИ не являются фенотипической особенностью, характерной для отдельных геновариантов исследуемых вирусов Коксаки В1–В5. Большинство идентифицированных в Беларуси генотипов и геновариантов ЭВ включали вирусы, выявленные у пациентов как с респираторными, так и с другими формами ЭВИ.

В Республике Беларусь, как и в других странах, где осуществляется молекулярно-эпидемиологический мониторинг ЭВИ, основное внимание, как правило, уделяется идентификации возбудителей неврологических, а также некоторых других, наиболее тяжелых форм инфекции. При этом, как показывает ситуация последних лет, появление новых этиологических агентов респираторных инфекций может представлять беспрецедентную угрозу человечеству в связи с легкостью и быстротой их распространения и малой эффективностью профилактических мер.

В настоящей работе проведен анализ полученных в течение последних 4 лет данных о молекулярных характеристиках ЭВ, которые были идентифицированы у пациентов с респираторными формами ЭВИ. Способность ЭВ вызывать гриппоподобные заболевания, сопровождающиеся симптомами респираторной инфекции, давно известна. Герпангина (энтеровирусный фарингит) является одним из наиболее часто регистрируемых клинических проявлений ЭВИ. Чаще всего ее вызывают вирусы Коксаки А2, А5, А6 [9]. В 2014 г. в США была зарегистрирована вспышка тяжелого респираторного заболевания, вызванного ЭВ D68 [10]. Учитывая высокую генетическую вариабельность ЭВ, способную приводить к появлению новых геновариантов вирусов с измененными биологическими свойствами, изучение роли ЭВ в формировании заболеваемости респираторными инфекциями представляется достаточно актуальным.

Результаты проведенных исследований охватывают молекулярно-эпидемиологические данные с 2016 по 2019 г. За этот период среди взятых у пациентов с ОРВИ проб доля положительных на ЭВ составила 34,4 %. По результатам аналогичных исследований, проведенных в других

странах, ЭВ обнаруживались у 20,4 % детей, реже – у взрослых пациентов с ОРИ [11, 12]. Более высокая доля ЭВ-положительных проб в наших исследованиях может быть обусловлена тем, что большинство биологического материала поступало в летне-осенние месяцы, т. е. в период пика активности циркуляции ЭВ и эпидемиологического спада заболеваемости ОРВИ, вызванными вирусами гриппа, парагриппа, РС-вирусом и другими традиционными возбудителями. Интересно, что максимальная доля ЭВ-положительных проб была получена у детей в возрасте 1–3 лет.

Анализ серотипов ЭВ, которые были идентифицированы у пациентов с респираторными инфекциями, выявил доминирование среди них вирусов Коксаки В (71,43 %), вирусы ЕСНО и Коксаки А детектировались достоверно реже (20,41 и 10,2 % соответственно). Сравнение спектра энтеровирусных возбудителей респираторных и нейроинфекций показало, что вирусы Коксаки В достоверно чаще выявлялись у пациентов с респираторными ЭВИ, тогда как среди пациентов с нейроинфекциями преобладали вирусы ЕСНО. Эти данные согласуются с результатами зарубежных авторов, свидетельствующими о преобладании вирусов Коксаки В у пациентов с респираторными формами ЭВИ [12]. Идентифицированные нами вирусы Коксаки А принадлежали к серотипам Коксаки А2, А5 и А6, которые ассоциируют с развитием везикулярного фарингита (герпангины) [9].

Результаты филогенетического анализа показали отсутствие уникальных генотипов и геновариантов, вызывающих преимущественно респираторные ЭВИ: вирусы, выделенные у пациентов с ОРВИ и другими клиническими формами ЭВИ, группировались в составе одних и тех же кластеров.

Заключение. Результаты исследований свидетельствуют о том, что ЭВ составляют значительную часть возбудителей респираторных инфекций, которая может достигать до 50–60 % у детей дошкольного возраста. В 2016–2019 гг. в Беларуси среди возбудителей респираторных ЭВИ преобладали вирусы Коксаки В (71,43 %), а доминирующим этиологическим агентом был Коксаки В5. Несмотря на чрезвычайное генетическое многообразие ЭВ, идентифицированных у пациентов с ОРИ (три генетические линии Коксаки В5, два генотипа Коксаки В2, один генотип Коксаки В3, три геноварианта Коксаки В4, один геновариант Коксаки В1), убедительные доказательства их связи с формированием именно респираторной формы ЭВИ в нашем исследовании не получены.

Список использованных источников

1. Recommendations for the nomenclature of enteroviruses and rhinoviruses / P. Simmonds [et al.] // *Arch. Virol.* – 2020. – Vol. 165, N 6. – P. 1515. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04558-x>
2. Muehlenbachs, A. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus infection / A. Muehlenbachs, J. Bhatnagar, S. Zaki // *J. Pathol.* – 2015. – Vol. 235, N 2. – P. 217–228. <https://doi.org/10.1002/path.4438>
3. Молекулярная эпидемиология энтеровирусов, вызывающих тяжелые неврологические формы инфекции / Н. В. Поклонская [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук.* – 2017. – № 3. – С. 29–36.
4. Kumar, S. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets / S. Kumar, G. Stecher, K. Tamura // *Mol. Biol. Evol.* – 2016. – Vol. 33, N 7. – P. 1870–1874. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw054>
5. Генетическое разнообразие эпидемически значимых возбудителей энтеровирусной инфекции / Н. В. Поклонская [и др.] // *Мол. медицина.* – 2011. – № 3. – С. 45–53.
6. Phylogenetic patterns of human coxsackievirus B5 arise from population dynamics between two genogroups and reveal evolutionary factors of molecular adaptation and transmission / C. Henquell [et al.] // *J. Virol.* – 2013. – Vol. 87, N 22. – P. 12249–12259. <https://doi.org/10.1128/jvi.02075-13>
7. Phylodynamic reconstruction of the spatiotemporal transmission and demographic history of coxsackievirus B2 / H. W. Huang [et al.] // *BMC Bioinformatics.* – 2015. – Vol. 16, N 1. – Art. 302. <https://doi.org/10.1186/s12859-015-0738-2>
8. Two coxsackievirus B3 outbreaks associated with hand, foot, and mouth disease in China and the evolutionary history worldwide / Z. Han [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, N 1. – Art. 466. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4107-z>
9. Pallansch, M. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses / M. Pallansch, R. Roos // *Fields Virology* / eds. D. M. Knipe, P. M. Howley. – 5th ed. – Philadelphia, 2007. – P. 839–893.
10. Xiang, Z. Enterovirus D68 and human respiratory infections / Z. Xiang, J. Wang // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 37, N 4. – P. 578–585. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584795>
11. Genetic diversity of respiratory enteroviruses and rhinoviruses in febrile adults, Singapore, 2007–2013 / M. Linster [et al.] // *Influenza Other Respir. Viruses.* – 2020. – Vol. 14, N 1. – P. 67–71. <https://doi.org/10.1111/irv.12662>
12. Enteroviruses and rhinoviruses: molecular epidemiology of the most influenza-like illness associated viruses in Senegal / A. Fall [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2016. – Vol. 95, N 2. – P. 339–347. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0799>

References

1. Simmonds P., Gorbalenya A. E., Harvala H., Hovi T., Knowles N. J., Lindberg A. M. [et al.]. Recommendations for the nomenclature of enteroviruses and rhinoviruses. *Archives of Virology*, 2020, vol. 165, no. 6, p. 1515. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04558-x>
2. Muehlenbachs A., Bhatnagar J., Zaki S. Tissue tropism, pathology and pathogenesis of enterovirus. *Journal of Pathology*, 2015, vol. 235, no. 2, pp. 217–228. <https://doi.org/10.1002/path.4438>
3. Poklonskaya N. V., Amvros'eva T. V., Lozyuk S. K., Shilova Yu. A., Bogush Z. F., Biskina N. M. Molecular epidemiology of enteroviruses causing severe neurological infection forms. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 3, pp. 29–36 (in Russian).
4. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 7.0 for Bigger Datasets. *Molecular Biology and Evolution*, 2016, vol. 33, no. 7, pp. 1870–1874. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw054>
5. Poklonskaya N. V., Bezruchko A. A., Amvros'eva T. V., Dedulya K. L. Genetic diversity of epidemically significant enteroviral infectious agents. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular medicine]*, 2011, no. 3, pp. 45–53 (in Russian).
6. Henquell C., Mirand A., Richter J., Schuffenecker I., Bottiger B., Diedrich S., Terletskaia-Ladwig E., Christodoulou C., Peigue-Lafeuille H., Bailly J.-L. Phylogenetic patterns of human coxsackievirus B5 arise from population dynamics between two genogroups and reveal evolutionary factors of molecular adaptation and transmission. *Journal of Virology*, 2013, vol. 87, no. 22, pp. 12249–12259. <https://doi.org/10.1128/jvi.02075-13>
7. Huang H.-W., Chen Y.-S., Chen J. Y.-F., Lu P.-L., Lin Y.-C., Chen B.-C. [et al.]. Phylodynamic reconstruction of the spatiotemporal transmission and demographic history of coxsackievirus B2. *BMC Bioinformatics*, 2015, vol. 16, no. 1, art. 302. <https://doi.org/10.1186/s12859-015-0738-2>
8. Han Z., Zhang Y., Huang K., Wang J., Tian H., Song Y. [et al.]. Two coxsackievirus B3 outbreaks associated with hand, foot, and mouth disease in China and the evolutionary history worldwide. *BMC Infectious Diseases*, 2019, vol. 19, no. 1, art. 466. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4107-z>
9. Pallansch M., Roos R. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses, echoviruses, and newer enteroviruses. *Fields Virology, 5th ed.* Philadelphia, 2007, pp. 839–893.
10. Xiang Z., Wang J. Enterovirus D68 and human respiratory infections. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2016, vol. 37, no. 4, pp. 578–585. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584795>
11. Linster M., Donato C., Mah M. G., Grau M. L., Low J. G., Ooi E. E., Su Y. C. F., Smith G. J. D., Vijaykrishna D. Genetic diversity of respiratory enteroviruses and rhinoviruses in febrile adults, Singapore, 2007–2013. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 67–71. <https://doi.org/10.1111/irv.12662>
12. Fall A., Sarr F. D., Kiori D. E., Dia N., Richard V., Diop O. M. [et al.]. Enteroviruses and rhinoviruses: molecular epidemiology of the most influenza-like illness associated viruses in Senegal. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2016, vol. 95, no. 2, pp. 339–347. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0799>

Информация об авторах

Поклонская Наталья Владимировна – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labsanvir@gmail.com

Амвросьева Тамара Васильевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: amvrosieva@gmail.com

Шилова Юлия Александровна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: labsanvir@gmail.com

Кишкурно Елена Петровна – канд. мед. наук, доцент. Белорусская медицинская академия последипломного образования (ул. П. Бровки, 3/3, 220013, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: e-kishkurno@yandex.ru

Information about the authors

Natalia V. Paklonskaya – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labsanvir@gmail.com

Tamara V. Amvrosieva – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: amvrosieva@gmail.com

Yuliya A. Shilova – Junior Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: labsanvir@gmail.com

Elena P. Kishkurno – Ph. D. (Med.), Associate Professor. Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (3/3, P. Browka Str., 220013, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: e-kishkurno@yandex.ru