

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-036.22:578.835.1(476)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-73-88>

Поступила в редакцию 05.07.2024

Received 05.07.2024

Н. В. Поклонская, Т. В. Амвросьева, З. Ф. Богущ, Ю. Б. Колтунова, И. В. Бельская*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Республика Беларусь***ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
ВИРУСА КОКСАКИ В5 В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ (2003–2023 гг.)**

Аннотация. Вирус Коксаки В5 – наиболее часто обнаруживаемый в Беларуси в течение последних 20 лет тип энтеровируса (ЭВ). Его доминирование на территории страны сопровождалось значительным генетическим разнообразием: идентифицировано 12 геновариантов вируса, принадлежавших к 2 ранее идентифицированным геногруппам и 5 субгеногруппам (А1, А3, А4, В1, В2). Данные возбудители регистрировались параллельно на протяжении всего периода наблюдения и имели три основных паттерна циркуляции (длительная циркуляция на территории страны в течение 7–15 лет, длительная глобальная циркуляция и периодические заносы в Беларусь, кратковременная циркуляция в течение 1–3 лет), а затем исчезали. Страны происхождения ближайшего общего предка – Китай, Франция и Беларусь (для 8 из 12 исследуемых геновариантов вероятность составила 89–100 %). Временной интервал между расхождением геноварианта от ближайшего общего предка и обнаружением его в популяции составил в среднем $3,1 \pm 1,2$ года. Все аминокислотные замены, обнаруженные у геновариантов Коксаки В5 и ранее уже встречавшиеся у различных штаммов вируса в других странах мира, были описаны как нейтральные.

Продолжение исследований по молекулярному мониторингу ЭВ позволит расширить накопленные данные и получить новую ценную информацию, касающуюся как молекулярной эволюции ЭВ, так и общих эволюционных закономерностей вирусов.

Ключевые слова: энтеровирус, энтеровирусная инфекция, вирус Коксаки В5, молекулярная эпидемиология, генотип

Для цитирования: Генетическое разнообразие и молекулярная эпидемиология вируса Коксаки В5 в Республике Беларусь (2003–2023 гг.) / Н. В. Поклонская, Т. В. Амвросьева, З. Ф. Богущ [и др.] // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сэрыя медыцынскіх навук. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 73–88. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-73-88>

Natalia V. Paklonskaya, Tamara V. Amvrosieva, Zoya F. Bogush, Yulia B. Koltunova, Ina V. Belskaya*Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus***GENETIC DIVERSITY AND MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF COXSACKIE VIRUS B5
IN THE REPUBLIC OF BELARUS (2003–2023)**

Abstract. Coxsackie virus B5 is the most frequently detected enterovirus in Belarus over the past 20 years. Its dominance was accompanied by a significant genetic diversity: 12 genetic variants of the virus belonging to 2 previously identified genogroups and 5 subgenogroups (A1, A3, A4, B1, B2) were identified. Genetic variants of the virus belonging to different genogroups and subgenogroups circulated simultaneously throughout the entire observation period. Genetic variants had 3 main circulation patterns: long-term circulation within the country for 7–15 years, long-term global circulation with periodic introductions in Belarus, short-term circulation for 1–3 years followed by extinction. The countries of origin of the most recent common ancestor are China, France, and Belarus (for 8 of 12 studied genovariants, the probability was 89–100 %). The time interval between the divergence of genetic variants from the most recent common ancestor and its detection in the population was 3.1 ± 1.2 years. All amino acid substitutions found in different genetic variants were previously revealed in various strains of the virus circulating in other countries of the world and were described as neutral.

Further enterovirus molecular surveillance will expand our knowledge about the virus concerning evolutionary patterns and general epidemic processes.

Keywords: enterovirus, enterovirus infection, Coxsackie virus B5, molecular epidemiology, genotype

For citation: Paklonskaya N. V., Amvrosieva T. V., Bogush Z. F., Koltunova Yu. B., Belskaya I. V. Genetic diversity and molecular epidemiology of Coxsackie virus B5 in the Republic of Belarus (2003–2023). *Vesti Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya medytsynskikh navuk* = *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2025, vol. 22, no. 1, pp. 73–88 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2025-22-1-73-88>

Введение. Регулярный эпидемиологический надзор за энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) в нашей стране проводится в течение последних 20 лет, начиная с 2003 г. На сегодняшний день идентифицировано 1 403 энтеровируса (ЭВ), среди которых преобладают представители вида *Enterovirus B*. Доминирующими за весь период времени типами были вирусы Коксаки В5 (22,0 %), ЕСНО 30 (11,8 %), ЕСНО 11 (11,8 %), ЕСНО 13 (9,1 %), Коксаки В3 (7,8 %). Следует отметить, что

часть типов ЭВ (ЕСНО 30, 11 и 9) достоверно чаще выявлялась в годы подъема заболеваемости ЭВИ, тогда как другие (Коксаки В1, 3 и 4) – в периоды снижения заболеваемости. Два доминирующих типа ЭВ – Коксаки В5 и ЕСНО 6 регистрировались с приблизительно равной частотой как в годы подъемов, так и в периоды спадов заболеваемости ЭВИ [1].

Цель настоящей работы – анализ особенностей циркуляции вирусов Коксаки В5, их генетического разнообразия, молекулярной эпидемиологии и спектра вызываемых ими клинических проявлений инфекции на территории Беларуси в последние два десятилетия (2003–2023 гг.).

Материалы и методы исследования. Материалом для исследований послужили нуклеотидные последовательности полного гена *VP1* или его фрагмента у 139 вирусов Коксаки В5, обнаруженных в биологическом материале пациентов с ЭВИ или в пробах сточной воды в период с 2003 по 2023 г.

Из биологических проб и сточной воды вирус выделяли в культурах клеток Нер-2с и BGM, после чего идентифицировали в реакции нейтрализации (Инструкция по лабораторной диагностике энтеровирусных инфекций: инструкция по применению, рег. № 133-1204 от 12.04.2005), а затем установленный тип вируса подтверждали секвенированием. При невозможности получить цитопатический агент или провести идентификацию вируса в реакции нейтрализации его генотипирование проводили прямым секвенированием полного гена основного капсидного белка *VP1* или его фрагмента.

Для обнаружения ЭВ методом ОТ-ПЦР были использованы коммерческие тест-системы АмплиСенс® Enterovirus-FL (Россия), «Тест-система для выявления энтеровирусов методом ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией продуктов реакции «ЭВ-ПЦР» (Беларусь), а также методики, разработанные в лаборатории и предложенные другими исследователями [2–4]. Вирусную РНК из проб выделяли с помощью набора «НК-экстра» (Беларусь). Нуклеотидную последовательность полного гена *VP1* или его фрагмента определяли с несколькими комплектами праймеров (Молекулярно-эпидемиологический мониторинг ЭВИ: инструкция по применению, рег. № 165-1208 от 11.06.2009). Секвенирование ДНК проводили методом терминации цепи с последующим анализом на ДНК-анализаторе CEQ8000. Компьютерный анализ последовательностей выполняли с помощью программного продукта MEGA (Molecular evolutionary genetics analysis) версии 7.0 [5]. Референсные последовательности были получены из базы данных Genbank, с использованием интернет-ресурса BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>) [6].

Филогенетическая реконструкция со шкалой времени и анализом географического распространения изолятов осуществлена методом Монте-Карло для марковских цепей (MCMC) с использованием некоррелированной модели логнормальных расслабленных часов [7], входящих в компьютерный пакет программ BEAST версии 1.10.4 [8]. Калибровку осуществляли на основании дат идентификации изолятов и штаммов, включенных в реконструкцию, в качестве модели эволюции использовали общую, обратимую во времени, модель (general time reversible (GTR)), учитывая гамма-распределение нуклеотидных замен и инвариантных сайтов. Длина цепей MCMC составила 30 млн, образцы отбирали каждые 30 тыс. шагов. Файл трассировки, созданный с помощью байесовской филогенетической реконструкции, был визуализирован и проанализирован в Tracer версии 1.7 [9]. Сходимость параметров анализировали при значениях эффективного размера выборки (ESS), превышающих 200. Данные дендрограммы с максимальной достоверностью клад (Maximum Clade Credibility, MCC) суммировали с помощью TreeAnnotator 1.8.4 (часть пакета BEAST 1.10.4) при прожиге 10 %, затем визуализировали и редактировали в программе FigTree версии 1.4.3 (<http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree/>).

Достоверность обнаруживаемых различий оценивали на основании критерия χ^2 , доверительные интервалы долей рассчитывали по распределению Пуассона (через χ^2) [10].

Результаты исследования. В период с 2003 по 2023 г. в ходе проведения лабораторного мониторинга установлен тип 1 127 ЭВ. В годы эпидемических подъемов заболеваемости (рис. 1) было идентифицировано 674 ЭВ, 164 из них принадлежали типу Коксаки В5 (24,3 % [95 % ДИ: 20,8; 28,4]), тогда как в сезоны эпидемического благополучия определен тип 453 возбудителей ЭВИ, в том числе 125 вирусов Коксаки В5 (27,6 % [95 % ДИ: 23,0; 32,9]). Представленные результаты свидетельствовали о том, что вирус Коксаки В5 с равной интенсивностью циркулировал как при эпидемических подъемах заболеваемости, так и при эпидемическом благополучии.

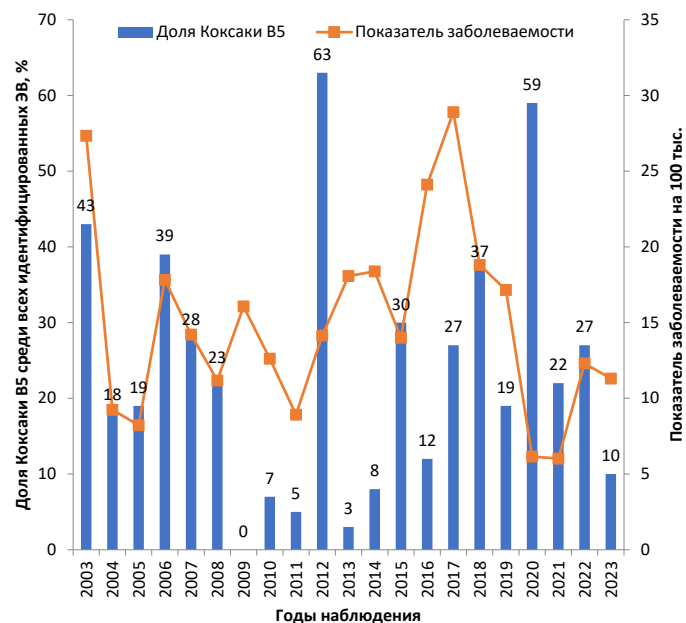


Рис. 1. Доля изолятов Коксаки В5 в общем спектре идентифицированных ЭВ по годам на фоне подъемов и спадов заболеваемости ЭВИ

Fig. 1. Proportion of Coxsackie virus B5 isolates in the total spectrum of identified EVs by year on the background of variations in the enterovirus morbidity

Сравнительный анализ спектра клинических проявлений у пациентов с подтвержденной с помощью ПЦР ЭВИ ($n = 425$) и у тех из них, у кого инфекция была вызвана вирусом Коксаки В5 ($n = 104$), показал, что данный возбудитель вызывал весь спектр клинических проявлений инфекции, частота которых не имела существенных отличий от таковой у пациентов с ЭВИ в целом (рис. 2).

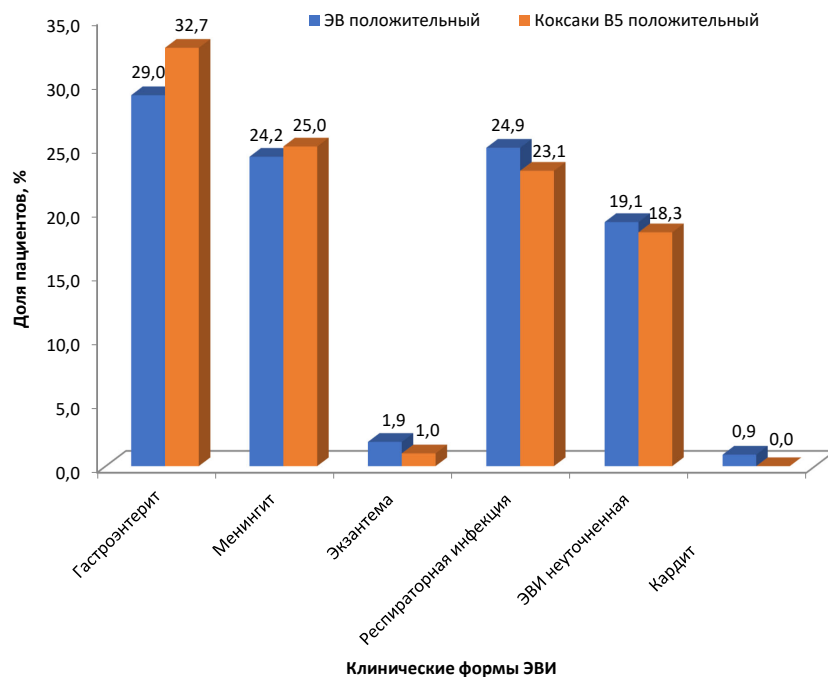


Рис. 2. Частота разных клинических проявлений у пациентов с лабораторно подтвержденной ЭВИ и у тех из них, у кого обнаружен вирус Коксаки В5

Fig. 2. Frequency of different clinical manifestations in patients with laboratory-confirmed enterovirus infection and in those with detected Coxsackie virus B5

Генетическое разнообразие вирусов Коксаки B5 ($n = 124$), циркулировавших в 2003–2023 гг. в Беларуси, оценивали на основании анализа их нуклеотидных последовательностей. Максимальная доля различий между ними составила $23,5 \pm 1,7$ %. По степени сходства нуклеотидных последовательностей гена *VPI* все анализируемые вирусы формировали 12 групп (табл. 1). В среднем нуклеотидные различия составили: в группе – $1,7 \pm 1,3$ %, между группами – $17,0 \pm 5,6$ %.

Таблица 1. Характеристика генетического разнообразия вирусов Коксаки B5, циркулировавших в Беларуси в 2003–2023 гг.

Table 1. Characteristics of the genetic diversity of Coxsackie virus B5 circulating in Belarus in 2003–2023

Группа Коксаки B5	Годы циркуляции	Среднее генетическое расстояние в группе, %	Среднее аминокислотное расстояние в группе, %
CVB5_BY1	2012, 2018	$1,7 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3$
CVB5_BY2	2017–2023	$2,8 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,2$
CVB5_BY3	2017–2018, 2023	$4,5 \pm 0,6$	$0,7 \pm 0,3$
CVB5_BY4	2017	$0,4 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,3$
CVB5_BY5	2006–2007, 2016, 2017, 2021–2022	$1,1 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$
CVB5_BY6	2017	–	–
CVB5_BY7	2012, 2017	$1,9 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,4$
CVB5_BY8	2016	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,2$
CVB5_BY9	2005, 2015–2016	$1,0 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,3$
CVB5_BY10	2012, 2014	$2,7 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,5$
CVB5_BY11	2006	$1,7 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$
CVB5_BY12	2003–2004	$0,3 \pm 0,2$	0

Различные геноварианты Коксаки B5 отличались по длительности циркуляции и спектру клинических проявлений. Так, геноварианты CVB5_BY1, CVB5_BY2, CVB5_BY5, CVB5_BY10, CVB5_BY11 и CVB5_BY12 обнаруживались у пациентов с серозным менингитом, а единственный случай энтеровирусного энцефалита был вызван геновариантом CVB5_BY5. Остальные геноварианты ассоциировались с более легкими клиническими проявлениями ЭВИ (рис. 3). На основании количества изолятов Коксаки B5 разных геновариантов, обнаруженных в сточной воде, можно сделать вывод, что наиболее активно циркулировали среди населения геноварианты CVB5_BY2, CVB5_BY5 и CVB5_BY7.

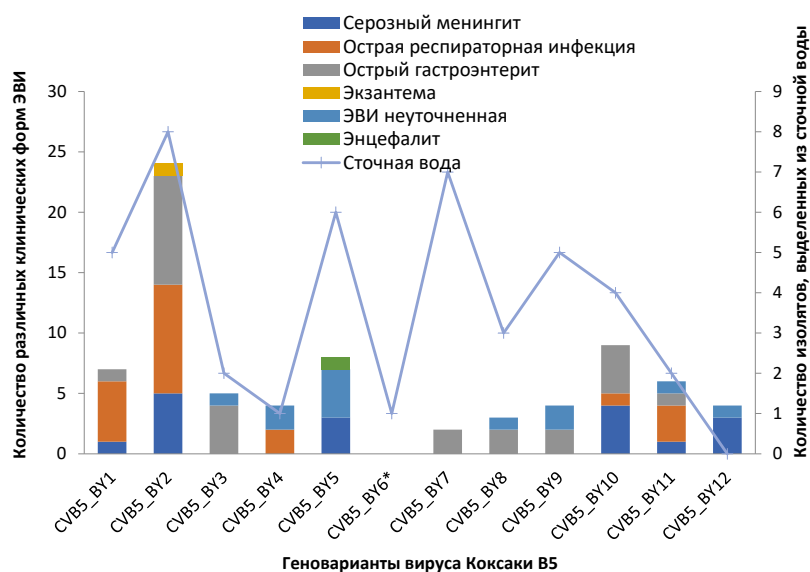


Рис. 3. Спектр клинических проявлений и интенсивность циркуляции различных геновариантов Коксаки B5 среди населения

Fig. 3. Spectrum of clinical manifestations and intensity of circulation of different genovariants of Coxsackie virus B5 among the population

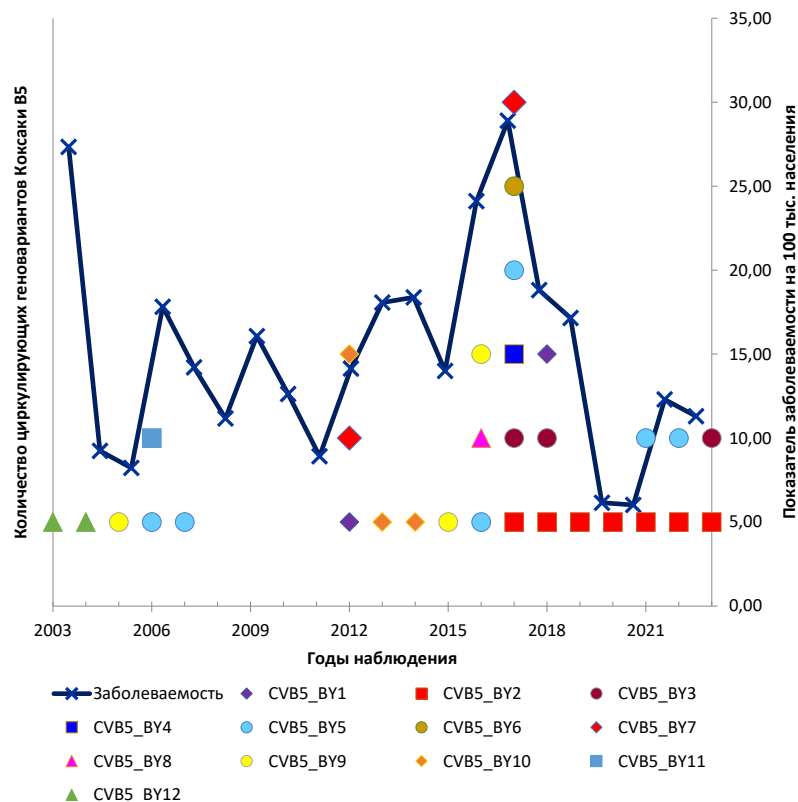


Рис. 4. Циркуляция различных геновариантов Коксаки B5 по годам и заболеваемость ЭВИ в 2003–2023 гг.
Fig. 4. Circulation of different Coxsackie virus B5 genetic variants by year and enterovirus infection morbidity in 2003–2023

Анализ длительности циркуляции различных геновариантов Коксаки B5 представлен на рис. 4. Как видно из рис. 4, наиболее длительная циркуляция отмечена для геноварианта CVB5_BY5. Впервые он был зарегистрирован в 2006 г., затем обнаруживался в 2016–2017 гг. и циркулировал вплоть до 2022 г. Геновариант CVB5_BY9 был выявлен в 2005 г., а затем в 2015–2016 гг. Геноварианты CVB5_BY1, CVB5_BY2, CVB5_BY3, CVB5_BY7 регистрировали в течение 7 лет, однако только у CVB5_BY2 наблюдалась непрерывная циркуляция, тогда как все остальные обнаруживались в течение 1–2 лет спустя значительные промежутки времени (5–10 лет).

Для генотипирования и субгенотипирования идентифицированных на территории Республики Беларусь геновариантов вируса Коксаки B5, а также для изучения их географической и временной динамики циркуляции проведена филогенетическая реконструкция. Помимо нуклеотидных последовательностей исследуемых вирусов в нее были включены референсные последовательности двух прототипных штаммов Коксаки B5, штаммов и изолятов, которые ранее были отнесены к различным геногруппам, генотипам (субгеногруппам) и субгенотипам вируса, а также вирусы Коксаки B5, обладающие максимальным сходством с исследуемыми и выделенные на территории соседних стран. Филогенетическая реконструкция осуществлена на основании анализа нуклеотидных последовательностей 305 изолятов и штаммов Коксаки B5 на основе алгоритма Байеса с использованием метода MCMC и некоррелированной модели логнормальных расслабленных часов (рис. 5).

Все белорусские геноварианты Коксаки B5 входили в состав ранее идентифицированных субгеногрупп (генотипов) вируса (рис. 5, табл. 2).

Геновариант CVB5_BY1 входил в состав субгеногруппы A4 и был представлен циркулировавшими в Беларуси в 2012 и 2018 гг. изолятами (рис. 6), которые входили в общий кластер с вирусами, циркулировавшими на территории других стран – Китая (2010–2012), США и Гаити (2016). Расхождение изолятов от общего предка, датируемое 2009-м годом, с вероятностью 100 % имело место на территории Китая. При этом внутри общего кластера белорусские изоляты 2018 г. достоверно группировались вместе с изолятами, циркулировавшими в 2016 г. в США и на Гаити.

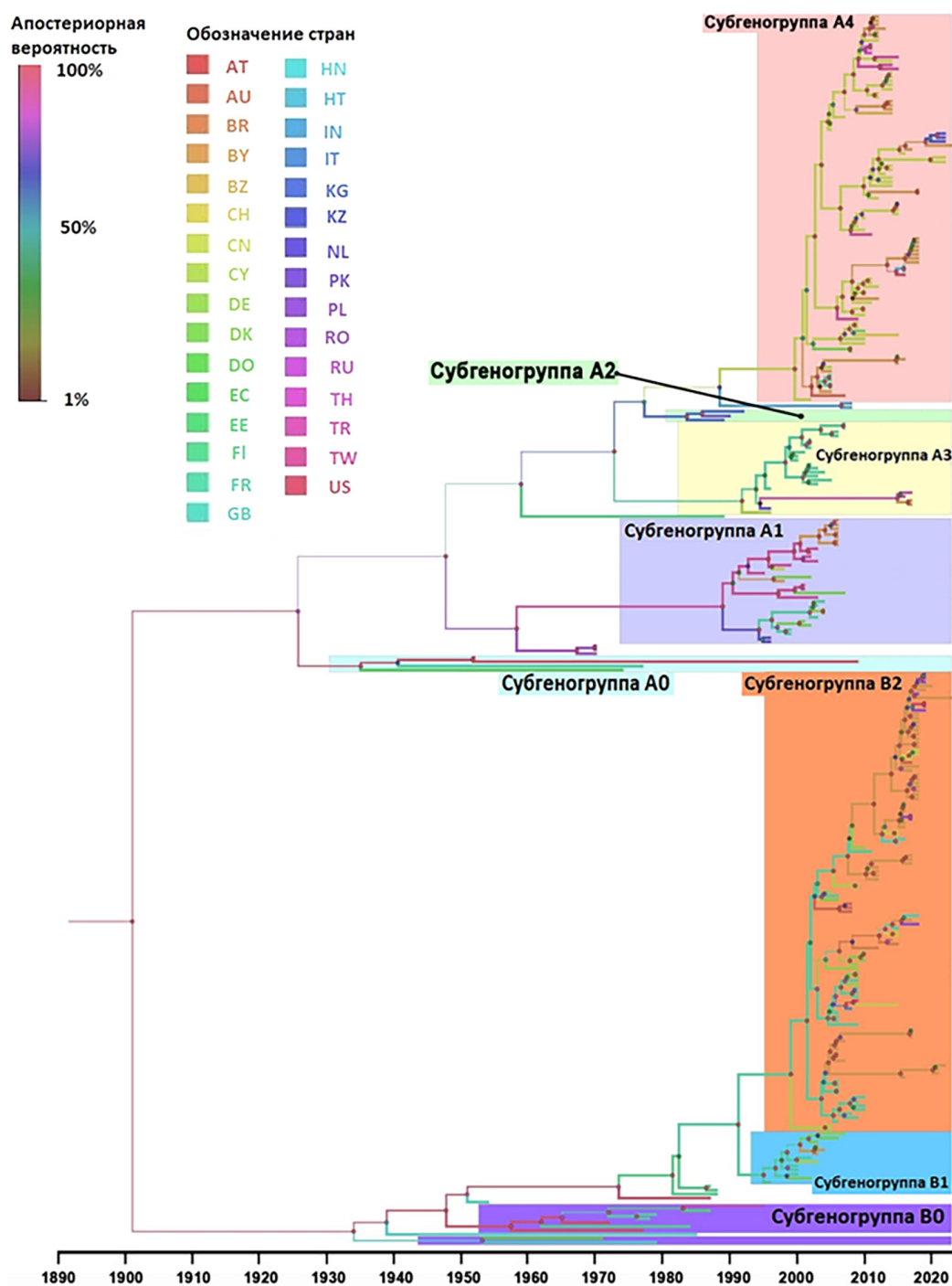


Рис. 5. Дендрограмма с максимальной достоверностью клад, построенная с помощью байесовского анализа 305 нуклеотидных последовательностей Коксаки В5. Длина ветвей соответствует шкале времени (внизу), апостериорная вероятность группирования представлена в узлах древа кругами разного цвета. Цвет ветвей отражает наиболее вероятную страну происхождения. Легенда в левом верхнем углу содержит цветовую шкалу апостериорной вероятности и цветовое обозначение стран, названия которых даны в соответствии с двухбуквенными кодами международной организации по стандартизации (ISO). Блоками разных цветов обозначены субгеногруппы Коксаки В5

Fig. 5. Maximum clade credibility tree for the Bayesian coalescent analysis of 305 Coxsackie virus B5 sequences. Branches are in time scale (years). The posterior probability of grouping is represented at the nodes of the tree by different-color circles. The color of the branches represents the most probable country of origin. The legend in the upper left corner contains a color scale of the posterior probability and a color designation of countries, the names of which are given in accordance with the two-letter codes of the International Organization for Standardization (ISO). The blocks of different colors indicate Coxsackie virus B5 subgenogroups

Таблица 2. Характеристика геновариантов Коксаки B5, циркулировавших в Беларуси в разные годы

Table 2. Characteristics of Coxsackie virus B5 genovariants circulating in Belarus in different years

Геновариант CVB5	Годы циркуляции	Дата расхождения от ближайшего общего предка [95 % ДИ]	Страна происхождения геноварианта, вероятность	Субгеногруппа
CVB5_BY1	2012, 2018	2008 [2007; 2009]	Китай, 100 %	CVB5-A4c
CVB5_BY2	2017–2023	2014 [2013; 2015]	Беларусь, 99 %	CVB5-B2f
CVB5_BY3	2017–2018, 2023	2010 [2009; 2011]	Китай, 100 %	CVB5-A4e
CVB5_BY4	2017	2015 [2014; 2016]	Турция, 84 %	CVB5-A3a
CVB5_BY5	2006–2007, 2016, 2017, 2021–2022	2004 [2003; 2005]	Франция, 99,1 %	CVB5-B2a
CVB5_BY6	2017	2016 [2015; 2017]	Беларусь, 83,5 %	CVB5-B2e
CVB5_BY7	2012, 2017	2008 [2006; 2009]	Франция, 80 %	CVB5-B2f
CVB5_BY8	2016	2012 [2012; 2014]	Беларусь, 98,6 %	CVB5-B2f
CVB5_BY9	2005, 2015–2016	2003 [2002; 2004]	Беларусь, 89 %	CVB5-A4a
CVB5_BY10	2012, 2014	2007 [2006; 2008]	Китай, 100 %	CVB5-A4d
CVB5_BY11	2006	2001 [2000; 2002]	Тайвань, 100 %	CVB5-A1
CVB5_BY12	2003–2004	2000 [1999; 2002]	Франция, 59 %	CVB5-B1a

Геновариант CVB5_BY2 входил в состав субгеногруппы B2, кластер f (рис. 7), и объединял вирусы, циркулировавшие в стране в 2017–2018, 2023 гг. По результатам филогенетической реконструкции наиболее вероятный общий предок этого кластера, датируемый 2014-м годом, циркулировал на территории Беларуси (вероятность 99 %). В состав кластера входили также изоляты, обнаруженные на территории Польши (2018–2019), США (2019), Китая (2017–2018 гг.) и Австралии (2017 г.).

Геновариант CVB5_BY3 кластеризовался в пределах субгеногруппы A4 (см. рис. 6) и включал изоляты, циркулировавшие в 2017–2018 и 2023 гг. Так же, как и в случае геноварианта CVB5_BY1, белорусские изоляты разных лет группировались в составе кластера не друг с другом, а с вирусами, циркулировавшими в Китае (2012–2022 гг.) и Казахстане (2022 г.). Наиболее вероятный ближайший общий предок всего кластера датировался 2010-м годом на территории Китая (вероятность 100 %). Однако по результатам филогенетической реконструкции общий предок изолятов, выделенных в 2018 г., датировался 2011-м годом на территории Китая (вероятность 100 %), тогда как общий предок изолятов, выделенных в Беларуси в 2017, 2023 гг. и в Казахстане в 2022 г., датировался 2015-м годом и также имел китайское происхождение (вероятность 100 %). При этом изолят 2023 г. достоверно группировался с казахскими изолятами 2022 г., их расхождение имело место в 2019 г.

Геновариант CVB5_BY4, который включал изоляты, циркулировавшие в Беларуси в 2017 г., входил в состав субгеногруппы A3 (рис. 6). Ближайший общий предок этих изолятов с вероятностью 84 % датировался 2015-м годом на территории Турции.

Геновариант CVB5_BY5 входил в состав субгеногруппы B2a (рис. 7) и включал изоляты, циркулировавшие в Беларуси в 2006–2007, 2016–2017 и 2021–2022 гг. Кластер объединял только вирусы, обнаруженные в нашей стране. Ближайший наиболее вероятный общий предок белорусских изолятов датировался 2005-м годом, а сформировалась эта генетическая линия в 2004 г. на территории Франции (вероятность 99 %). Начиная с 2006 г. этот геновариант циркулировал в Беларуси вплоть до 2022 г.

Геновариант CVB5_BY6 представлен одним изолятом и группировался в составе кластера, соответствующего субгеногруппе B2e (рис. 7). Данный изолят достоверно входил в одну группу вместе с вирусами, циркулировавшими в Польше и Великобритании в 2018 г. Наиболее вероятный их ближайший общий предок датировался 2016-м годом на территории Беларуси (вероятность 80 %).

Геновариант CVB5_BY7 включал изоляты, циркулировавшие в 2012 и 2017 гг. Он принадлежал к субгеногруппе B2f (рис. 7). Расхождение изолятов, формирующих данный кластер, от наиболее вероятного ближайшего общего предка с вероятностью 84 % имело место в 2008 г. на территории Франции. Кластер геноварианта CVB5_BY7 содержал только изоляты, идентифицированные на территории Беларуси.

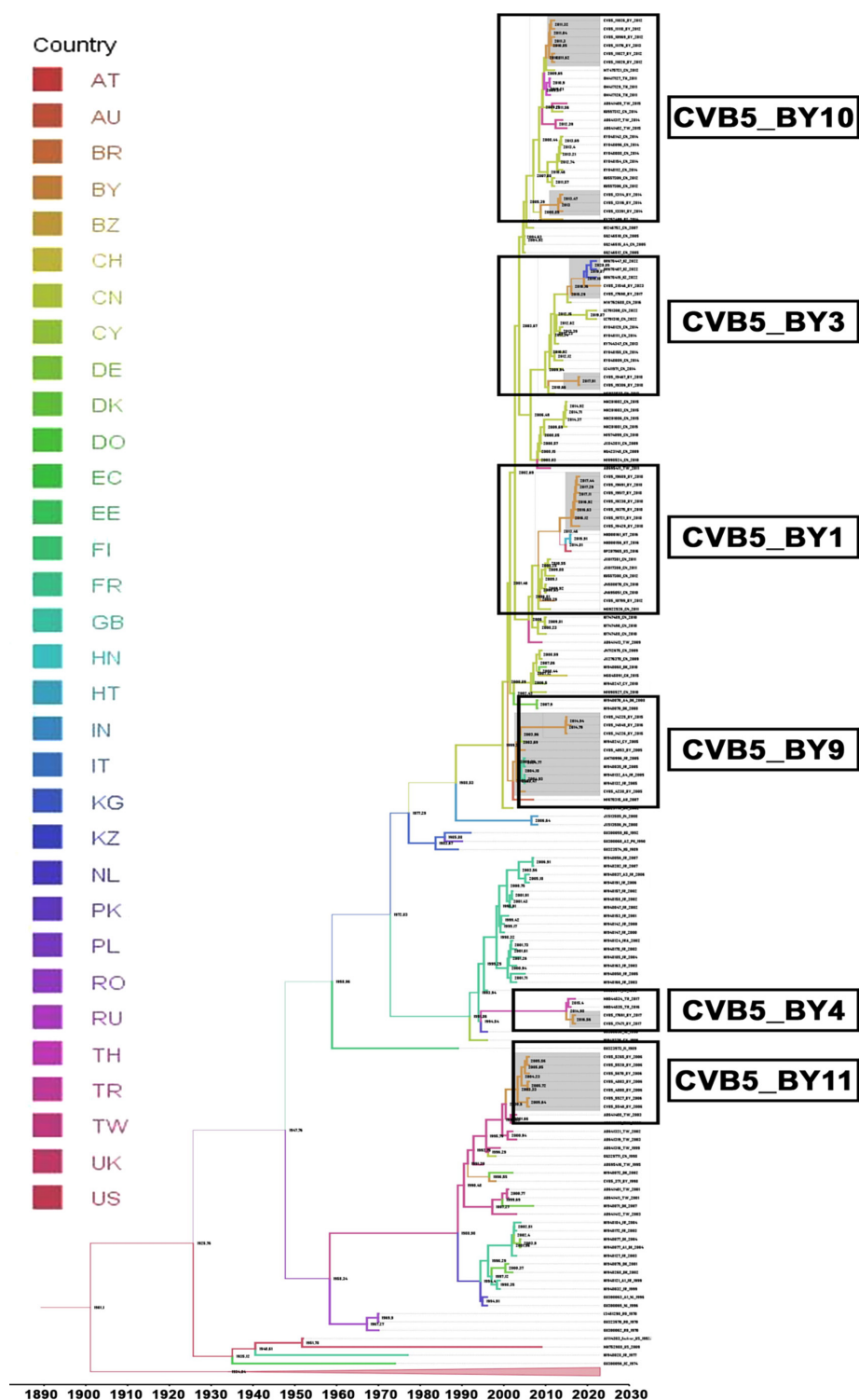


Рис. 6. Фрагмент древа с максимальной достоверностью клад (представлено на рис. 5), соответствующий геногруппе А вируса Коксаки В5. Серой заливкой выделены белорусские изоляты вируса, рамками обозначены кластеры различных геновариантов, циркулировавших в Беларуси. Цвет ветвей отражает наиболее вероятную страну происхождения. Легенда в левом верхнем углу содержит цветовое обозначение стран, названия которых даны в соответствии с двухбуквенными кодами международной организации по стандартизации (ISO)

Fig. 6. Fragment of a maximum clade credibility tree from Fig. 5, corresponding to genogroup A of Coxsackie virus B5. Belarusian isolates of the virus are highlighted in gray shading; clusters of different genetic variants that circulated in Belarus are indicated by frames. The color of the branches represents the most probable country of origin. The legend in the upper left corner contains a color designation of countries, the names of which are given in accordance with the two-letter codes of the International Organization for Standardization (ISO)

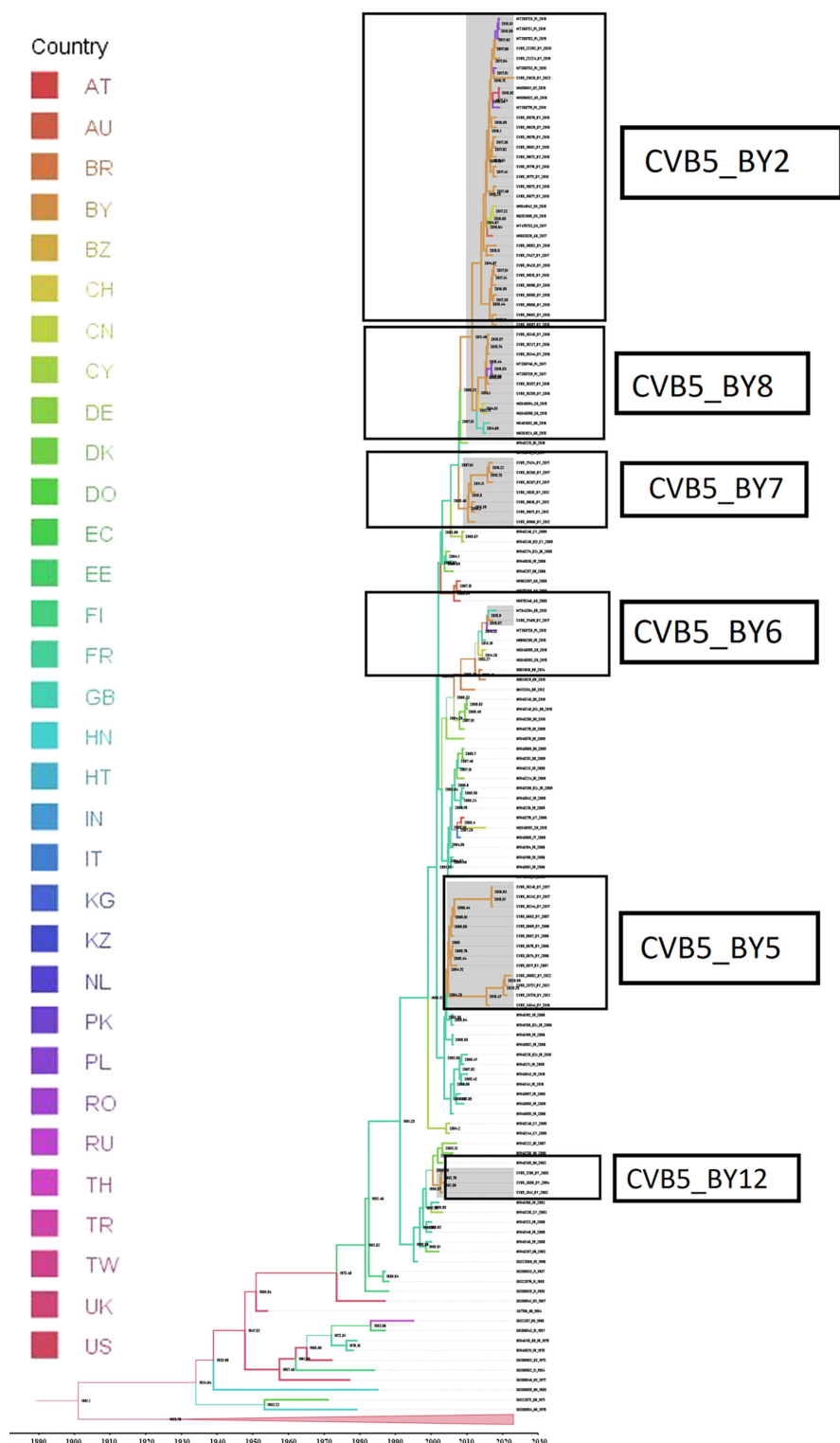


Рис. 7. Фрагмент дерева с максимальной достоверностью клад (представлено на рис. 5), соответствующий геногруппе В вируса Коксаки В5. Серой заливкой выделены белорусские изоляты вируса, рамками обозначены кластеры различных геновариантов, циркулировавших в Беларуси. Цвет ветвей отражает наиболее вероятную страну происхождения. Легенда в левом верхнем углу содержит цветовое обозначение стран, названия которых даны в соответствии с двухбуквенными кодами международной организации по стандартизации (ISO)

Fig. 7. Fragment of a maximum clade credibility tree from Fig. 5, corresponding to genogroup B of Coxsackie virus B5. Belarusian isolates of the virus are highlighted in gray shading; clusters of different genetic variants that circulated in Belarus are indicated by frames. The legend in the upper left corner contains a color designation of countries, the names of which are given in accordance with the two-letter codes of the International Organization for Standardization (ISO)

Геновариант CVB5_BY8, как и геноварианты CVB5_BY7 и CVB5_BY2, входил в состав субгеногруппы B2f (рис. 7). В кластере вместе с белорусскими изолятами, идентифицированными в 2016 г., группировались также вирусы, обнаруженные в Польше в 2017 г. Их наиболее вероятный ближайший общий предок датировался 2015-м годом на территории нашей страны (вероятность 100 %).

Геновариант CVB5_BY9 включал изоляты, циркулировавшие в Беларуси в 2005, 2015–2016 гг., и входил в состав субгеногруппы A4 (см. рис. 6). Ближайший общий предок этого геноварианта датировался 2003-м годом на территории Беларуси (вероятность 89 %). В состав кластера помимо изолятов, выделенных на территории Беларуси, достоверно входили вирусы Коксаки B5, циркулировавшие в 2005 г. во Франции и на Кипре.

Геновариант CVB5_BY10 объединял изоляты, циркулировавшие в Беларуси в 2012 и 2014 гг., и принадлежал субгеногруппе A4 (рис. 6). В состав общего кластера с белорусскими изолятами входили также вирусы, циркулировавшие на Тайване, в Китае, Таиланде и Бразилии. Наиболее вероятный ближайший общий предок кластера, соответствующего данному геноварианту, датировался 2007-м годом на территории Китая (вероятность 99 %). Изоляты, циркулировавшие в нашей стране в 2012 и 2014 гг., формировали два отдельных кластера, в состав которых входили также вирусы из других стран. Расхождение от ближайшего наиболее вероятного общего предка изолятов, циркулировавших в 2012 г., имело место в Китае и датировалось 2010-м годом (вероятность 96 %), а изоляты 2014 г. имели ближайшего общего предка с вирусами из Бразилии, датированного 2009-м годом, и с вероятностью 64 % эта ветвь также сформировалась на территории Китая.

Геновариант CVB5_BY11 циркулировал в Беларуси в 2006 г. и относится к субгеногруппе A1 (рис. 6). На дендрограмме все изоляты формировали единый монофилетический кластер. Наиболее вероятный общий предок датируется 2001-м годом на территории Тайваня с вероятностью 100 %.

Геновариант CVB5_BY12 объединял изоляты, идентифицированные во время крупной вспышки ЭВИ в Минске, Бресте, Минской и Брестской областях в 2003 г. (рис. 7), и группировался в составе субгеногруппы B1a. Данный геновариант имел наиболее вероятного общего предка, датируемого 2000-м годом, с вирусами, циркулировавшими в Дании в 2003–2006 гг. и в Германии в 2007 г. Предполагается, что страна его происхождения – Франция, однако вероятность этого довольно низкая – 59 %.

Результаты анализа аминокислотных последовательностей всех идентифицированных геновариантов Коксаки B5 представлены в табл. 3. В качестве референсных последовательностей использовали аминокислотные последовательности прототипных штаммов: Faulkner – для геновариантов геногруппы A, UK1954 – для геновариантов геногруппы B.

Т а б л и ц а 3. Локализация аминокислотных замен в основном капсидном белке различных геновариантов Коксаки B5

Table 3. Localization of amino acid substitutions in the major capsid protein of various genovariants of Coxsackie virus B5

Геновариант	Аминокислотные замены (по сравнению с прототипным штаммом Faulkner/UK1954)	Локализация обнаруженных аминокислотных замен
CVB5_BY1	7V, 90G, 91Y, 95S, 125T, 132Q, 200K, 268T, 273S	N-концевая часть – позиции 2, 4, 7, 13, 15, 16, 19, 52; βВ-цепь – позиция 75; В-С-петля, антигенный сайт – позиции 80, 82, 87; βС-цепь – позиции 90, 91; С-D-петля, антигенный сайт – позиции 95, 99; αА-βD-соединение – позиция 112; D-E-петля – позиции 125, 132; E-F-петля – позиция 156; βG1-цепь – позиция 180; βH-αF – позиция 200; С-концевая часть – позиции 268, 272, 273
CVB5_BY2	200R	
CVB5_BY3	3T, 7V, 19E (2018), 52Y (2018), 75F, 80R, 90G, 91Y, 95S, 125T, 132Q, 200K, 268T, 273S	
CVB5_BY4	7V, 75F, 80R, 91Y, 95S, 99A, 125T, 268T, 272Q, 273S	
CVB5_BY5	7I, 13P (2006), 200R	
CVB5_BY6	7I, 82Y, 200R	
CVB5_BY7	87N/D, 90T/A, 200R	
CVB5_BY8	7I, 82Y, 200R	
CVB5_BY9	7V, 12V (2015–2016), 75F, 90G, 91Y, 95S, 125T, 132Q, 268T, 273S	
CVB5_BY10	2L (2014), 7V, 75F, 90G, 91Y, 95S, 112V (2014), 125T, 132Q, 156V, 180M, 200K (2012), 268T, 273S	
CVB5_BY11	15E, 45S, 89I, 91Y, 125T, 132Q, 268T	
CVB5_BY12	13P, 15V, 16N, 200R	

Обсуждение. Вирус Коксаки В5 в разные годы являлся одним из доминирующих типов ЭВ в Нидерландах [11], Италии [12, 13], Бразилии [14], Китае [15], Иране [16]. По данным Национальной системы надзора за ЭВ в США, Коксаки В5 регулярно входит в 5–10 самых распространенных типов ЭВ [17]. На территории нашего государства вирус Коксаки В5 также являлся наиболее часто идентифицируемым типом ЭВ за весь период наблюдения [1]. Он регулярно вызывал крупные вспышки ЭВИ в разных странах мира [18], в том числе и в Республике Беларусь [19].

Впервые параллельная циркуляция двух генетических линий Коксаки В5 была обнаружена в Бельгии в 2000 г. и в Беларуси в 2003 и 2005 гг. [2, 20–22], что впоследствии было подтверждено анализом молекулярной эпидемиологии Коксаки В5 в глобальном масштабе [23, 24]. На сегодняшний день в пределах типа Коксаки В выделяют две геногруппы – Coxsackie virus B5-A (прототипный штамм Coxsackie virus B5 Faulkner, США, 1952 г.) и Coxsackie virus B5-B (прототипный штамм Coxsackie virus B5 UK 1954, Великобритания, 1954). В пределах геногруппы Coxsackie virus B5-A идентифицировано 5 субгеногрупп (Coxsackie virus B5-A0–Coxsackievirus B5-A4), внутри геногруппы Coxsackie virus B5-B выделяют три субгеногруппы (Coxsackie virus B5-B0–Coxsackie virus B5-B2). По классификации других исследователей выделяют четыре генотипа – субгеногруппы Coxsackie virus B5-A0 и Coxsackie virus B5-A1 классифицируют как два отдельных генотипа, прекративших циркуляцию, а геногруппы Coxsackie virus B5-A (за исключением Coxsackie virus B5-A0, A1) и Coxsackie virus B5-B – как генотипы, продолжающие циркуляцию [25].

На территории Беларуси в течение всего периода наблюдения имела место параллельная циркуляция вирусов двух геногрупп – Coxsackie virus B5-A, к которой относились геноварианты CVB5_BY1, CVB5_BY3, CVB5_BY4, CVB5_BY9, CVB5_BY10 и CVB5_BY11, и Coxsackie virus B5-B, к которой принадлежали геноварианты CVB5_BY2, CVB5_BY5, CVB5_BY6, CVB5_BY7, CVB5_BY8 и CVB5_BY12. Анализ филогенетической кластеризации белорусских изолятов показал, что часть геновариантов была сформирована гомогенными кластерами, включавшими только вирусы, циркулировавшие в Беларуси, тогда как другие были представлены смешанными кластерами, в которые входили вирусы, идентифицированные как в нашей стране, так и за рубежом. Все геноварианты, входившие в субгеногруппу А4 (CVB5_BY1, CVB5_BY3, CVB5_BY9 и CVB5_BY10), были гетерогенными и объединяли изоляты из Беларуси и других стран. Генетическая линия, к которой принадлежали все эти геноварианты, имела китайское происхождение, что подтверждает результаты, ранее полученные другими авторами [24, 25], а их ближайший общий предок с вероятностью 95 % датировался 2000-м годом на территории Китая. Первым из этой генетической линии на территории нашей страны появился геновариант CVB5_BY9, представленный изолятами, идентифицированными в Беларуси, во Франции и на Кипре в 2005 г. В других странах этот геновариант впоследствии исчез, а на территории Беларуси его циркуляция возобновилась в 2015–2016 гг. Можно предположить, что к этому привело увеличение количества неиммунного к данному геноварианту контингента. Следующими по времени появления были геноварианты CVB5_BY1 и CVB5_BY10. Геновариант CVB5_BY1, наиболее вероятно, был занесен на территорию Беларуси из Китая в 2008 г. и представлен белорусскими изолятами 2012 и 2018 гг., а также вирусами, идентифицированными в Китае (2010–2012 гг.), США и на Гаити (2016 г.). Белорусские изоляты этого геноварианта достоверно формировали общие кластеры с иностранными изолятами (изоляты 2012 г. – с китайскими, а изоляты 2018 г. – с американскими), что позволяет предположить не последовательную эволюцию данного геноварианта на территории страны, а несколько независимых заносов из других стран. Аналогичная ситуация имеет место в отношении геноварианта CVB5_BY10, который объединяет белорусские изоляты 2012 и 2014 гг., а также вирусы, идентифицированные на Тайване, в Китае, Таиланде и Бразилии. Изоляты 2012 г. достоверно имели общего предка с китайскими штаммами, датированного 2011 г., и, вероятно, занесенного с территории Китая в 2010 г., тогда как изоляты 2014 г. достоверно группировались с вирусом из Бразилии (их общий предок датировался 2009-м годом и, предположительно, также мог быть занесен из Китая, но вероятность этого довольно низкая – 64 %). Последний из геновариантов субгеногруппы А4 – CVB5_BY 3, который объединял изоляты, идентифицированные Беларусью в 2017, 2018 и 2023 гг., а также включал множество вирусов, циркулировавших в 2014–2022 г. в Китае и в 2022 г. в Казахстане. На основании результатов филогенетической

реконструкции (рис. 6), можно предположить, что данный геновариант циркулировал в основном в Китае, а на территорию нашей страны попадал вследствие нескольких независимых заносов оттуда.

Гетерогенные геноварианты Коксаки В5 были обнаружены и в составе геногруппы В, субгеногруппы Bf – CVB5_BY2 и CVB5_BY8. Генетическая линия, объединяющая эти геноварианты, сформировалась на территории нашей страны в 2011 г. (вероятность 99 %). Ближайший общий предок геноварианта CVB5_BY2, объединяющего вирусы, обнаруженные в Беларуси, Польше, США, Австралии и Китае в 2017–2023 гг., датируется на территории нашей страны 2014-м годом. Ближайший общий предок геноварианта CVB5_BY8, в который входят изоляты, идентифицированные в Беларуси и Польше в 2016–2017 гг., вероятно, сформировался в 2015 г. также на территории Беларуси.

Часть идентифицированных в нашей стране геновариантов Коксаки В5 была представлена гомогенными кластерами, содержащими только вирусы, обнаруженные в Беларуси. Среди геногруппы А к таким геновариантам можно отнести CVB5_BY4, предположительно занесенный в страну из Турции (вероятность 84 %) в 2015 г., и CVB5_BY11, ближайший общий предок которого, вероятно, был сформирован на территории Тайваня и датировался 2001-м годом. В составе геногруппы В геновариант CVB5_BY5 имел наиболее вероятного ближайшего общего предка с французскими изолятами, датированного 2004-м годом и с вероятностью 96 % попавшего в Беларусь с территории Франции. Данный геновариант циркулировал в Беларуси в 2006–2007 гг., после чего исчез из циркуляции на 10 лет и вновь появился в 2016–2017 гг., а затем в 2020–2021 гг. Ближайший общий предок геноварианта CVB5_BY7 датировался 2008-м годом во Франции (с довольно низкой вероятностью – 64 %), а в Беларуси он обнаруживался в 2012 г., а затем в 2017 г. Геновариант CVB5_BY12 циркулировал в 2003–2004 гг. и был этиологическим агентом вспышки серозного менингита в стране в 2003 г. наряду с вирусом ECHO 30. К сожалению, установить страну, на территории которой был сформирован его наиболее вероятный ближайший общий предок, с высокой вероятностью не удалось. Предположительно он датировался 2000-м годом во Франции, но вероятность этого всего 60 %.

Наиболее интересна хронология распространения геновариантов CVB5_BY5 и CVB5_BY9, которые вновь появлялись на территории страны спустя 10 лет после исчезновения, однако не были занесены извне. Кроме того, изоляты, время циркуляции которых было разделено 10 годами и более, имели крайне малое количество различий в нуклеотидных последовательностях гена *VP1* – от 1,3 до 2,1 % для CVB5_BY5 и от 1,1 до 1,3 % для CVB5_BY9. Аминокислотные различия были также незначительны: для геноварианта CVB5_BY5 изоляты 2006–2007 гг. содержали 13Р, а изоляты 2016–2022 гг. – 13R, для геноварианта CVB5_BY9 изоляты 2005 г. несли 12А в последовательности VP1, а изоляты 2015–2016 гг. – 12V. Принимая во внимание тот факт, что в среднем для ЭВ характерно накопление около 1 % мутаций в год, можно предположить, что эти геноварианты подвергались сильной пурифицирующей селекции. Повторное их появление, по-видимому, было связано с постепенным увеличением доли неиммунного к ним населения. Аналогичный характер циркуляции был обнаружен для геноварианта CVB5_BY7, однако первое и повторное его появление было разделено всего пятью годами (2012 и 2017 гг.).

Исходя из изложенного выше, очевидно, что часть геновариантов Коксаки В5, обнаруженных в Беларуси, имела глобальное распространение и одновременно обнаруживалась на территории разных стран, зачастую весьма удаленных географически. Кроме того, как видно из представленных данных, выявление одного и того же геноварианта на протяжении длительного времени могло быть обусловлено как продолжающейся циркуляцией его внутри страны (CVB5_BY5, CVB5_BY9, CVB5_BY7), так и множественными заносами извне (CVB5_BY1, CVB5_BY10).

К сожалению, не все страны и географические регионы представлены в равной степени нуклеотидными последовательностями ЭВ в GenBank, что, безусловно, не позволяет утверждать, что полученные нами результаты являются окончательными и не будут подвергаться пересмотру в будущем. Так, учитывая географическую близость, а также наиболее тесные социальные и экономические связи нашей страны с Россией, представляется странным отсутствие российских изолятов Коксаки В5, обладающих значительным генетическим сходством с исследуемыми. Этот факт можно объяснить крайне небольшим количеством нуклеотидных последовательностей

Коксаки В5, представленных российскими исследователями в GenBank. Продолжение исследований по молекулярному мониторингу ЭВ позволит расширить имеющиеся данные и получить новую ценную информацию, касающуюся как молекулярной эволюции ЭВ, так и общих эволюционных закономерностей вирусов.

Анализ аминокислотных замен, идентифицированных в последовательностях основного капсидного белка VP1, показал, что часть мутаций была характерна для всех геновариантов, принадлежащих одной геногруппе. Так, все геноварианты геногруппы Coxsackie virus B5-B имели замену 200R по сравнению с прототипным штаммом UK1954. Все геноварианты геногруппы Coxsackie virus B5-A имели замены 7V, 91Y, 125T, 268T по сравнению с прототипным штаммом Faulkner. Обнаруженная мутация 90G была общей для всех геновариантов, принадлежавших субгеногруппе Coxsackie virus B5-A4. Остальные мутации встречались либо у одного, либо у нескольких геновариантов, а в некоторых случаях мутации отмечались лишь у части изолятов, входивших в геновариант. Все мутации, обнаруженные у геновариантов Коксаки В5, ранее уже встречались у различных штаммов вируса, циркулировавших в других странах мира, и были описаны как нейтральные. При этом практически каждый геновариант, циркулировавший в Беларуси, имел уникальный, характерный только для него набор мутаций. Исключением являлись только геноварианты CVB5_BY6 и CVB5_BY8, которые имели идентичный набор мутаций в основном капсидном белке.

Заключение. В ходе проведенных исследований изучено генетическое разнообразие доминирующего на территории Беларуси в последние 20 лет вируса Коксаки В5. За 20 лет наблюдения идентифицировано 12 геновариантов вируса, принадлежавших к 2 ранее идентифицированным геногруппам и 5 субгеногруппам (A1, A3, A4, B1, B2), средняя доля нуклеотидных различий внутри геноварианта – $1,7 \pm 1,3$ %, между геновариантами – $17,0 \pm 5,6$ %. Циркуляция геновариантов, принадлежащих к различным геногруппам и субгеногруппам, регистрировалась параллельно на протяжении всего периода наблюдения. Различные геноварианты имели три основных паттерна циркуляции (длительная циркуляция на территории страны в течение 7–15 лет; длительная глобальная циркуляция и периодические заносы в Беларусь; кратковременная циркуляция в течение 1–3 лет). Страна происхождения ближайшего общего предка была установлена для 8 из 12 исследуемых геновариантов и включала Китай, Францию и Беларусь (вероятность 89–100 %). Время, отделяющее ближайшего общего предка от появления геноварианта в популяции составило от 1 до 7 лет, в среднем – $3,1 \pm 1,2$ года. Отдельные аминокислотные замены, идентифицированные в составе основного капсидного белка вирусов Коксаки В5, были общими для изолятов, принадлежащих к одной геногруппе, субгеногруппе, одному или нескольким геновариантам. Однако в совокупности набор мутаций у изолятов каждого геноварианта, за исключением геновариантов CVB5_BY6 и CVB5_BY8, был уникальным. При этом все мутации, обнаруженные у геновариантов Коксаки В5, ранее уже встречались у различных штаммов вируса, циркулировавших в других странах мира, и были описаны как нейтральные. Периодическое появление одних и тех же геновариантов вируса Коксаки В5 на территории нашей страны указывает на то, что основную роль в процессе их циркуляции играет не появление новых антигенных вариантов вследствие аминокислотных замен, а накопление достаточной неиммунной прослойки населения, восприимчивой к конкретному геноварианту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Фено- и генетическое разнообразие энтеровирусов в Республике Беларусь, 2003–2022 / Н. В. Поклонская, Т. В. Амвросьева, З. Ф. Богуш [и др.] // Eurasian Journal of Applied Biotechnology. – 2023. – Vol. 4. – P. 64–76. <http://doi.org/10.11134/btp.4.2023.7>
2. Molecular typing and epidemiology of enteroviruses identified from an outbreak of aseptic meningitis in Belgium during the summer of 2000 / I. Thoelen, P. Lemey, I. van der Donck [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2003. – Vol. 70, N 3. – P. 420–429. <https://doi.org/10.1002/jmv.10412>
3. Использование различных модификаций метода ПЦР при диагностике энтеровирусных инфекций / Н. В. Поклонская, Т. В. Амвросьева, О. В. Дьяконова, О. Б. Щербакова // Медицинские новости. – 2004. – № 1. – С. 91–93.

4. Модифицированный метод гнездовой полимеразной цепной реакции в одной пробирке для детекции энтеровирусов / Н. В. Поклонская, Т. В. Амвросьева, О. В. Дьяконова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 46–47.
5. Kumar, S. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets / S. Kumar, G. Stecher, K. Tamura // *Molecular Biology and Evolution*. – 2016. – Vol. 33, N 7. – P. 1870–1874. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw054>
6. NCBI BLAST: a better web interface / M. Johnson, I. Zaretskaya, Y. Raytselis [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2008. – Vol. 36, iss. 2. – P. W5–W9. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn201>
7. Relaxed phylogenetics and dating with confidence / A. J. Drummond, S. Y. Ho, M. J. Phillips, A. Rambaut // *PLoS Biology*. – 2006. – Vol. 4, N 5. – P. e88. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040088>
8. Bayesian phylogenetic and phylodynamic data integration using BEAST 1.10 / M. A. Suchard, P. Lemey, G. Baele [et al.] // *Virus Evolution*. – 2018. – Vol. 4, N 1. – P. vey016. <https://doi.org/10.1093/ve/vey016>
9. Posterior summarization in Bayesian Phylogenetics using Tracer 1.7 / A. Rambaut, A. J. Drummond, D. Xie [et al.] // *Systematic Biology*. – 2018. – Vol. 67, N 5. – P. 901–904. <https://doi.org/10.1093/sysbio/syy032>
10. Glanz, S. A. Primer of Biostatistics / S. A. Glanz. – 4th ed. – New York: McGraw-Hill Inc., 1997. – 473 p.
11. Changes in enterovirus epidemiology after easing of lockdown measures / E. L. Forero, M. Knoester, L. Gard [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2023. – Vol. 169. – Art. 105617. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105617>
12. Echovirus 11 lineage I and other enterovirus in hospitalized children with acute respiratory infection in Southern Italy (2022–2023) / D. Loconsole, F. Centrone, A. Sallustio [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 146. – Art. 107091. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107091>
13. Poliovirus and other enteroviruses from environmental surveillance in Italy, 2009–2015 / R. Delogu, A. Battistone, G. Buttinelli [et al.] // *Food and Environmental Virology*. – 2018. – Vol. 10, N 4. – P. 333–342. <https://doi.org/10.1007/s12560-018-9350-8>
14. Analysis of coxsackievirus B5 infections in the central nervous system in Brazil: insights into molecular epidemiology and genetic diversity / R. S. Machado, F. Gomes-Neto, M. L. Aguiar-Oliveira [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, N 5. – Art. 899. <https://doi.org/10.3390/v14050899>
15. Prevalence of non-polio enteroviruses in the Sewage of Guangzhou City, China, from 2013 to 2021 / S. Huang, Y. Zhang, W. Zhang [et al.] // *Microbiology Spectrum*. – 2023. – Vol. 11, N 3. – P. e0363222. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03632-22>
16. Farshadpour, F. Molecular epidemiology of enteroviruses and predominance of echovirus 30 in an Iranian population with aseptic meningitis / F. Farshadpour, R. Taherkhani // *Journal of Neurovirology*. – 2021. – Vol. 27, N 3. – P. 444–451. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00973-1>
17. NESS Surveillance Data (May 9, 2024) // National Enterovirus Surveillance System. – URL: https://www.cdc.gov/ness/data-vis/index.html#cdc_data_surveillance_section_2-2021-data-summary (date of access: 29.06.2024).
18. An outbreak of aseptic meningitis caused by a distinct lineage of coxsackievirus B5 in China / N. Liu, L. Jia, J. Yin [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 23. – P. 101–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.02.005>
19. Enteroviral infection outbreak in the Republic of Belarus: principal characteristics and phylogenetic analysis of etiological agents / T. V. Amvrosieva, N. V. Paklonskaya, A. A. Biazruchka [et al.] // *Central European Journal of Public Health*. – 2006. – Vol. 14, N 2. – P. 67–73. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3369>
20. Генетические характеристики и филогенетический анализ энтеровирусов, вызвавших вспышечную и sporadическую заболеваемость в г. Минске в 2003–2005 гг. / Н. В. Поклонская, Е. П. Кишкурно, Т. В. Амвросьева, А. А. Безручко // *Военная медицина*. – 2007. – № 2. – С. 90–94.
21. Филогенетический анализ вирусов ЕСНО 6 и Коксаки B5, вызвавших вспышки и сезонные подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией / Н. В. Поклонская, А. А. Безручко, Т. В. Амвросьева [и др.] // *Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / НИИ эпидемиол. и микробиол. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь*. – Минск, 2008. – Вып. 1. – С. 52–57.
22. Безручко, А. А. Генетические характеристики и филогенетические взаимоотношения эпидемически значимых возбудителей энтеровирусной инфекции в Республике Беларусь: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.06 / Безручко Алексей Анатольевич; НИИ эпидемиол. и микробиол. М-ва здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2009. – 22 с.
23. Characterization of a putative ancestor of coxsackievirus B5 / M. Gullberg, C. Tolf, N. Jonsson [et al.] // *Journal of Virology*. – 2010. – Vol. 84, N 19. – P. 9695–9708. <https://doi.org/10.1128/jvi.00071-10>
24. Phylogenetic patterns of human coxsackievirus B5 arise from population dynamics between two genogroups and reveal evolutionary factors of molecular adaptation and transmission / C. Henquell, A. Mirand, J. Richter [et al.] // *Journal of Virology*. – 2013. – Vol. 87, N 22. – P. 12249–12259. <https://doi.org/10.1128/JVI.02075-13>
25. Molecular epidemiology reveals the co-circulation of two genotypes of Cxsackievirus B5 in China / Y. He, H. Wei, L. Wei [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, N 12. – Art. 2693. <https://doi.org/10.3390/v14122693>

References

1. Poklonskaya N. V., Amvros'eva T. V., Bogush Z. F., Shilova Yu. A., Koltunova Yu. B., Dashkevich A. M., Zapol'skaya V. V., Kishkurno E. P. Phenotypic and genetic diversity of enteroviruses in the Republic of Belarus, 2003–2022. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*, 2023, vol. 4, pp. 64–76. <https://doi.org/10.11134/btp.4.2023.7>
2. Thoelen I., Lemey P., Van Der Donck I., Beuselinck K., Lindberg A. M., Van Ranst M. Molecular typing and epidemiology of enteroviruses identified from an outbreak of aseptic meningitis in Belgium during the summer of 2000. *Journal of Medical Virology*, 2003, vol. 70, no. 3, pp. 420–429. <https://doi.org/10.1002/jmv.10412>

3. Poklonskaya N. V., Amvros'eva T. V., D'yakonova O. V., Shcherbakova O. B. The use of various modifications of the PCR method in the diagnosis of enteroviral infections. *Meditinskije novosti* [Medical news], 2004, no. 1, pp. 91–93 (in Russian).
4. Poklonskaya N. V., Amvros'eva T. V., D'yakonova O. V., Shcherbakova O. B., Voilokova R. Ya. Modified one-tube nested polymerase chain reaction method for detection of enteroviruses. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2004, no. 4, pp. 46–47 (in Russian).
5. 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>
6. Johnson M., Zaretskaya I., Raytselis Y., Merezukh Y., McGinnis S., Madden T. L. NCBI BLAST: a better web interface. *Nucleic Acids Research*, 2008, vol. 36, iss. 2, pp. W5–W9. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn201>
7. Drummond A. J., Ho S. Y., Phillips M. J., Rambaut A. Relaxed phylogenetics and dating with confidence. *PLoS Biology*, 2006, vol. 4, no. 5, pp. e88. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040088>
8. Suchard M. A., Lemey P., Baele G., Ayres D. L., Drummond A. J., Rambaut A. Bayesian phylogenetic and phylodynamic data integration using BEAST 1.10. *Virus Evolution*, 2018, vol. 4, no. 1, p. vey016. <https://doi.org/10.1093/ve/vey016>
9. Rambaut A., Drummond A. J., Xie D., Baele G., Suchard M. A. Posterior summarization in Bayesian Phylogenetics using Tracer 1.7. *Systematic Biology*, 2018, vol. 67, no. 5, pp. 901–904. <https://doi.org/10.1093/sysbio/syy032>
10. Glanz S. A. *Primer of Biostatistics. 4th ed.* New York, McGraw-Hill Inc., 1997. 473 p.
11. Forero E. L., Knoester M., Gard L., Ott A., Brandenburg A. H., McCall M. B. B., Niesters H. G. M., Van Leer-Buter C. Changes in enterovirus epidemiology after easing of lockdown measures. *Journal of Clinical Virology*, 2023, vol. 169, art. 105617. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105617>
12. Loconsole D., Centrone F., Sallustio A., Casulli D., Zagaria R., Sacco D. [et al.]. Echovirus 11 lineage I and other enterovirus in hospitalized children with acute respiratory infection in Southern Italy (2022–2023). *International Journal of Infectious Diseases*, 2024, vol. 146, art. 107091. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107091>
13. Delogu R., Battistone A., Buttinelli G., Fiore S., Fontana S., Amato C. [et al.]. Poliovirus and other enteroviruses from environmental surveillance in Italy, 2009–2015. *Food and Environmental Virology*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 333–342. <https://doi.org/10.1007/s12560-018-9350-8>
14. Machado R. S., Gomes-Neto F., Aguiar-Oliveira M. L., Burlandy F. M., Tavares F. N., da Silva E. E., Sousa I. P. Jr. Analysis of coxsackievirus B5 infections in the central nervous system in Brazil: insights into molecular epidemiology and genetic diversity. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 5, art. 899. <https://doi.org/10.3390/v14050899>
15. Huang S., Zhang Y., Zhang W., Chen M., Li C., Guo X. [et al.]. Prevalence of non-polio enteroviruses in the sewage of Guangzhou City, China, from 2013 to 2021. *Microbiology Spectrum*, 2023, vol. 11, no. 3, p. e0363222. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03632-22>
16. Farshadpour F., Taherkhani R. Molecular epidemiology of enteroviruses and predominance of echovirus 30 in an Iranian population with aseptic meningitis. *Journal of Neurovirology*, 2021, vol. 27, no. 3, pp. 444–451. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00973-1>
17. NESS Surveillance Data (May 9, 2024). *National Enterovirus Surveillance System*. Available at: https://www.cdc.gov/ness/data-vis/index.html#cdc_data_surveillance_section_2-2021-data-summary (accessed 29.06.2024).
18. Liu N., Jia L., Yin J., Wu Z., Wang Z., Li P., Hao R., Wang L., Wang Y., Qiu S., Song H. An outbreak of aseptic meningitis caused by a distinct lineage of coxsackievirus B5 in China. *International Journal of Infectious Diseases*, 2014, vol. 23, pp. 101–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.02.005>
19. Amvrosieva T. V., Poklonskaya N. V., Biazruchka A. A., Kazinets O. N., Bohush Z. F., Fisenko E. G. Enteroviral infection outbreak in the Republic of Belarus: principal characteristics and phylogenetic analysis of etiological agents. *Central European Journal of Public Health*, 2006, vol. 14, no. 2, pp. 67–73. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3369>
20. Poklonskaya N. V., Kishkurno E. P., Amvros'eva T. V., Bezruchko A. A. Genetic characteristics and phylogenetic analysis of enteroviruses that caused outbreak and sporadic morbidity in Minsk in 2003–2005. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2007, no. 2, pp. 90–94 (in Russian).
21. Poklonskaya N. V., Bezruchko A. A., Amvros'eva T. V., Bogush Z. F., Kazinets O. N., Dedyulya K. L. Phylogenetic analysis of ECHO 6 and Cocksackie B5 viruses caused outbreaks and seasonal rises of morbidity in Belarus. *Sovremennye problemy infektsionnoi patologii cheloveka: sbornik nauchnykh trudov* [Modern problems of human infectious pathology: collection of scientific papers]. Minsk, 2008, iss. 1, pp. 52–57 (in Russian).
22. Bezruchko A. A. *Genetic characteristics and phylogenetic relationships of epidemically significant pathogens of enterovirus infection in the Republic of Belarus*. Abstract of Ph. D. diss. Minsk, 2009. 22 p. (in Russian).
23. Gullberg M., Tolf C., Jonsson N., Mulders M. N., Savolainen-Kopra C., Hovi T., Van Ranst M., Lemey P., Hafenstein S., Lindberg A. M. Characterization of a putative ancestor of coxsackievirus B5. *Journal of Virology*, 2010, vol. 84, no. 9, pp. 9695–9708. <https://doi.org/10.1128/jvi.00071-10>
24. Henquell C., Mirand A., Richter J., Schuffenecker I., Böttiger 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>
25. He Y., Wei H., Wei L., Fan H., Yan D., Zhao H. [et al.]. Molecular epidemiology reveals the co-circulation of two genotypes of Cocksackievirus B5 in China. *Viruses*, 2022, vol. 14, no. 12, art. 2693. <https://doi.org/10.3390/v14122693>

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). <https://orcid.org/0000-0001-6431-5050>. 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). <https://orcid.org/0000-0001-7309-152X>. E-mail: amvrosieva@gmail.com

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

Колтунова Юлия Борисовна – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-6488-9422>. E-mail: labsanvir@gmail.com

Бельская Инна Валерьевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0003-4044-6827>. E-mail: labsanvir@gmail.com

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). <https://orcid.org/0000-0001-6431-5050>. 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). <https://orcid.org/0000-0001-7309-152X>. E-mail: amvrosieva@gmail.com

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

Yulia B. Kaltunova – Junior Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-6488-9422>. E-mail: labsanvir@gmail.com

Ina V. Belskaya – Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0003-4044-6827>. E-mail: labsanvir@gmail.com