

В.И. Задорожная

ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ ЭНТЕРОВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА И ХАРАКТЕРИСТИКА ИХ НЕКОТОРЫХ “НОВЫХ” ТИПОВ

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины”, Киев

Стремительное развитие вирусологии на протяжении последних десятилетий позволило пересмотреть таксономию пикорнавирусов, в том числе энтеровирусов, число идентифицированных типов которых увеличилось почти в 2 раза. Появились новые данные относительно их роли в инфекционной и соматической патологии. Молекулярно-эпидемиологические исследования позволяют проследить формирование и эволюцию как новых, так и известных типов энтеровирусов человека.

Ключевые слова: энтеровирусы человека, вирус Коксаки А, вирус Коксаки В, ЕСНО, новые типы энтеровирусов человека.

Несмотря на то, что первый энтеровирус (EV) (полиовирус — PV) был открыт К. Landsteiner и Е. Роррег еще в начале прошлого столетия [18], и к 1970-м годам их число уже превысило 60, темпы выявления новых типов энтеровирусов стремительно ускорились на протяжении последнего десятилетия. С одной стороны, это связано с развитием молекулярно-генетических методов исследования, что позволяет более качественно осуществлять идентификацию и внутритиповую дифференциацию изолятов. С другой стороны, с глобальным влиянием биологических и социальных факторов; таких как иммунопрофилактика полиомиелита, увеличение числа иммунокомпроментированных лиц, в организме которых энтеровирусы способны персистировать на протяжении нескольких месяцев и даже лет, интенсификацией миграционных процессов, ухудшением экологических условий, в том числе увеличивающееся загрязнение бытовых сточных вод химическими продуктами и др., что способствует селекции наиболее стойких к воздействию абиотических факторов вариантов вирусов, сказывается на изменчивости вирусов и способствует ускорению эволюционных процессов. В настоящее время энтеровирусы человека (HEV — human enterovirus) насчитывают более 100 типов, и их число с каждым видом увеличивается.

Цель работы — представить современную классификацию HEV и охарактеризовать, в том числе и с молекулярно-генетической позиции,

энтеровирусы тех типов, которым по мере их идентификации присваиваются соответствующие последующие номера, характеризующие их тип.

Согласно длительное время существовавшей и еще используемой в рутинной практике классификации энтеровирусов человека, основанной на их биологических свойствах и вызываемых ими заболеваний, к энтеровирусам человека относились полиовирус (PV) (3 типа), вирусы Коксаки А (CV-A) (24 типа), Коксаки В (CV-B) (6 типов), ЕСНО (E) (33 типа), EV типов 68–72. В соответствии с последней редакцией таксономии вирусов HEV разделяют на 4 вида: HEV-A, HEV-B, HEV-C, HEV-D [52]. Виды HEV объединяют типы энтеровирусов (табл.).

Эта классификация наряду с генетическим банком вирусов облегчает процедуру идентификации новых вирусных агентов и определения их таксономического положения. Главными таксономическими критериями являются тип нуклеиновой кислоты; наличие или отсутствие суперкапсида; форма вирионов; структура генома. Имеют значение филогенетическая связь между типами с учетом ограниченного круга хозяев и клеточных рецепторов, подобие состава протеина, сходство процессов репликации и генетической рекомбинации, идентичности генома.

Постепенно расширяется полнота секвенирования геномов HEV разных серотипов, что можно продемонстрировать на примере вирусов HEV-C (рис. 1) [12]. Возможно, по мере увеличения числа секвенированных регионов генома энтеровирусов новых серотипов для некоторых из них произойдет изменение в таксономическом положении.

Интенсивность современных миграционных процессов способствует достаточно быстрому распространению энтеровирусов новых типов. Кроме того, новыми серотипами могут оказаться вирусы, давно циркулировавшие, но относившиеся к нетипизируемым агентам в связи с недоступностью или отсутствием адекватных методов идентификации. При идентификации нового энтеровируса ему присваивается порядковый номер, характеризующий его тип.

Таблиця. Классификация энтеровирусов человека

Вид	Типы
HEV-A	CV-A2-A8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, EV-A71, EV-A76, EV-A89-A92, EV-A114, SV19, SV43, SV46, EV бабуинов A13
HEV-B	CV-A9, CV-A23, CV-B1-B6, E-1-E-7, E-9, E-11-E-21, E-24-E-27, E-29-E-33, EV-B69, EV-B73-B75, EV-B77-B88, EV-B93, EV-B97-B98, EV-B100-B101, EV-B106-B107, EV-B110, SA5
HEV-C	PV1-PV3, CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19-A22, CV-A24, EV-C95-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104-C105, EV-C109, EV-C113, EV-C116-C118.
HEV-D	EV-D68, EV-D70, EV-D94, EV-D111

Примечание: SV — simian enterovirus

Энтеровирус типа 68. Первым энтеровирусом, классифицированным таким образом, стал энтеровирус типа 68, впоследствии отнесенный к виду HEV-D (EV-D68). Впервые вирус изолирован в 1962 г. в США от 4 детей с пневмониями и бронхолитом (прототипный штамм Fernon) [6, 31, 59]. Вирус ассоциируется с поражением дыхательного тракта. Наибольшей группой риска являются дети в возрасте 1–4 лет. Однако 25% случаев заболеваний приходится на взрослых 20 лет и старше. В дальнейшем было установлено, что риновирус типа 87 и EV-D68 относятся к одному серотипу (EV-D68) и совмещают признаки, характерные для обоих родов семейства Picornaviridae. Для вируса этого типа не характерно широкое эпидемическое распространение. На протяжении 1970–2005 гг. в США выделено всего 26 его изолятов, в Японии за период 2006–2009 гг. — 14. В то же время, при обследовании пациентов с ОРВИ в Osaka (Япония) на протяжении июня — сентября 2010 г. EV-D68 определен у 15 пациентов (рис. 2).

Клеточные культуры Vero и RD-18S оказались нечувствительными к этому вирусу. Все изоляты имели делеции в 5'UTR и генетически отличались от штаммов, выделенных ранее.

В последние годы наблюдается тенденция к изменению клинического течения заболеваний, этиологически связанных с V-D68. Если ранее считалось, что этот возбудитель вызывает заболевания респираторного тракта с течением средней тяжести, не требующим госпитализации и интенсивных мер лечения, то в настоящее время есть сообщение CDC о 3 летальных случаях (2 — на Филиппинах и 1 — в Японии) [8]. При этом каких-либо закономерностей при анализе эпидемической ситуации на 6 различных территориях (Филиппины, Япония, Нидерланды, 3 штата США) (2008–2010 гг.) относительно возрастных

групп риска среди детского населения выявлено не было. В то же время, обобщенные результаты 95 случаев заболеваний свидетельствуют о более высокой восприимчивости детей в возрасте 0–4 года (54 ребенка). В Пекине, наоборот, на протяжении 2006–2010 гг. V-D68 наряду с CV-A21 был основной причиной респираторной заболеваемости среди взрослых [55].

Филогенетический анализ штаммов, изолированных в разных регионах мира, проведенный по региону генома VP1, показал существование в настоящее время 2 генетических линий этого вируса [19, 51]. Линия 1, свою очередь, подразделяется на 2 сублинии: 1.1 (штаммы из Японии и Дании, полученные в период 2004–2010 гг.) и 1.2 (штаммы из Великобритании, Японии, Нидерландов и Филиппин, полученные в период 2008–2010 гг.). В свою очередь, штаммы из Великобритании 2009 г. и некоторые штаммы из Дании и Японии 2009/2010 гг. отнесены к сублинии 1.2.1, тогда как штаммы из Филиппин — к сублинии 1.2.2. Штаммы V-D68, циркулировавшие в Великобритании в 2010 г., принадлежали к генетической линии 2. Подчеркивается, что в последние 2 десятилетия этот вирус приобретает все больший потенциал к повсеместному распространению.

Поскольку этот вирус в настоящее время все чаще выступает как этиологический фактор респираторных болезней, в том числе и во время вспышек, это требует соответствующего мониторинга его распространения.

Энтеровирус типа 69. EV-B69 впервые выделен в 1959 г. в Мехико из пробы фекалий 4-летнего здорового ребенка (прототипный штамм Toluca-1). Длительное время считался довольно редко встречающимся вирусом. На протяжении 1975–1983 гг. в ВОЗ было сообщено только о 7 его изолятах. В Австралии (1979 г.) и Сингапуре

Serotype: Coxsackievirus A1 (CV-A1)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A11 (CV-A11)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A13 (CV-A13)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A17 (CV-A17)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A19 (CV-A19)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A20 (CV-A20)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A21 (CV-A21)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A22 (CV-A22)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Coxsackievirus A24 (CV-A24)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C95 (EV-C95)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C96 (EV-C96)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C99 (EV-C99)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C102 (EV-C102)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C104 (EV-C104)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C105 (EV-C105)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C109 (EV-C109)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C113 (EV-C113)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C116 (EV-C116)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C117 (EV-C117)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR
Serotype: Enterovirus C118 (EV-C118)	5' UTR	VP4	VP2	VP3	VP1	2A	2B	2C	3A	3B	3C	3D	3' UTR

Рисунок 1. Регионы геномов Human enterovirus C (HEV-C), для которых проведено секвенирование (белые области показывают гены, которые еще не были секвенированы в полном объеме) [12]

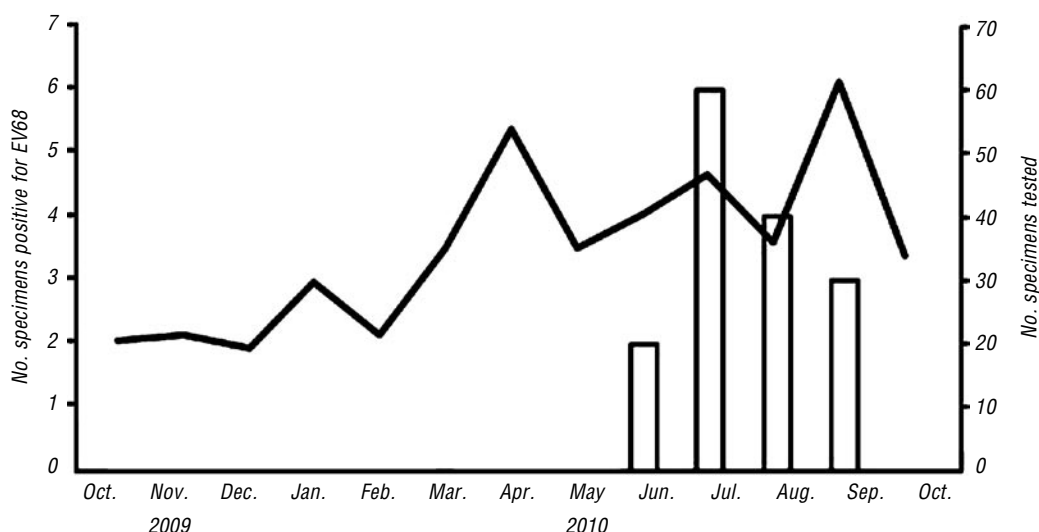


Рисунок 2. Распределение случаев выявления EV-D68 среди больных с ОРВИ в Osaka (Япония) при обследовании пациентов на протяжении октября 2009 г. — октября 2010 г. [59]

(1984 г.) этот вирус выделен из носоглоточных смывов детей с проявлениями респираторной инфекции.

Вирус выделяют на первичных культурах клеток почек обезьян, на перевиваемых клеточных культурах HEp-2 и Hela.

Согласно собственным исследованиям, проведенным в Украине в 1990-х годах, EV-B69 статистически чаще выделяли от больных с острыми кишечными инфекциями, чем от пациентов с подозрением на энтеровирусную этиологию с другими клиническими проявлениями, или от здоровых детей. EV-B69 определяли как этиологический агент ОВП у детей в Индии (2007–2009 гг.) [36]. Этот вирус в 17,1% случаев выявлялся при энтеровирусной микст-инфекции, а также в 58,3% от общего числа обнаружения этого вируса у больных с ОВП — в ассоциации с другими энтеровирусами. Указанное требует дальнейшего изучения его роли при том или ином клиническом течении энтеровирусной инфекции как самостоятельного агента, так и в качестве кофактора.

Вирус EV-B69 относится к виду HEV-B, наблюдается перекрестный иммунитет с вирусом E-6. Наибольшую близость по нуклеотидным последовательностям генома имеет с вирусом E-13. Оба вируса относятся также к виду HEV-B, обладают выраженным нейротропизмом, что свидетельствует, наряду с данными о выделении EV-B69 от больных с ОВП, о возможно еще не до конца нераскрытом аналогичном потенциале EV-B69.

Энтеровирус типа 70. EV-D70 был впервые изолирован в 1969 в Гане при вспышке острого

геморрагического конъюнктивита. Основными симптомами этой инфекции являются очень болезненный конъюнктивит и субконъюнктивальные геморрагии. Прототипным штаммом считают штамм J670/71. По Р1 геномному региону вирус подобен другим энтеровирусам, однако по регионам Р2 и Р3 более близок к вирусам Коксаки В и вирусам, вызывающим везикулярную болезнь свиней [39]. Оптимальная температура для репродукции вируса 33°C [2]. При 39°C прекращается синтез вирусной РНК. Вирус выделяют из конъюнктивальных и фарингеальных смывов, проб фекалий на человеческих и обезьяньих клеточных линиях.

Среди вирусов человека и животных до открытия EV-D70 не был известен возбудитель с подобными биологическими свойствами [40]. Этот вирус приводят как пример внезапного появления и быстрого распространения эмерджентного возбудителя. По результатам филогенетического анализа штаммов, изолированных вплоть до 1981 г., сделано предположение, что вирус появился в человеческой популяции в 1967 г. [2]. Скорость нуклеотидных замен составляет $3,8 \times 10^{-3}$ в год, что выше, чем для вируса гриппа и ВИЧ.

Кроме острого геморрагического конъюнктивита EV-D70 способен в отдельных случаях вызывать поражение нервной системы, сопровождающееся развитием острых вялых параличей с частотой 1 на 10000 манифестных форм инфекции [16, 54].

Уникальность поражения конъюнктивы глаза, вызываемая EV-D70, обусловлена, по всей вероятности, его способностью связываться с

рецепторами различных видов клеток [16]. Экспериментальными исследованиями при изучении такого взаимодействия с использованием двух вариантов вируса (штаммы EV70-Rmk и EV70-Dne) с отличающейся тропностью выявлены аминокислоты, ответственные за эти отличия, и их локализация в капсиде. Штамм EV70-Rmk получен в результате пассажей вируса в клеточной культуре почек макаки резус. Штамм EV70-Dne получен при пассажах штамма EV70-Rmk в культуре клеток HeLa и отличался заменой 5 аминокислот в его капсиде. В то же время, этот штамм не реплицировался в клетках почек макаки резус. Штамм EV70-Dne использует рецепторы DAF, что обуславливает его интенсивную репликацию в клетках HeLa с выраженной цитолитической активностью. Также наблюдалось его размножение в клетках 15C4 (конъюнктивальная культура). Для штамма EV70-Rmk, не использующего эти рецепторы, характерна крайне низкая репликация в HeLa, не сопровождающаяся цитопатическим действием. Однако он хорошо размножается в клетках человеческого глаза и культурах, полученных из мозговых клеток. Доказано, что именно 5 аминокислотных остатков, по которым отличаются указанные штаммы, формируют тот регион капсида, который определяет видовую специфичность EV-D70.

Энтеровирус типа 71 (EV-A71) — является одним из наиболее вирулентных человеческих энтеровирусов. Это предопределяет поиск генетических детерминант вирулентности, что важно как с позиции молекулярной эпидемиологии вызываемой ним инфекции, так и для получения аттенуированных штаммов в плане перспективы вакцинопрофилактики.

С этой целью исследовали аминокислотную последовательность полипротеина и нуклеотидную последовательность 5'-NTR и 3'-NTR регионов генома штаммов EV-A71, полученных от пациентов с тяжелым и средней тяжести течением заболевания (соответственно 25 и 31 штамм) [21]. Выявлены 4 аминокислоты в 2 позициях (Gly(P710)/Gln(P710)/Arg(P710) и Glu(P729) на DE- и EF-петле VP1. Одну (Lys(P930)) — на поверхности протеазы 2A и 4 нуклеотида в 3 позициях G(P272), U(P488) и A(P700)/U(P700)) в 5'-NTR регионе генома, которые ассоциируются с вирулентным фенотипом EV-A71. Показана нуклеотидная мутация штамма BJ08-Z004-3 в позиции 488, что соответствует позиции 491 прототипного штамма BrCr. Это может приводить к несходству дополнительной нуклеотидной пары и изменять

стабильность вторичной структуры IRES. Анализ нуклеотидной последовательности этого фрагмента показал, что на участке 696–714 5'-NTR, где находилась позиция A(P700)/U(P700), соотношения нуклеотидного строения для штаммов, изолированных при разных формах тяжести течения инфекции, существенно отличались. Таким образом, согласно представленным исследованиям вирулентность штаммов EV-A71, главным образом, определяется аминокислотами в 2 позициях VP1, 1 позицией протеазы 2A и нуклеотидами 3 позиций в 5'-NTR.

В работах многих авторов подчеркивается ведущая роль в патогенезе вызываемых EV-A71 заболеваний клеточного тропизма, ассоциированных механизмов вирус-индуцированной смерти клетки и взаимоотношения между вирусом и иммунитетом [9, 13]. Хотя несколько клеточных рецепторов для EV-A71 идентифицировано, работы в этом направлении продолжаются, так как предполагают вероятность наличия еще неустановленных рецепторов, что важно как для понимания патогенеза, так и для создания противовирусных препаратов и вакцин [5, 56]. Показано, что рецепторами для этого вируса являются SCARB2 (CD36b like-2) и PSGL-1 (CD162) [17, 22, 23, 60]. Рецептор SCARB2 является общим для всех штаммов EV-A71. Рецептор PSGL-1 присутствует на лейкоцитах.

При сравнительном анализе нуклеотидных последовательностей полного генома 5 вариантов вируса из разных биотопов организма иммунокомпromетированного пациента с диссеминированной инфекцией (респираторный, желудочно-кишечный тракты, нервная система, кровь) найдены 3 нуклеотидные изменения, происшедшие на протяжении 5 дней [9]. Одно из них заключалось в неконсервативном аминокислотном изменении в VP1, локализованном в BC-петле (L97R), регионе, считающемся сайтом иммуногенности. Также предполагается, что именно этот сайт имел важное значение в отношении адаптации к хозяину полиовируса. 2 других изменения касались консервативной аминокислотной замены в регионе 2B (A38V) и молчащая мутация в протеине 3D (L175). Дальнейшее исследование *in vitro* штаммов, сконструированных на основе клинических вариантов (генотип C) и штамма BrCr (генотип A) и имеющих одну или две несинонимические мутации, позволило сделать предположение о возможной роли таких замен во взаимоотношении вируса с рецепторами клетки хозяина. Также был сделан вывод о критической роли BC-петли региона VP1

в клеточном тропизме независимо от генотипа EV-A71, что, вероятно, и определяет диссеминацию и нейротропность этого вируса в случае инфицирования иммунокомпрометированных лиц.

Энтеровирус типа 73. Прототипным штаммом EV-B73 является штамм CA55-1988, выделенный в Калифорнии в 1955 году. Еще 2 штамма, с аналогичными антигенными характеристиками, изолированы в Калифорнии в 1964 и 1978 гг. и один штамм — в Омане в 1995 г. [26, 33]. Три штамма этого типа, изолированные в Корее (от здорового ребенка), Северной Индии (от больного с миокардитом) и Бангладеш (от 6-месячного ребенка с тошнотой и рвотой), оказались идентичными между собой на 98–99% по аминокислотным последовательностям белка VP1 и на 91,5–92,5% — с прототипным штаммом. В целом для 7 указанных выше штаммов были определены 2 кластера EV-B73: в 1-й входили штаммы из Южной и Восточной Азии, во 2-й — из Омана и Калифорнии, включая прототипный. Более детальные молекулярно-генетические исследования показали, что прототипный EV-B73 по определенной части геномного региона P2 оказался подобным вирусу Коксаки В-3, что свидетельствует о его рекомбинантном происхождении. На основании анализа географического ареала распространения этого вируса и филогенетических исследований высказано предположение, что прототипный штамм, выделенный в Калифорнии, в действительности является потомком вируса из Азии. В настоящее время в Китае 2 штамма этого вируса изолировано от здоровых детей и 1 — от больного с ОВП [47, 50]. Таким образом, несмотря на то, что вирус этого типа циркулирует не менее 50 лет, до настоящего времени не наблюдается тенденции к приобретению им эпидемического потенциала. Случаи его выявления являются спорадическими. В то же время постепенно расширяется известный спектр патологии, связанной с его этиологической ролью.

Энтеровирус типа 74. EV-B74 (штамм CA75-10213) идентифицирован и отнесен к виду HEV-B одновременно с EV-B75 [32]. В течение 1975 — 2000 гг. идентифицировано 6 штаммов EV-B74, изолированных в США, Китае, Франции, Бангладеш, Ираке. В 2002–2003 гг. 2 штамма этого вируса выделено во Вьетнаме, в 2005–2006 гг. 1 штамм — в Корее [35, 38]. Этот вирус может быть этиологическим агентом острых вялых параличей (ОВП), лихорадочных состояний, патологии легких, диарей. Внутри серотипа оба вируса имели идентичность по региону VP1 на 77,2% и >

(по аминокислотной последовательности — на 89,5%). Изоляты двух разных типов отличались между собой и от представителей других серотипов на 31% и > по нуклеотидной последовательности и на 25% — по аминокислотной. Отличия по нуклеотидной последовательности полного региона P1 составляли также 31% и >, по аминокислотной — 26%. Внутри серотипа отличия по аминокислотной последовательности составляли <8%. Исследования последних лет дают основание говорить о повсеместном распространении вируса с преобладанием на территории Азии [53]. Результаты генетического изучения изолятов свидетельствуют о высокой вариабельности среди штаммов EV-B74 и частой рекомбинации с другими вирусами HEV-B. Прототипным считается штамм CA75-10213, выделенный в Калифорнии [59].

Энтеровирус типа 75. EV-B75 выделяли на протяжении 1974–2000 гг. из спинно-мозговой жидкости, проб фекалий и носоглоточных смывов пациентов в Эфиопии, Омане, Бангладеш и США [32]. Как новый тип EV его предложено классифицировать в 2004 г. Прототипным считается штамм OK85-10219, выделенный в Оклахоме [59]. Вирус периодически идентифицируют как этиологический агент ОВП и острых респираторных заболеваний [50]. В Южной Индии в течение 2005–2007 гг. среди 105 детей, инфицированных EV-B75, у 5 (4,7%) наблюдали синдром энцефалита [20]. В 2007–2009 гг. в 3 штатах Индии EV-B75 стал причиной 12 случаев ОВП [36]. Идентичность изолированных штаммов по нуклеотидной последовательности геномного региона VP1 составила 84%, по аминокислотной — 92–100%. В 2005–2006 гг. его выделяли от больных серозным менингитом в Испании, в том числе во время полифилетичной энтеровирусной вспышки этой болезни весной 2006 году [3, 7]. EV-B75 циркулировали одновременно с энтеровирусами E-30 (был доминирующим этиологическим агентом), E-4, -6, -9, -11, -13, -14, -18, -29, CV-A9, CV-B4, -B5. Доля больных, у которых определяли EV-B75, составляла около 10,8%. Есть также данные о выделении этого вируса от больных при лихорадках и острых кишечных заболеваниях [37]. Последнее касается детей в возрасте младше 1 года. Судьба этого вируса, впервые изолированного более 35 лет тому назад, и занявшего свое таксономическое положение спустя 30 лет, является опосредованным свидетельством того, что в настоящее время среди нетипируемых агентов может находиться множество штаммов — потенциальных кандида-

тов быть идентифицированными в будущем как энтеровирусы новых типов или принадлежащих к уже известным новым типам.

Энтеровирус типа 76. EV-A76 (одновременно с EV-A89, EV-A90 и EV-A91) первоначально был изолирован от больных с ОВП в Бангладеш, также его циркуляция наблюдалась в Демократической Республике Конго (2000–2001 гг.), т.е. в регионах, где имеет место частое контактирование человека с обезьянами [11, 14]. В этот же период EV-A76 (штамм KAZ00-14550) выделен от больного с ОВП в Казахстане [27]. Штамм KAZ00-14550 по геномному фрагменту VP1 оказался идентичен с другими известными изолятами EV-A76 на 87,2–92,9%, по аминокислотной последовательности — на 92,9–99,0% [43]. Штамм EV-A76, изолированный в 2004 г. от больного с ОВП в Китае, был идентичен с другими известными штаммами этого типа на 80,7–94,7% по геномному фрагменту VP1 и имел рекомбинацию с другими вирусами вида HEV-A в геномных регионах P2 и P3 [57]. В 2006 году EV-A76 наряду с EV-A89 (89,3%) был превалирующим этиологическим агентом среди энтеровирусов, выделенных при обследовании 306 пациентов во время вспышки энцефалитов в северной Индии [41]. В целом частота выделения энтеровирусов составила 21,6%. По нуклеотидным последовательностям VP1/2A или VP1 регионов генома они оказались на 92,7%–97,7% идентичными штаммам, изолированным в Бангладеш от больных с ОВП. Во время этой вспышки, продолжавшейся с апреля по октябрь, зарегистрировано 1912 случаев энцефалита, в том числе 411 (21,5%) летальных.

Энтеровирус типа 77. EV-B77 (штамм W549–122/99) впервые идентифицирован как вирус нового типа при изучении изолята, выделенного во Франции в 1999 г. от ребенка с серозным менингитом [25, 30]. Энтеровирус (штамм FR/CF496–99, прототипный штамм), выделенный во Франции в 1999 г от 4-летнего ребенка из Косово с диагнозом сальмонеллезного гастроэнтерита, по геномной области, кодирующей капсидный белок VP1, принадлежал к HEV-B и по результатам филогенетического анализа был наиболее близок к EV-B77 [4]. В то же время, по геномному региону P3 вирус был идентичен более чем на 80% с прототипным штаммом ECHO-30. Позднее был секвенирован геном штамма USA/TX96–10394, выделенного в 1996 году в Техасе (США) из проб фекалий 8-недельного ребенка с энцефалитом [30]. Как показали исследования, вирус также принадлежал к EV-B77 и вызывал цитопатогенное действие в

клеточных культурах RMK (primary rhesus monkey kidney cells), MRC-5 (human lung fibroblast) и SF (human foreskin fibroblast).

EV-B77 идентифицирован во Франции, при изучении изолятов выделенных в Демократической Республике Конго (2000–2001 гг.) от детей с ОВП [14].

Энтеровирус типа 78. EV-B78 впервые идентифицирован параллельно с EV-B77 [25]. Штамм W137-126/99 (прототипный), выделенный во Франции из носоглоточного смыва ребенка в возрасте 1 год с острым заболеванием нижнего отдела респираторного тракта, на основании результатов молекулярно-генетического изучения отнесен к виду HEV-B как EV-B78. По данным секвенирования N-терминальной части VP1 оба вируса (EV-B77 и EV-B78) отличались от всех прототипных энтеровирусов более чем на 29%. На протяжении 2008–2009 гг. EV-B78 изолирован от 4 больных с ОВП в Индии.

Энтеровирус типа 79. 17 энтеровирусных изолятов, полученных из 4 стран, в 2007 году идентифицированы как принадлежащие к 13 новым типам HEV-B, в том числе и EV-B79 (типы 79–88, 97, 100–101) [29]. Штаммы, относящиеся к каждому из этих типов, имели аминокислотную идентичность не менее 91%. Штаммы разных типов по нуклеотидной последовательности региона VP1 отличались не менее на 27%, а по аминокислотной — на 26%. В целом по нуклеотидной последовательности региона P1 штаммы разных типов отличались не меньше, чем на 17%, по аминокислотной — на 14,5%, в то время, как внутри типа последний показатель характеризовался выраженной консервативностью и не превышал 8%. По регионам P2 и P3 у изучаемых штаммов аминокислотная идентичность с другими типами HEV-B превышала 93%.

Прототипный штамм EV-B79 (USA/CA79–10384) выделен в 1979 г. в Калифорнии [59]. 2 штамма энтеровирусов (TS94-0534 и NH95-0601), изолированных от японских туристов, путешествовавших по Азиатским странам, впоследствии также были идентифицированы как EV-B79. По нуклеотидной последовательности VP1 оба изолята оказались соответственно на 86,7% и 92,6% идентичными прототипному штамму (по аминокислотной последовательности — на 94,6% и 99,1%).

Энтеровирус типа 80. Прототипным считается штамм CA67-10387, выделенный в 1967 г. в Калифорнии [59]. В дальнейшем несколько штаммов изолировали от больных с ОВП и здоровых детей

в Омане, Кении и Индии [48]. В Китае EV-B80 был впервые выделен от больного с ОВП в 2004 г. (штамм HZ01/SD/CHN/2004). Его геном оказался на 79,5% идентичным прототипному штамму и имел вставку из 36 нуклеотидов в 3'-конце VP1 региона. По полипептидному кодирующему региону идентичность составляла 78,6%. В этом геномном регионе не наблюдались внутритиповые рекомбинации этого штамма с энтеровирусами других типов. В то же время, множественные изменения за счет рекомбинации с прототипным вирусом E-19 обнаружены на участке нуклеотидного фрагмента 3980–4160 некодирующего региона и с прототипным вирусом E-27 — на участке 4820–4960.

EV-B80 выделили от 5 детей с ОВП в 3 индийских штатах (2007–2009 гг.) на фоне интенсивной циркуляции энтеровирусов других типов [36]. По нуклеотидной последовательности штаммы оказались идентичными на 75–79%, по аминокислотной — на 89–96%.

Энтеровирус типа 81. Прототипным является штамм SA68-10389, выделенный в 1968 г. в Калифорнии [59]. Этот вирус изолирован в 2008 г. от больного с ОВП в Индии [36]. В European Nucleotide Archive находится информация о секвенировании геномного участка длиной 613 нуклеотидных последовательностей штамма HEV/EV-81/PAK/RRL-22-2009, изолированного от больного с ОВП в Пакистане. Таким образом, в настоящее время нет сведений об эпидемическом распространении этого вируса. Его обнаруживают спорадически при осуществлении эпидемиологического надзора за ОВП. Кроме того, как и для большинства энтеровирусов новых типов далеко не во всех странах доступны методы идентификации, поэтому большинство из них классифицируются как нетипированные агенты.

Энтеровирус типа 82. Прототипным является штамм SA64-10390, выделенный в 1964 г. в Калифорнии [59]. Описаны случаи ОВП, связанные с этим вирусом [1].

Энтеровирус типа 83. Прототипным является штамм SA76-10392. В Индии на протяжении 2007–2009 гг. этот вирус был этиологическим агентом ОВП у 6 детей [36].

Энтеровирус типа 84. Прототипным является штамм CIV2003-10603. В 2008 г. этот вирус наряду с превалирующими в этой патологии вирусами EV-A71 и CV-A16 был этиологическим агентом болезни рук, ног и рта в Хучжоу (Китай), а также 4 случаев ОВП в Индии [36, 62].

Энтеровирус типа 85. EV-B85 (Прототип штамма BAN00-10353/BAN/2000) впервые изолирован в Бангладеш в 2000 году. При изучении генетической характеристики 33 штаммов этого вируса, циркулировавшего в Китае (2011 г.), показана их принадлежность к 2 генетическим линиям, а также наличие рекомбинации с энтеровирусом неизвестного серотипа, который относится к HEV-B. Два штамма, выделенные от пациентов с ОВП, и 1 — от контактного, были нечувствительными к температуре и имели некоторые нуклеотидные замены в некодирующем регионе и в кодирующих регионах 2С или 3D в отличие от прототипного штамма [45, 46].

Энтеровирус типа 86. Прототипным является штамм BAN00-10354, выделенный в Бангладеш в 2000 г. В 2008 г. этот вирус изолирован от больного с ОВП в Индии [36].

Энтеровирус типа 88. Прототипным является штамм BAN01-10398, выделенный в Бангладеш в 2001 году. В 2008 г. этот вирус изолирован от больного с ОВП в Индии [36].

Энтеровирусы типов 89, 90 и 91. EV-A89, EV-A90 и EV-A91 первоначально были изолированы от больных с ОВП в Бангладеш [11]. Позже EV-A90 (штамм LVA02-10337) выявлен у здорового ребенка в Латвии [27]. На протяжении 2007–2009 гг. EV-A89 и EV-A90 в единичных случаях выделяли от больных с ОВП в Индии [36].

Энтеровирус типа 93. EV-B93 впервые изолирован от больного с ОВП в Демократической республике Конго [14]. В 2008–2009 гг. этот вирус изолировали от больных с ОВП в Индии (4 случая) [36].

Энтеровирус типа 94. EV-D94 идентифицирован финскими учеными (2007 г.) при молекулярно-генетическом изучении 4 штаммов энтеровирусов, выделенных из сточных вод Египта, и 1 штамма от пациента с ОВП в Демократической республике Конго [44]. По нуклеотидным последовательностям геномного региона VP1 эти штаммы на 66,6–69,4% оказались подобными вирусу EV-D70, а по аминокислотным последовательностям — на 74,7–76,6%. Вирус обладал широким клеточным тропизмом. Использование антител к известным энтеровирусным рецепторам не оказывало влияния на его репродукцию. На основании ретроспективных серологических исследований сделано заключение о том, что вирус широко циркулировал в Финляндии на протяжении 2 последних десятилетий. В дальнейшем в эксперименте показана тропность этого

вируса к островковым β -клеткам поджелудочной железы, что свидетельствует о его диабетогенном потенциале [15].

Энтеровирус типа 96. EV-C96 впервые был выделен от детей с ОВП и от здоровых [43]. По результатами частичного секвенирования геномной области 3D штаммы EV-C96 оказались немонотипными, с достаточно выраженным потенциалом к рекомбинациям с такими представителями HEV-C, как PV1, CV-A1, CV-A19 и CV-A22. Данные полного секвенирования генома 2 изолятов EV-C96, выделенных от здоровых детей в Финляндии, подтвердили существенные нуклеотидные отличия между штаммами за счет рекомбинаций с другими представителями HEV-C [42]. Аналогичные данные получены и при изучении 2 штаммов, выделенных от больных с ОВП в Китае в 2005 г. и 2009 г. [58]. По VP1 региону эти штаммы на 82,7% оказались идентичными между собой и на 77,6–86,6% — с 3 штаммами, сведения о которых представлены в GenBank.

Энтеровирус типа 97. Этот вирус выделяют как от здоровых детей, так и от пациентов с ОВП [43, 50]. В 2007–2009 гг. он был причиной 4 случаев ОВП в Индии [36]. Прототипным является штамм BAN99-10355. При изучении штамма EV-B97 (99188/SD/CHN/1999/EV97), изолированного в Китае в 1999 г. при обследовании больного с ОВП, показано, что формирование генетических линий, отличающихся от прототипного варианта, происходит за счет повторных рекомбинаций, главным образом, с другими вирусами, принадлежащими к HEV-B, в P2 и P3 кодирующих регионах [49].

Энтеровирус типа 100. EV-B100 был причиной ОВП в Индии в 2007 г. и 2009 г. (по 2 случая) [36].

Энтеровирус типа 109. EV-C109 впервые изолирован от больного с респираторными симптомами в Никарагуа в 2010 году. [61]. В последующем, при проведении исследований с целью ретроспективной оценки возможности циркуляции этого вируса в предыдущие годы, он был обнаружен в назофарингеальном смыве, отобранном в Венгрии в январе 2007 г. от ребенка в возрасте 2,5 лет с острой респираторной инфекцией, бронхитом и пневмонией (1,1% от числа обследованных детей с острой респираторной инфекцией в возрасте до 10 лет). В пробах материала от детей в возрасте до 2 лет с острым поражением нижних дыхательных путей (2 случая, 0,2% от числа обследованных) и у 1 пациента (0,6%) после пересадки костного мозга с острой инфекцией верхнего отдела респиратор-

ного тракта (Италия) [10, 34]. По нуклеотидной последовательности гена VP1 эти штаммы оказались близкородственными к прототипному. Эти данные свидетельствуют о достаточно широком распространении EV-C109, в том числе и в период, предшествовавший его открытию.

Некоторые новые энтеровирусы человека и обезьян. В настоящее время глубоко исследуется вопрос генетического родства энтеровирусов человека и обезьян, особенно шимпанзе, возможности передачи некоторых перекрестных разновидностей между человеком и обезьянами с последующей циркуляцией в обеих популяциях, а также риска этих животных как источника новых для человека энтеровирусов с эпидемическим потенциалом. Опасность такого сценария подтверждается тем фактом, что некоторые энтеровирусы, изолированные от обезьян, по данным молекулярно-генетического изучения генома отнесены к HEV (SV19, SV43, SV46, EV бабуинов A13 и др.).

EV-92 и EV-103 впервые выделены при вспышке диареи в обезьяньем питомнике в США, где они были этиологическими агентами заболевания вместе с обезьяньими энтеровирусами SV6, SV19 и SV46 [24]. В последствии на основании молекулярно-генетических исследований генома (RT-PCR и секвенирование части генома) было показано, что EV-92 и SV46 являются обезьяньими энтеровирусами, которые отнесены к виду HEV-A, EV-103 остается пока еще неклассифицированным [28]. Это свидетельствует о роли энтеровирусов обезьян в эволюции HEV, хотя в современных условиях урбанизации, которая сопровождается повсеместным загрязнением водоемов бытовыми сточными водами, созданием питомников животных, зоопарков, сафари-парков, нельзя исключить возможности обратного процесса — адаптации HEV к циркуляции в обезьяньей популяции.

Хотя полные последовательности капсидов для энтеровирусов обезьян A13, SV19, SV43 или SV46 пока недоступны, филогенетический анализ по белку VP1 свидетельствует, что EV-A76, EV-A89, EV-A90 и EV-A91, возможно ближе всего связаны с энтеровирусами обезьян вида HEV-A [27]. Что является подтверждением гипотезы их обезьяньего происхождения. Эти вирусы по структуре генома несколько обособлены от других вирусов этого вида. Они способны образовывать между собой межвидовые рекомбинанты, но не с вирусами других типов. При вирусологическом исследовании проб фекалий шимпанзе, обитающих в джунглях Камеруна, идентифицированы EV-A76, EV-B110 и

EV-D111 [11]. Первый человеческий изолят EV-D111 был получен в 2001 году в Демократической Республике Конго и первоначально классифицирован как EV-70. EV-B110 оказался генетически очень близким к энтеровирусу SA5 обезьян *vervet*. Полученные данные свидетельствуют о возможности перекрестно-видовой передачи энтеровирусов. Кроме того, наличие среди приматов источников зоонозных энтеровирусных инфекций требует дальнейшего изучения распространения среди обезьян энтеровирусов человека.

Таким образом, стремительное развитие вирусологии на протяжении последних десятилетий позволило пересмотреть таксономию пикорнавирусов, в том числе энтеровирусов, число идентифицированных типов которых увеличилось почти

2 раза. Появились новые данные относительно их роли в инфекционной и соматической патологии. Молекулярно-эпидемиологические исследования позволяют проследить формирование и эволюцию как новых, так и известных типов HEV.

Исходя из анализа вышеизложенного материала, можно говорить о постоянной перспективе идентификации новых энтеровирусов. Это связано как с развитием молекулярно-генетических методов диагностики, так и, в больше мере, с эволюционными изменениями, обусловленными биологическими свойствами этих вирусов, их высоким потенциалом к рекомбинации, делециям и инсерциям на фоне интенсивных миграционных процессов в человеческой популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Abbasian F.* Role of non-polioviruses in acute flaccid paralysis (AFP) / F. Abbasian, T. Saberbaghi, A. Moosapour // *J. Gastroenterology and Hepatology*. — 2012. — Vol. 1, № 4. — P. 44–48.
2. *Anderson B.* Encyclopedia of Toxicology, Four-Volume Set: ENCYCLOPEDIA OF TOXICOLOGY, Second Edition / B. Anderson, A. Peyster, S.C. Gad [et al.]. — 2005. — 2000 p. — Режим доступу: <http://books.google.com.ua/books?id>.
3. *Avellón A.* Enterovirus 75 and aseptic meningitis, Spain, 2005 / A. Avellón, G. Rubio, G. Palacios, I. Casas, N. Rabella, G. Reina, C. Pérez, W.I. Lipkin, G. Trallero // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 10. — P. 1609–1611. — Режим доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=17176588&dopt=Abstract
4. *Bailly J.L.* Isolation and identification of an enterovirus 77 recovered from a refugee child from Kosovo, and characterization of the complete virus genome / J.L. Bailly, M.C. Cardoso, H. Peigue-Lafeuille [et al.] // *Virus. Research*. — 2004. — Vol. 99, № 2. — P. 147–155.
5. *Bek E.J.* Recent advances in research on human enterovirus 71 / E.J. Bek, P.C. McMinn // *Future Virology*. — 2010. — 5, № 4. — P. 453–468.
6. *Blomqvist S.* Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus properties / S. Blomqvist, C. Savolainen, L. Raman, M. Roivainen, T. Hovi // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — V. 40, № 11 — P. 4218–4223.
7. *Cabrerizo M.* Molecular epidemiological study of HEV-B enteroviruses involved in the increase in meningitis cases occurred in Spain during 2006 / M. Cabrerizo, J.E. Echevarria, I. Gonzalez [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80. — P. 1018–1124.
8. Clusters of acute respiratory illness associated with human enterovirus 68 — Asia, Europe, and United States, 2008–2010 // *MMWR*. — 2011. — Vol. 60, № 38. — P. 1301–1304.
9. *Cordey S.* Identification of site-specific adaptations conferring increased neural cell tropism during human enterovirus 71 infection / S. Cordey, T.J. Petty, M. Schibler [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2012
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22910880
10. *Debiaggi M.* Epidemiological, molecular and clinical features of enterovirus 109 infection in children and in adult stem cell transplant recipients / M. Debiaggi, E.R. Ceresola, M. Sampaolo [et al.] // *Virol. J.* — 2012. — Vol. 9. — P. 183.
11. *Harvala H.* Detection and genetic characterization of enteroviruses circulating among wild populations of chimpanzees in Cameroon: relationship with human and simian enteroviruses / H. Harvala, C.P. Sharp, E.M. Ngole [et al.] // *J. Virol.* — 2011. — Vol. 85. — P. 4480–4486. — Режим доступу: <http://jvi.asm.org/content/85/9/4480.full> — aff-3
12. HEV-C Segs. — Режим доступу: http://www.picornaviridae.com/enterovirus/hev-c/hev-c_seqs.htm
13. *Huang H.I.* Viral and host factors that contribute to pathogenicity of enterovirus 71 / H.I. Huang, K.F. Weng, S.R. Shih // *Future Microbiol.* — 2012. — Vol. 7, № 4. — P. 467–479.
14. *Junttila N.* New enteroviruses, EV-93 and EV-94, associated with acute flaccid paralysis in the Democratic Republic of the Congo / N. Junttila, N. Lavaque, J.P. Kabue [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2007. — Vol. 79, № 4. — P. 393–400.
15. *Kaida A.* Enterovirus 68 in children with acute respiratory tract infections, Osaka, Japan / A. Kaida, H. Kubo, J. Sekiguchi [et al.] // *Emerging Infectious Disease*. — 2011. — Vol. 17, № 8. — Режим доступу: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/8/11-0028_article.htm
16. *Kim M.S.* Enterovirus 70 receptor utilization is controlled by capsid residues that also regulate host range and cytopathogenicity / M.S. Kim, V.R. Racaniello // *J. Virol.* — 2007. — Vol. 81, № 16. — P. 8648–8655.
17. *Koike S.* Identification of an enterovirus 71 receptor; SCARB2 / S. Koike // *Virus*. — 2009. — Vol. 59, № 2. — P. 189–194.
18. *Landsteiner K.* Abertragung der poliomyelitis acuta auf affen / K. Landsteiner, E. Popper // *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*. — 1909. — Vol. 2. — P. 377–390.
19. *Lauinger I.L.* Lineages, sub-lineages and variants of enterovirus 68 in recent outbreaks / I.L. Lauinger, J.M. Bible, E.P. Halligan [et al.] // *PLoS ONE*. — Vol. 7, № 4. — Режим доступу: <http://www.plosone.org/article/info%3E6005>. doi:10.1371

20. *Lewthwaite P.* Enterovirus 75 encephalitis in Children, Southern India / P. Lewthwaite, D. Perera, M.H. Ooi [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 16, № 11. — Режим доступу: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/16/11/10-0672_article.htm
21. *Li R.* Molecular analysis of virulent determinants of enterovirus 71 / R. Li, Q. Zou, L. Che H. Zhang, Y. Wang // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 10. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039449> e26237.
22. *Miyamura K.* Adaptive mutations in the genomes of enterovirus 71 strains following infection of mouse cells expressing human P-selectin glycoprotein ligand-1 / K. Miyamura, Y. Nishimura, M. Abo [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2011. — Vol. 92, № 2. — P. 287–291.
23. *Nishimura Y.* Identification of P-selectin glycoprotein ligand-1 as one of the cellular receptors for enterovirus 71 / Y. Nishimura, H. Shimizu // *Uirusu.* — 2009. — Vol. 59, № 2. — P. 195–203.
24. *Nix W.A.* Identification of enteroviruses in naturally infected captive primates / W.A. Nix, B. Jiang, K. Maher [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46. — P. 2874–2878.
25. *Norder H.* Sequencing of 'untypable' enteroviruses reveals two new types, EV-77 and EV-78, within human enterovirus type B and substitutions in the BC loop of the VP1 protein for known types / H. Norder, L. Bjerregaard, L. J. Gen. Virol. — 2003. — Vol. 84. — P. 827–836.
26. *Norder H.* Open reading frame sequence of an Asian enterovirus 73 strain reveals that the prototype from California is recombinant / H. Norder, L. Bjerregaard, L.O. Magnus // *J. General Virology.* — 2002. — Vol. 83. — P. 1721–1728.
27. *Oberste M.S.* Enteroviruses 76, 89, 90 and 91 represent a novel group within the species human enterovirus A / M.S. Oberste, K. Maher, S.M. Michele [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2005. — Vol. 86, № 2. — P. 445–451.
28. *Oberste M.S.* The complete genome sequences for three simian enteroviruses isolated from captive primates / M.S. Oberste, X. Jiang, K. Maher, W.A. Nix, B. Jiang // *Arch. Virol.* — 2008. — Vol. 153, № 11. — P. 2117–2122.
29. *Oberste M.S.* Molecular identification of 13 new enterovirus types, EV79–88, EV97, and EV100–101, members of the species Human Enterovirus B / M.S. Oberste, K. Maher, W.A. Nix [et al.] // *Virus Research.* — 2007. — Vol. 128, № 1–2. — P. 34–42.
30. *Oberste M.S.* The complete genome sequence for an American isolate of enterovirus 77 / M.S. Oberste, K. Maher, M.A. Terson, M.A. Pallansch // *Arch. Virol.* — 2007. — Vol. 152, № 8. — P. 1587–1591.
31. *Oberste M.S.* Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses / M.S. Oberste, K. Maher, D. Schnurr [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2004. — Vol. 85, № 9. — P. 2577–2584.
32. *Oberste M.S.* Molecular identification and characterization of two proposed new enterovirus serotypes, EV74 and EV75 / M.S. Oberste, S.M. Michele, K. Maher [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2004. — Vol. 85, № 11. — P. 3205–3212.
33. *Oberste M.S.* Molecular identification of new picornaviruses and characterization of a proposed enterovirus 73 serotype / M.S. Oberste, D. Schnurr, K. Maher [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2001. — Vol. 82, № 2. — P. 409–416. — Режим доступу: <http://vir.sgmjournals.org/content/82/2/409.abstract> — aff-1
34. *Pankovics P.* Human enterovirus 109 (EV109) in acute paediatric respiratory disease in Hungary / P. Pankovics, A. Boros, H. Szabe [et al.] // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* — 2012. — Vol. 59, № 2. — P. 285 — 290.
35. *Phan T.G.* Identification of enteroviral infection among infants and children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Ho Chi Minh City, Vietnam / T.G. Phan, T.A. Nguyen, H. Shimizu [et al.] // *J. Med. Virology.* — Vol. 77, № 2. — P. 257–264.
36. *Rao C.D.* Antigenic diversity of enteroviruses associated with nonpolio acute flaccid paralysis, India, 2007–2009. / C.D. Rao, P. Yergolkar, K.S. Shankarappa // *Emerg. Infect. Dis.* [Internet]. — 2012. — Vol. 18. [date cited]. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1811.111457>
37. *Reina-Gonzalez G.* Enterovirus 75, a new pathogenic virus in Granada province (Spain) / Reina-Gonzalez G., Perez-Ruiz M., Avellan A. [et al.] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 566–569.
38. *Roh E.J.* Molecular identification and clinical features of enteroviral infection in children of central Korea: An overview of enteroviral epidemiology between spring 2005 and autumn 2006 / E.J. Roh, Y.M. Jin, E.H. Chung [et al.] // *Korean J. Pediatrics.* — 2009. — V. 52, № 11. — P. 1234–1240.
39. *Ryan M.D.* The complete nucleotide sequence of enterovirus type 70: relationships with other members of the picornaviridae / M.D. Ryan, O. Jenkins, P.J. Hughes [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 1990. — Vol. 71. — P. 2291–2299.
40. *Sane F.* Fruit of the emergence of an enterovirus: acute haemorrhagic conjunctivitis / F. Sane, P. Saut S. Fronval [et al.] // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* — 2008. — Vol. 66, № 5. — P. 485–492.
41. *Sapkal G.N.* Enteroviruses in patients with acute encephalitis, Uttar Pradesh, India / G.N. Sapkal, V.P. Bondre, P.V. Fulmali [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 15, № 2. — P. 295–298.
42. *Smura T.* The complete genome sequences for a novel enterovirus type, enterovirus 96, reflect multiple recombinations / T. Smura, S. Blomqvist, T. Hovi, M. Roivainen // *Arch. Virol.* — 2009. — Vol. 154, № 7. — P. 1157–1161.
43. *Smura T.* Enterovirus surveillance reveals proposed new serotypes and provides new insight into enterovirus 5'-untranslated region evolution // T. Smura, S. Blomqvist, A. Paananen [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2007. — Vol. 88, № 9. — P. 2520–2526. — Режим доступу: <http://vir.sgmjournals.org/content/88/9/2520.full> — aff-1
44. *Smura T.* Enterovirus 94, a proposed new serotype in human enterovirus species D / T. Smura, N. Junttila, Blomqvist S. [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2007. — Vol. 88, № 3. — P. 849–858.
45. *Sun Q.* Complete genome sequence of a novel human enterovirus 85 (HEV85) recombinant with an unknown new serotype HEV-B donor sequence isolated from a child with acute flaccid paralysis / Sun Q., Zhang Y., Cui H. et al. // *Genome Announc.* — 2013. — Vol. 1, № 1. — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23405286> pii: e00015–12. doi: 10.1128/genomeA.00015–12.
46. *Sun Q.* Transmission of human enterovirus 85 recombinants containing new unknown serotype HEV-B donor sequences in Xinjiang Uighur Autonomous Region, China / Q. Sun, Y. Zhang, S. Zhu [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 1 — Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23383202> e55480. doi: 10.1371/journal.pone.0055480.
47. *Tang J.J.* Molecular identification of human enterovirus 73 in Yunnan Province, the People's Republic of China / J.J. Tang, Z.R. Ding, B.J. Tian [et al.] // *Bing Du Xue Bao.* — 2009. — Vol. 25, № 6. — P. 407–409.

48. *Tao Z.* Complete genome sequence of an enterovirus 80 strain isolated in China / Z. Tao, N. Cui, G. Liu [et al.] // *J. Virol.* — 2012. — Vol. 86, № 23. — P. 13129–13130.
49. *Tao Z.* Genomic characterization of an enterovirus 97 strain isolated in Shandong, China / Z. Tao, N. Cui, A. Xu [et al.] // *Virus Genes.* — 2010. — Vol. 41, № 2. — P. 158–164.
50. *Tao Z.X.* Identification and genetic characterization of human enterovirus type 73, 75, and 97 strains of specie B isolated in Shandong province / Z.X. Tao, H.Y. Wang, A.Q. Xu [et al.] // *Bing Du Xue Bao.* — 2010. — Vol. 26, № 1. — P. 16–19.
51. *Tokarz R.* Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68 / R. Tokarz, C. S.A. Madhi [et al.] // *J. Gen. Virol.* — 2012. — Vol. 93, № 9. — P. 1952–1958. Режим доступу: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Howie%20SR-%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22694903.
52. *Virus Taxonomy: 2011 Release.* Режим доступу: <http://www.ictvonline.org/virus/Taxonomy.asp?version=2011&bhcp=1> Enterovirus // From Wikipedia, the free encyclopedia. — <http://en.wikipedia.org/wiki/Enterovirus>
53. *Wang J.* Isolation and characterization of a Chinese strain of human enterovirus 74 from a healthy child in the Tibet Autonomous Region of China / J. Wang, Y. Zhang, M. Hong [et al.] // *Archives of Virology.* — 2012. — Vol. 157, № 8. — P. 1593
54. *Wright P.W.* Acute hemorrhagic conjunctivitis / P.W. Wright, G.H. Strauss, M.P. Langford // *Am. Fam. Physician.* — 1992. — Vol. 45. — P. 173–178.
55. *Xiang Z.* Coxsackievirus A21, enterovirus 68, and acute respiratory tract infection, China / Z. Xiang, R. Gonzalez, Z. Wang [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* [serial on the Internet]. — № 5. — 2012. — <http://dx.doi.org/10.3201/eid1805.111376>
56. *Xin K.W.* Enterovirus 71: pathogenesis, control and models of disease / K.W. Xin, Y. Huimin, S. Alonso // *Future Virology.* — 2012. — Vol. 7, № 10. — P. 989–1004.
57. *Xu A.* The complete genome sequence of an enterovirus 76 isolate in China reveals a recombination event / A. Xu, Z. Tao, X. Lin [et al.] // *Arch. Virol.* — 2011. — Vol. 156, № 9. — P. 1685–1689.
58. *Xu A.* The complete genome analysis of two enterovirus 96 strains isolated in China in 2005 and 2009 / A. Xu, Z. Tao, H. Wang [et al.] // *Virus Genes.* — 2011. — Vol. 42, № 3. — P. 323–330.
59. *Yamashita T.* Molecular identification of enteroviruses including two new types (EV-98 and EV-107) isolated from Japanese travelers from Asian countries / T. Yamashita, M. Ito, H. Tsuzuki [et al.] // *J. General Virology.* — 2010. — Vol. 91. — P. 1063–1066.
60. *Yamayoshi S.* Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71 / S. Yamayoshi, Y. Yamashita, J. Li [et al.] // *Nat. Med.* — 2009. — Vol. 15, № 7. — P. 798–801.
61. *Yozwiak N.L.* Human enterovirus 109: a novel interspecies recombinant enterovirus isolated from a case of acute pediatric respiratory illness in Nicaragua / N.L. Yozwiak, P. A. Gordon [et al.] // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, № 18. — P. 9047–9058.
62. *Zhu B.* Etiology of hand, foot and mouth disease in Guangzhou in 2008 / B. Zhu, J.Y. Zhong, H.M. Xia [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chines Journal of pediatric* — 2010. — Vol. 48, № 2. — P. 127–130.

ПИТАННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ЕНТЕРОВІРУСІВ ЛЮДИНИ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ЇХ ДЕЯКИХ “НОВИХ” ТИПІВ

В.І. Задорожна

ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, Київ. Стрімкий розвиток вірусології впродовж останніх десятиліть дозволив переглянути таксономію пікорнавірусів, зокрема ентеровірусів, число ідентифікованих типів яких збільшилося майже в 2 рази. З’явилися нові дані відносно їх ролі в інфекційній і соматичній патології. Молекулярно-епідеміологічні дослідження дозволяють простежити формування і еволюцію як нових, так і відомих типів ентеровірусів людини.

Ключові слова: ентеровіруси людини, вірус Коксакі А, вірус Коксакі В, ECHO, нові типи ентеровірусів.

QUESTIONS OF CLASSIFICATION OF HUMAN ENTEROVIRUSES AND DESCRIPTION OF SOME “NEW” ENTEROVIRUS TYPES

V.I. Zadorozhna

SI “The L.V. Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious disease of NAMS of Ukraine”, Kyiv. Swift development of virology during the last decades allowed to revise taxonomy of picornaviruses, including enteroviruses. The number of the identified types of enteroviruses increased almost in 2 times. New data appeared in relation to their role in infectious and somatic pathology. Molecular epidemiology research allow to trace forming and evolution of both new and well-known types of human enteroviruses.

Key words: human enteroviruses, Coxsackievirus A, Coxsackievirus B, ECHO, new types of enteroviruses.