

ГЕНЕТИЧНИЙ МОНІТОРИНГ ЦИРКУЛЯЦІЇ ЕНДЕМІЧНИХ ШТАМІВ ВІРУСУ КОРУ В КРАЇНАХ ЄВРОПЕЙСЬКОГО РЕГІОНУ

Калініченко С.В.^{1,3}, Мелентьєва Х.В.¹,
Антушева Т.І.^{1,2}, Торяник І.І.^{1,4},
Зверєва Н.В.², Буряченко С.В.¹

¹Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», м. Харків

²Державна установа «Харківський обласний лабораторний центр Міністерства охорони здоров'я України», м. Харків

³Харківський Національний університет ім.В.Н. Каразіна, м. Харків

⁴Харківський національний медичний університет, м. Харків

Кір – гостре антропонозне захворювання з високою контагіозністю, яке розповсюджується повітряно-крапельним шляхом. Проявляється макулопапульозним висипом на шкірі, катаром верхніх дихальних шляхів та кон'юнктив [1].

Незважаючи на проведення специфічної профілактики, вірус кору досі є однією з основних причин захворюваності й смертності дітей і дорослих та є загрозою інфекційних спалахів у багатьох країнах світу [2, 3, 4].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) на зустрічах 2015 року в Європі поставила за мету усунення корової інфекції. Для контролю елімінації цього захворювання необхідне накопичення даних генотипування виявленого вірусу по всіх регіонах. Усі шість регіонів ВООЗ підтримали мету боротьби проти кору для переривання ситуації ендемічного розповсюдження [5, 6].

При проведенні моніторингу та оцінки ступеня ендемічної циркуляції вірусу кору (ВК) аналізуються ланцюги передачі епідемічно найбільш релевантних варіантів ВК, виявлених у Центральній та Західній Європі. Більш систематичний молекулярний моніторинг та запис даних схеми передачі ВК між багатьма країнами може допомогти створити змістовну картину процесу усунення проблеми виникнення та розповсюдження корової інфекції.

Мета. Вивчити, чи відповідає молекулярний нагляд вирішенню проблеми елімінації корової інфекції із забезпеченням якості молекулярних даних, безперервності та інтенсивності молекулярного моніторингу та аналізу ланцюгів передачі в різних географічних регіонах.

Матеріали та методи. Молекулярна програма зовнішньої оцінки якості ВООЗ, Централізована інформаційна система інфекційних хвороб ВООЗ EUR та бази даних нагляд за кором ВООЗ.

Результати та обговорення. Вірус кору є представником родини Paramyxoviridae, роду Morbillivirus, має сферичну форму розміром 120 – 250 нм. Віріон складається зі згорнутого у вторинну кулясту структуру нуклеокапсида, побудованого за спіральним типом симетрії і зовнішньої ліпідної оболонки, що має походження з клітини господаря.

Одним з компонентів нагляду за коровою інфекцією є генотипування диких штамів вірусу, що є особливо важливим для країн, які пильно слідкують за елімінацією розповсюдження інфекції. Для типування вірусу аналізують СООН – кінцевий фрагмент N-гена, але для типування еталонних штамів нових генотипів необхідний додатковий аналіз нуклеотидної послідовності гену Н.

Ще у 1998 р. було вилучено 15 генотипів серед усіх відомих штамів вірусу кору, які об'єднали у 8 груп: А, В, С, D, Е, F, G, Н [7, 8]. Генотипи розрізняються за кількістю нуклеотидних замінів на ділянці генома корового вірусу, що складається з 450 нуклеотидів, які кодуєть СООН - кінець N-білка [9].

Геном ВК - це несегментована РНК з негативною полярністю довжиною близько 16000 нт, яка містить шість генів кодування для шести структурних білків (N, P, M, F, H і L) плюс двох неструктурних білків (С і V) [10]. Хоча ВК вважається вірусом однотипним, генетичним та антигенним виявлено варіації вірусів дикого типу [11]. Відповідно до стандартизованих Номенклатур ВООЗ з використанням нуклеотидних (nt) послідовностей змінних генів N і H, на даний момент віруси кору дикого типу поділяються на 24 генотипи. Найбільшою мінливістю користується змінна 450-nt послідовність кодування С-кінцевої частини N білка (N-450 область) і використовується для диференціювання виявлених ВК з метою спостереження [12] (Табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика генотипів вірусу кору [1].

Клада (група)	Генотип	Референс-штам	Номер в GenBank	Перша ізоляція генотипу/страна, регіон ендемічної циркуляції	Остання ізоляція, рік
A	A	MVi/Maryland.USA/0.54	U01987	США, 1954 р./ Імовірно глобальне поширення в довакцинальну еру	2008
B	B1	MVi/Yaounde.CMR/12.83	U01998	Камерун, 1983 р.	1983
B	B2	MVi/Libreville.GAB/0.84	U01994	Габон, 1984/ Західна, Центральна Африка	2011
	B3	MVi/New York.USA/0.94 MVi/Ibadan.NGA/0.97/1	L46753 AJ232203	Гамбія, 1991 / Західна, Центральна Африка, Російська Федерація 2017 - 2018	Активний
C	C1	MVi/Tokyo.JPN/0.84	AY043459	Північна Ірландія, 1956 / Японія 1983 - 1985, Іспанія 1979 - 1981	1992

	C2	MVi/Maryland.LUSA/0.77	M89921	США, 1977 / Західна Європа 1990 - 2004, Марокко 1998 - 2004	2004
		MVi/Erlangen.DEU/0.90	X84872		
D	D1	MVi/Bristol.GBR/0.74	D01005	Великобританія, 1960 / Великобританія 1960 1969 1974; Австралія 1973 - 1981, Ірландія 1983, 1986	1986
	D2	MVi/Johannesburg.ZAF/0.88/1	U64582	Південна Африка 1986 / Південна Африка 1986 - 1989, Замбія 1992 року, 2001 - 2002	2005
	D3	MVi/Illinois.USA/0.89/1	U01977	США, 1987 / Японія 1987, 1997 - 1998 2000 - 2001, Філіппіни 2000 - 2004 рр	2004
	D4	MVi/Montreal.CAN/0.89	U01976	Південна Африка, 1978 / Південна Азія (Індія, Пакистан, Іран), Східна Африка (Ефіопія, Кенія), Південна Африка, Зімбабве Намібія. Російська Федерація 1999 - 2003, 2011 - 2013	Активний
	D5	MVi/Palau.PLW/0.93	L46758	Південна Африка, 1978 / Японія 1991 року, 1997 - 2008, Таїланд 1993, 1998 - 2008, Камбоджа 2000 - 2001	2009
		MVi/Bangkok.THA/12.93/1	AF079555		
	D6	MVi/New Jersey.USA/0.94/1	L46750	Великобританія, 1990. / Європейський регіон ВООЗ 1990 - 2007, Латинська Америка випуску 1996 - 1998 Російська Федерація 2003 - 2007	2007
	D7	MVi/Victoria.AUS/16.85	AF243450	Великобританія, 1980 / Австралія 1985 - 1988, 2000, Великобританія 1980, 1982, 2002 - 2003, Німеччина 2000 - 2001, Франція, Іспанія 2001-2003, Ірландія 2002 - 2003	2007
		MVi/Illinois.USA 50.99	AY037020		
	D8	MVi/Manchester.GBR/30.94	AF280803	Великобританія тисяча дев'ятсот дев'яносто чотири / Індія, Непал, Російська Федерація 2013 - 2018	Активний
	D9	MVi/Victoria.AUS/12.99	AF481485	Австралія 199 / Індонезія, Малайзія, Таїланд 2008 - 2013	Активний
D10	MVi/Kampala.UGA/51.00/1	AY923185	Уганда, 2000/Уганда	2005	
D11	MVi/Menglian.Yunnan.CHN/47.09	GU440571	Австралія 2001 / М'янма (імовірно)	2010	
E	E	MVi/Goettingen. DEU/0.71	X84879	США, 1970 / Інформація відсутня	1987
F	F	MVs/Madrid. ESP/0.94 [SSPE]	X84865	Іспанія, 1970 / Інформація відсутня	1994
G	G1	MVi/Berkeley.USA/0.83	U01974	США, 1983 / Інформація відсутня	1983
	G2	MVi/Amsterdam.NLD/49.97	AF171232	Нідерланди 1997 / Індонезія, Малайзія	2004
	G3	MVi/Gresik.IDN/18.02	AY184217	Австралія, 1999. / Східний Тимор, Індонезія	Активний
H	H1	MVi/Hunan.CHN/0.93/7	AF045212	Тайвань, 1992 / Китай	Активний
	H2	MVi/Beijing.CHN/0.94/1	AF045217	Китай 1994 / В'єтнам	2003

Римітки: 1. Вимерлі («інактивовані») генотипи виділені в таблиці курсивом. 2. Під позначенням «активний» в таблиці мається на увазі циркулює в даний час генотип вірусу. 3. Жирним шрифтом з підкресленням в таблиці виділені дані по ендемічній циркуляції генотипів в Російській Федерації.

Для всіх генотипів описані еталонні штами вірусу, як правило, історично ізольовані першими або відображають гетерогенність штамів генотипу, що циркулюють останнім часом.

Частина генотипів протягом більше ніж 10 років не було ізольовано і вважаються вимерлими («інактивованими»).

В рамках програми по елімінації кору, що проводиться ВООЗ та ЮНЕСКО (WHO-UNICEF, 2002) генотипування ізолятів вірусу кору є важливим компонентом стеження за захворюваністю [13, 14, 15]. Дослідження генотипів вірусу кору, циркулюючих на певній території, дозволяє відстежувати шляхи передачі вірусу [16] і допомагає відрізнити поствакцинальні ускладнення від випадків захворювання, викликаних інфікуванням штамми "дикого" типу [17].

В останні роки спостерігається глобалізація циркуляції деяких генотипів вірусу кору (В3, D8), що обумовлено міграцією населення в світовому масштабі, зростанням пасажиропотоку міжнародних перевезень, в першу чергу авіаційних, розширенням географії туризму і міжнародної торгівлі, участю громадян різних країн в спортивних, культурних і політичних заходах [1, 18, 19].

У зв'язку з цим для опису різноманітності генетичних варіантів вірусу в межах генотипу в номенклатуру було включено поняття «названі штами» («named strain») [18, 19].

Антигенні відмінності між штамми вірусу кору – представниками різних генотипів мінімальні, всі відомі генотипи вірусу належать до одного серотипу [11, 20].

На основі даних про нуклеотидні послідовності ВК, що зберігаються у ВООЗ, була створена глобальна база даних для молекулярного спостереження за кором (MeaNS), де зберігаються та обробляються дані кожного генетичного варіанту ВК на рівні країни та для цілих регіонів.

З початку молекулярного спостереження в Європі на початку 1990-х були виявлені лише два генотипи ВК (С2 та D6), які були поширені у всьому регіоні і тому їх називають корінними Європейськими генотипами [21, 22, 23, 24]. Зникнення генотипів С2 та D6 спостерігалось в окремих країнах Європи в період між 2000 і 2007 роками, що збіглося з початком періоду послідовних циклів ініціації та припинення тривалої передачі різних імпортованих генотипів, наприклад як у Німеччині [25, 26, 27]. У цьому регіоні з'явилися генотипи В3, D4, D5, D7 і D8, які походили з ендемічних районів за кордоном та ініціювали великі спалахи в Європі [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]. Доведено постійний ризик імпорту вірусу в Європу біженцями та особами, незахищеними специфічною

вакцинацією, які подорожують в ендемічні райони. Рухливість різних груп ризику з високим відсотком незахищених осіб з відсутнім імунітетом у межах Європи ще існує серед населення деяких країн, що надає перевагу наднаціональним ланцюгам передачі, які пов'язані з великими спалахами захворюваності [32, 40, 41]. Отже, наднаціональний аналіз моделей передачі в цілому в Європі видається адекватним для оцінки ситуації. Для визначення епідеміологічно важливих варіантів послідовностей ВК в регіоні Європи ми узагальнили дані з баз MeaNS щодо генотипів переважаючих штамів («названих штамів»), а саме D8 і В3, проаналізувавши їх філогенез (область N-450 нуклеотиди).

Виявлено, що генотип ВК В3 ендемічний (характеризувався безперервним виявленням того ж штаму ВК більше 12 місяців, що говорить про ендемічний характер передачі) на африканському континенті [42] і був часто імпортований до країн Європи [29, 43, 44]. Поширення на Філіппіни призвело до великого спалаху захворюваності на кір протягом 2013–2014 років [45]. В той же час спостерігалися і кілька перерв циркуляції генотипу В3 за період 2013–2016 рр. в Європейському регіоні [46, 47, 48, 49, 50]. Більшість з "названих штамів", представлених цим генотипом, розповсюджувались в країнах Євросоюзу (рис.1). Філогенетичні дерева були побудовані за допомогою алгоритму суміжного приєднання методом p-distance, що включено до MEGA7 [51]. Показано значення тільки завантажувальної стрічки (з 1000 повторень принаймні 60 значень). Шкала вказує на відхилення 2 nt на 1000-nt послідовність.

"Названий штам" ВК / Harare.ZWE / 38.09 неодноразово імпортувався з Філіппін і широко розповсюджувався у всіх регіонах Європи (дані з MeaNS). Ендемічна міграція в контексті цілого регіону спостерігалась також для "названих штамів" ВК / Niger.NGA / 8.13 та ВК / Dublin.IRL / 8.16. Обидва штами були виявлені переважно у країнах Європи, де вони продовжують циркулювати (дані з MeaNS). Генотип D8 ендемічний на індійському субконтиненті [42, 52] і був часто імпортований до Європи, де широко розповсюджувався в 2013–2016 рр. та показав високу генетичну різноманітність [46, 47, 48]. Більшість "названих штамів", представників генотипу D8, були привалуючими у Європі і характеризувалися ендемічною передачею. Це такі, як MVs/Frankfurt Main.DEU/17.11, MVs/Republic of Komi.RUS/35.13 і MVs/Rostov on Don.RUS/47.13/2 (дані з баз MeaNS). Топологічний аналіз їх послідовностей у філогенетичному дереві дозволяє припустити, що всі три штами належать до однієї генетичної лінії. Ця лінія прослідковувалась в цілому у Європі, розповсюджувалась мандрівниками і призводила до великих спалахів у кількох регіонах [39, 41, 53].

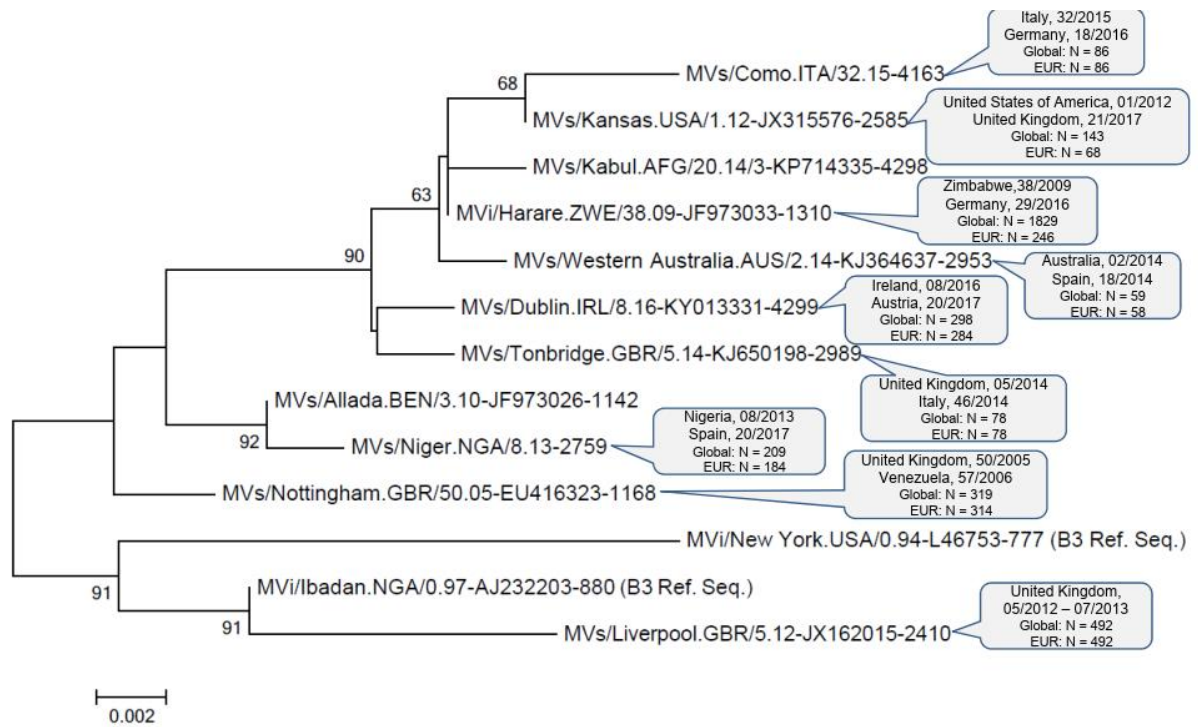


Рис. 1. Філогенетична залежність між епідеміологічно відповідними послідовностями штамів ("названі штами" в MeaNS) генотипу вірусу кору В3. Примітка: Назва за даними ВООЗ, номер присвоєння GenBank (якщо такий є) та використаний "окремий ідентифікатор послідовності" у MeaNS наведені для кожного варіанту послідовності. Найбільш поширені штами в Європі (≥ 50 записів у MeaNS) зазначаються з інформацією про місцезнаходження та дату першого і останнього виявлення в усьому світі (дані на 21 червня 2017 року) та кількість поданих записів в усьому світі та в країнах Європи. Філогенетичний аналіз базується на 450-nt послідовності, що кодує С-кінець N-білка вірусу кору.

Генетичне походження також можна припустити між іншими "названими штамми" генотипу D8 з високою поширеністю в Європі. А саме BK/Swansea.GBR/4.13, можливо, походили з BK/Taunton.GBR/27.12, або BK/Ch ui.KGZ/53.14 від BK/Villupuram.IND / 03.07 [53].

Відомо, що в Центральній та Західній Європі з 2006 по 2013 рік циркулювали генетичні штами BK "D5-Okinava", "D4-Hamburg", "D4-Manchester" і "D8-Frankfurt Main", які були доволі поширені в Центральній та Західній Європі. Саме ці штами спричинили великі і тривалі спалахи із вторинним поширенням, що призвело до додаткових спалахів захворюваності. Загальнонаціональні спалахи (епідемії) з тисячами випадків прояву кору трапилися у чотирьох країнах (Швейцарія, Франція, Болгарія та Румунія) і характеризувалися безперервним виявленням того ж штаму BK більше 12 місяців, що говорить про ендемічний характер передачі. В усьому регіоні Центральної та Західної Європи період циркуляції чотирьох переважаючих варіантів BK був різним від 18 до 44 місяців [54].

Молекулярний нагляд дозволив ідентифікувати ендемічні послідовності BK C2 (BK / Kempten.DEU / 23.00) та D6 (BK /Berlin.DEU / 47.00) [26], які були швидко замінені генотипом D7 (BK / Mainz.DEU / 06.00), який циркулював на початку 2003 року [25]. Імпортний вірус кору генотипів B3, D4, D5, D6, D8, D9, H1 з'явився в Німеччині з 2005 року.

В грудні 2008 р. у Німеччині був детектований новий для цього регіону штам вірусу кору D4-Hamburg. Його імпортували з Лондону наприкінці 2008 р. на північ Німеччини (288 випадків), потім передали з Гамбурга до Болгарії, де після 7-річної відсутності кору стався спалах в 24 379 випадків. Це був найбільший спалах, що спостерігався в Європі з часу спалаху в Україні у 2006 р. [55]. Згодом штам D4-Hamburg з'являвся протягом 2009–2011 рр. у Польщі, Ірландії, Північній Ірландії, Австрії, Греції, Румунії, Туреччині, Македонії, Сербії, Швейцарії та Бельгії і неодноразово реімпортувався до Німеччини. У 2009 та 2010 рр. більшість випадків були пов'язані з вірусом кору генотипу D4 і його декількома субваріантами.

Двадцять випадків спалаху в Болгарії відбувалися в різний час (квітень та червень 2009 р., січень та червень 2010 р. та березень 2011 р.) в окремих районах. Зразки були зібрані спочатку на північному сході, а пізніше в південно-західній Болгарії після перебігу спалаху. Захворювання були пов'язані з такими послідовностями вірусу кору, як BK / Shumen.BGR / 15.09 [D4], що відповідає D4-Hamburg. Єдиним винятком був BK / Plovdiv. BGR / 23.10 / 6 [D4], у якого виявлена 1 невідповідність, але, з усією ймовірністю, він походив від BK / Plovdiv. BGR / 23.10 / 1–5 [D4]. Зразки були отримані в різні періоди і в різних регіонах, що може констатувати, що D4-Hamburg відповідає за спалах у Болгарії. 6 зразків від 7 осіб показали діагностичні маркери первинної корової

інфекції, хоча ці особи мали довідку про попередню вакцинацію проти кору.

Відомо, що впродовж 2013 – 2015 рр. в республіці Білорусь було виявлено 82 випадки кору (16 - в 2013 р, 64 - в 2014, 2 - в 2015 р). За результатами дослідження було встановлено, що 16 виявлених в 2013 р випадків кору були викликані вірусами 5 генетичних варіантів (D8, Frankfurt; D8, Republic of Komi; D4, Manchester; D9, Yamanashi; B3). Серед виявлених випадків 12 були поодинокими та не пов'язаними між собою і в 2-х випадках були виявлені короткі ланцюжки передачі вірусів (D8, Frankfurt, і D9, Yamanashi): двоє хворих в сімейних вогнищах, коли дорослі пацієнти інфікували нещеплених дітей у віці 11 міс. У 2014 р. в республіці Білорусь було зареєстровано 64 випадки кору, викликаних вірусами 4-х генетичних варіантів (D8, Frankfurt; D8, Republic of Komi; D4, Manchester і B3). Для обох варіантів D8 були виявлені ланцюги передачі. Для варіанту D8, Republic of Komi, шлях передачі був короткий і включав 4 випадки (дві генерації вірусу). Ланцюги передачі штаму D8, Frankfurt, включали 58 випадків і циркуляція вірусу тривала 3,5 міс. Після чого відновлення ендемічної передачі не відбулося. Виявлені в 2014 р. варіанти D4, Manchester і B3 подальшого поширення в країні не отримали. Два випадки кору, виявлені в 2015 р, були викликані вірусами двох різних генотипів (D8, Rostov on Don і B3), які також не отримали подальшого поширення [56]. D4-Hamburg був виявлений згодом у Польщі (54 випадки) [57], Ірландії, Північній Ірландії, Австрії (4 випадки), Греції (149 випадки) [58], Сербії (14 випадків), Бельгії (більше, ніж 40 випадків) та Македонії (більше, ніж 400 випадків). Спорадичні випадки були виявлені в Румунії, Туреччині та Швейцарії. Більш того, було виявлено понад 70 випадків, пов'язаних з D4-Hamburg в Німеччині після 8 окремих реімпортаций. У сукупності, D4-Hamburg був присутній у Європі з грудня 2008 року до березня 2011 року, тобто, щонайменш 27 повних місяців, що викликало більше, ніж 25300 випадків. На даний час ця мережа передачі в більшості країн, напевно, ще триває. Розповсюдженість імпортованого вірусу кору довше 12 місяців - це ендемічна передача за визначенням ВООЗ і є маркером для подальшого успішного усунення інфекції. Тобто довжина даного ланцюга передачі повинна оцінюватися не на національному рівні, а на рівні всіх 53 країн в межах Євро ВООЗ. Епідеміологічні дані показали, що розповсюджувачами D4- Hamburg по Європі були переважно люди з ромської етнічної групи в Болгарії. Ще один ланцюг передачі, що впливає на населення, було зафіксовано у 2004 році в Румунії. Спостерігався спалах більше 8000 випадків, пов'язаних з BK / Bucharest. ROU / 48.04 [D4], який розпочався серед ромського населення. Подальше поширення D4-Bucharest відбувалося подорожуючим румунським населенням до 2007 року [26]. Яскраво виражене відхилення послідовностей D4-Bucharest і D4-Hamburg вказує на наявність щонайменше 2 виразних та послідовних ланцюгів передачі у ромського населення. Обидва ланцюги були довготривалими і пов'язані з великою кількістю випадків захворюваності, а також DOI: 10.5281/zenodo.3885184

декількох смертельних випадків. Інформація про ці та інші спалахи ромських громад [30, 59, 60] підкреслює необхідність розробки стратегій для вирішення цього питання в етнічній меншині на регіональному рівні та покращення їх інтеграції у відповідні національні служби охорони здоров'я [32].

У Греції всі виявлені віруси походили з генотипу D4. Також були проаналізовані і підгрупи референтних штамів у грецьких вірусах кору. Зокрема, BK було виділено у 10 пацієнтів болгарського походження та 90% цих ізольованих штамів були схожі між собою, але відрізнялися на 2 нуклеотиди 2.6% відстані від референтного штаму Montreal.CAN / 89. Лише один ізолят болгарського походження /Amaliada.GRC / 04.10 відрізнявся на 1 nt (0,22%) від решти. Більше того, шість ізолятів, які отримали з ромської громади, як з півночі, так і з півдня від Греції, відрізнялися від тих, що походили від особи болгарської національності. Зокрема, три з ізолятів були штамми з північної греції (BK / Thess.GRC / 24.10 / 1, BK / Thess.GRC / 24.10 / 2, BK / Thess.GRC / 24.10 / 3), з 4 nt варіацією та генетичною відстанню 3,5% від Montreal.CAN / 89, що раніше не були ідентифіковані. Інший ромський штам був родом з південної Греції (MV / Athens.GRC / 23.10) та мав 2 nt варіацію від грецького та болгарського ізолятів і 2,85% генетичну відстань від референтного штаму. Решта південних грецьких штамів, а саме два (BK / Афіни.GRC / 23.10 / 2, BK / Афіни). GRC / 23.10 / 3) відрізнялися на 1 nt від інших грецьких штамів болгарського походження, маючи 2,85% генетичну відстань від Montreal.CAN / 89. Був детектований також один штам, виділений від хворого албанського походження (BK / Pyrgos.GRC / 6.10), який відрізнявся на 1 nt від решти грецьких чи болгарських штамів, які були вилучені з одного регіону. Також у південній та північній Греції були ізольовані штамми: / Pyrgos.GRC / 08.10, BK / Amaliada.GRC / 10.10, BK / Amaliada.GRC / 12.10, BK / Pyrgos.GRC / 13.10 / 2, BK / Pyrgos.GRC / 19.10 та BK / Thess.GRC / 24.10 / 5, які однаково відрізнялися розбіжністю нуклеотидів 2,67% (12 nt) від Montreal. CAN / 89 і мали лише 0,22% розбіжності нуклеотидів (1 nt) від албанського ізоляту BK / Pyrgos.GRC / 6.10. В Іспанії також аналіз N-450 послідовностей генетичних варіантів BK підтвердив, що всі зразки, отримані з 2008 р. по 2012 р., мали ідентичні послідовності та належали до D4-Enfieldlineage, повторно названий BK / Madrid. ESP / 46.10 [61].

Країни Європи зазнали декількох великих спалахів, включаючи чотири епідемії (загальнодержавні спалахи), які були пов'язані з імпортованими генотипами BK D4, D5 та D8 з кінцево-ендемічних районів за межі Європи (рис. 2) [42]. Зростання активності кору було зафіксовано в Кантоні Люцерна з листопада 2006 року. Циркулюючий штам BK (/ Lucerne.CHE / 46.06) мав тотожність до послідовності N-450 вірусу генотипу D5 з назвою "D5-Okinawa" (названий штам ВООЗ: BK/ Okinawa.JPN / 37.06 [D5]) із зазначенням можливого імпорту з Азії (Камбоджі та Таїланд) [62]. (рис. 3) [38]. "D5-Okinawa" викликав спалах, який незабаром розпочався в Окінаві

(Японія) перш, ніж "D5-Окінава" з'явився у Швейцарії [63].

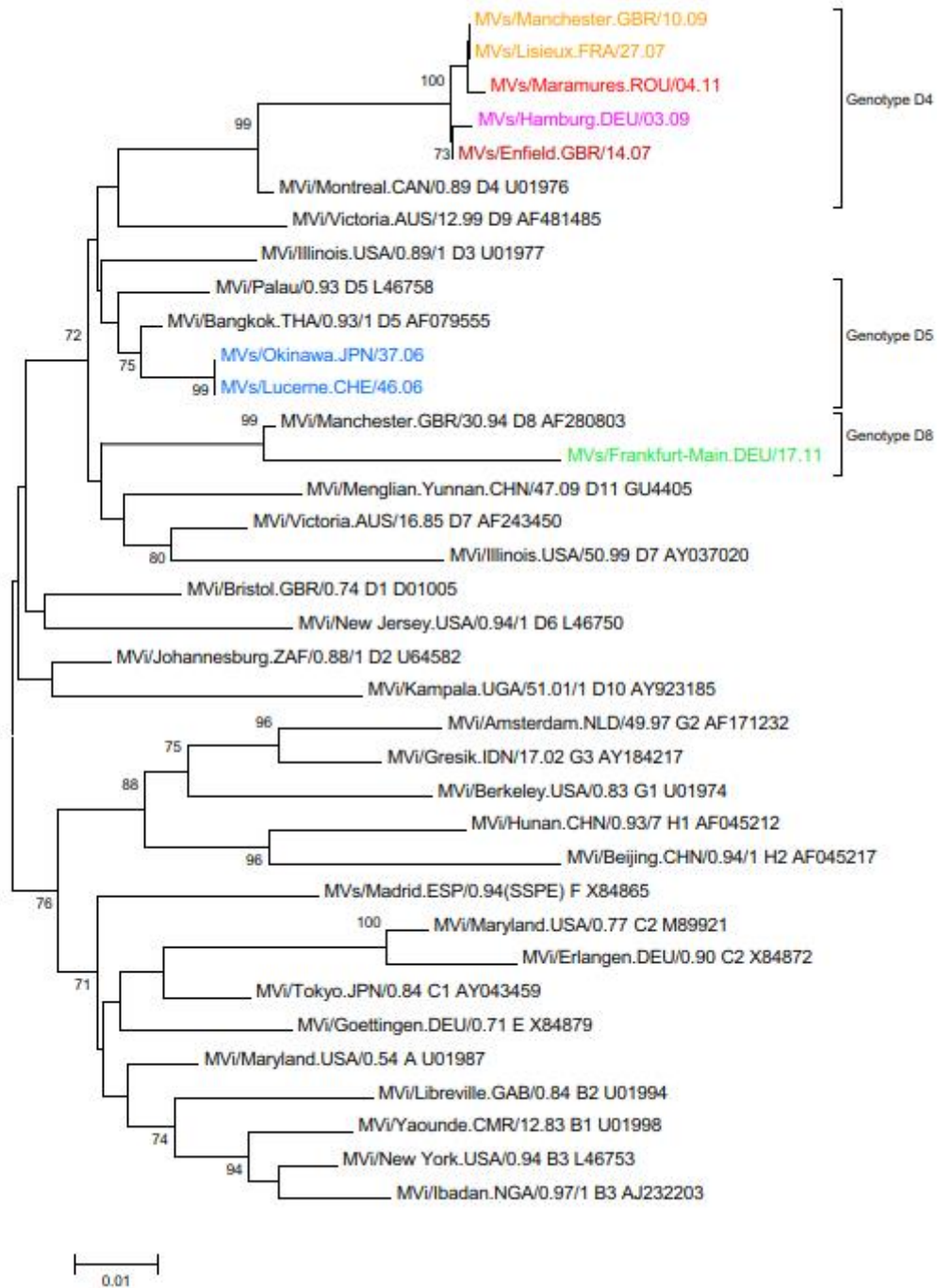


Рис. 2 Філогенетична залежність між переважаючими штамами ВК у Західній та Східній Європі (2006–2013 рр.) та референтними штамами за даними ВООЗ для кожного генотипу. Примітка: Проаналізовані штами ВК позначені різними кольорами. Філогенетичний аналіз заснований на послідовності 450 nt, що кодує С-кінець N-білка ВК. Дерево було побудоване за допомогою методу сусідства приєднання та 2-параметричної моделі Кімури MEGA версії 4 [64]. Показано лише значення завантажувальної стрічки (з 1000 повторень щонайменше 70 значень). Крок шкали вказує на відхилення 1 nt на 100-nt послідовність [38].

Штам "D5-Окінава" був відповідальний за безперервну циркуляцію на території країн Західної та Східної Європи одразу після потрапляння його в Швейцарію, де призвів до епідемій, що склалися з трьох хвиль з піками захворюваності у серпні 2007 р., березні 2008 р. та березні 2009 р. [65]. Відомо, що зустрічалися субваріанти штаму "D5-Окінава: ВК / Zug.CHE / 29.07 [D5], ВК / Zurich.CHE / 37.07 [D5], ВК

/ Chur.CHE / 05.08 [D5], ВК / Biel.CHE / 14.08 [D5]. Ці варіанти ВК відповідали виключно за першу і другу хвилю епідемії в Росії, тоді як три інші генотипи (В3, "D4-Enfield" і "D5-Окінава") сприяли третій хвилі захворюваності. З січня по березень 2009 року "D5-Окінава" був виявлений переважно в західній частині Швейцарії (ВК / Fribourg.CHE / 05.09 [D5], ВК Lausanne.CHE / 05.09 [D5]) [66]. Ланцюг передачі зберігався понад 29 місяців з листопада 2006 р. по

березень 2009 р. На відміну від інших штамів, які раніше вже циркулювали в Європі, насамперед "D4-Hamburg" і "D4-Manchester", які ймовірно, походять від їхнього загального попередника "D4-Enfield", що циркулював у Європі з 2007 р. "D4-Hamburg" був імпортований з Великобританії до Німеччини у грудні

2008 та розповсюджувався по регіонах Західної та Східної Європи протягом 29 місяців до травня 2011 року.

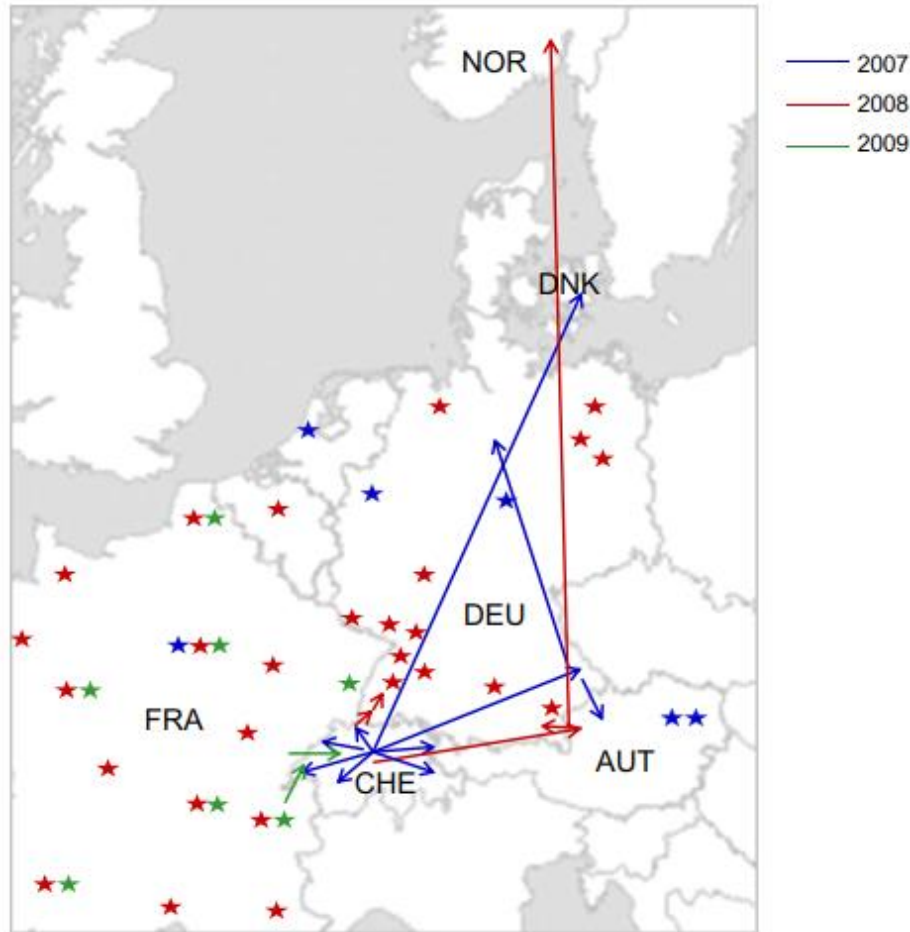


Рис. 3 Шляхи передачі штаму ВК "D5- Окінава" в Західній та Східній Європі у 2007–2009 рр. [38]. Примітка: Відомий епідеміологічний зв'язок передачі штаму позначено стрілками; виявлення без інформації про імпорт ВК позначено зірочками.

"D4-Manchester", що з'явився в Західній та Східній Європі з липня 2007 р., характеризувався безперервною циркуляцією впродовж 44 місяців з січня 2010 по серпень 2013 року. Штам "D8-Frankfurt-Main" був вперше виявлений у Західній та Східній Європі в 2011 році і циркулював 18 місяців з червня 2012 по листопад 2013 р. Циркуляція кожного з чотирьох найбільш епідемічно відповідальних штамів ВК протягом більше, ніж 12 місяців в Західній та Східній Європі вказує на ендемічну передачу інфекції. Циркуляція штаму ВК "D5-Окінава" була обмежена переважно Швейцарією та сусідніми з нею країнами. Тоді, як штами "D4-Hamburg" і "D4-Manchester" поширилися на міжміські маршрути із Західної Європи до Балканського регіону і назад, що призвело до спалахів у віддалених регіонах. Різницю в географічній розповсюдженості можна пояснити поширенням вірусу серед різних сприйнятливих груп: "D5-Окінава" передано в німецькомовні країни серед членів тропозофічних спільнот [65], тоді як "D4-Hamburg" був поширений по всій Європі

мандрівниками етнічних меншин румунської спільноти [32]. Передача "D4-Manchester" в Румунії також переважно відбувалась серед румунської громади [67]. Це демонструє поширення ВК у Західній та Східній Європі важкодоступними та вакцино-скептичними групами населення. Таким чином, можна виділити чотири країни в Західній та Східній Європі (Швейцарія, Франція, Болгарія та Румунія) з ендемічною передачею (більше 12 місяців циркуляції) певного штаму ВК. Безперервна циркуляція ВК в цих країнах коливалася від 20 до 32 місяців. Інші країни (Німеччина, Бельгія, Греція, Італія, Сербія, Іспанія та Туреччина) з короткими ланцюгами передачі (циркуляція 6 – 12 місяців) внесли свій внесок в підтримці та продовженні тривалого обігу у регіоні. Однак слід зазначити, що більшість країн Західної та Східної Європи не виявляли тривалого циркулювання вірусу кору.

Штами, ізольовані у Великобританії, Ірландії, Іспанії, Скоп'є, Швейцарії та Туреччині походять з підгрупи з 4 штамів, виділених в Греції (ВК /

Thess.GRC / 24.10 / 1, BK / Thess.GRC / 24.10 / 2, BK / Thess.GRC / 24.10 / 3, /Amaliada.GRC / 04.10). Ізоляти, виділені в різних країнах, напевно, мають спільну еволюційну історію з клінічними штамами по всій Європі в цей епідемічний період [68].

У Сербії всі послідовності вірусу кору, крім однієї (D9), належали до генотипу D8, що свідчить про припинення передачі після попереднього спалаху в 2010-2011 рр. через генотип D4 вірусів [69].

За даними молекулярно-генетичного моніторингу циркуляції диких штамів вірусу кору 2015 року відбувалася трансмісія в Республіці Казахстан штамів вірусу генотипів D8 і B3, які раніше на території країни не циркулювали. Дані генотипування свідчать про наявність в республіці Казахстан в 2015 році як мінімум 5 незалежних епізодів завезення інфекції з-за кордону з різних джерел [70]. Спалахи кору траплялися приблизно кожні 3-5 років з охопленням від 200 до 16 000 осіб на рік. На території Казахстану штами вірусу кору за цей період були представлені 3 генотипами D6 / BK / Berlin.DEU / 47.00 /, D4 / BK / Bandarabas.IRN / 05.10 / 2 / і D8 / BK / Villupuram.IND / 03.07 /.

За результатами генотипування диких штамів вірусу кору, які циркулювали в Республіці Казахстан в період 2006 – 2007 рр., була встановлена ендемічна трансмісія штамів вірусу генотипу D6 генетичної лінії /BK/Berlin.DEU/47.00/. У 2007 р циркуляція зазначеного генотипу була перервана, а черговий підйом захворюваності, що спостерігався в 2010 – 2013 роках, був пов'язаний з циркуляцією штамів вірусу кору генотипу D4 генетичної лінії BK / Bandarabas.IRN / 05.10 / 2 Іранського походження. Надалі циркуляція штамів даної генетичної лінії також була перервана в 2013 році. З початку 2014 року глобальна циркуляція вірусу кору характеризується широким поширенням штамів вірусу генотипу D8 / BK / Villupuram.IND /

03.07 / Індійського походження. Так, штами генетичної лінії BK / Villupuram.IND / 03.07 / [D8], вперше виділені в Індії, в 2011 році було імпортовано в Таїланд, де викликали черговий масштабний спалах кору. Даний спалах супроводжувався експортуванням інфекції в цілий ряд країн і циркуляцією до 2015 року.

Відстеження ланцюгів передачі ендемічних штамів також виявило близькість послідовностей білоруських ізолятів генотипу А, виділених в м. Мінськ, з послідовностями раніше описаних штамів. Як вакцинних (Л-16, АК-С, L-Zagreb, Rubeovax, Moraten, Shwartz), так і "диких" штамів даного генотипу. Схожі дані отримані при вивченні ізолятів вірусу кору, виділених в центральній Росії та м. Новосибірську [9, 23, 71]. При аналізі білоруського ізоляту вірусу кору генотипу D7 виявлена висока гомологія (99,3%) послідовності його С-термінального сегмента гена N з послідовностями європейських ізолятів вірусу кору даного генотипу. Порівняльний аналіз мінських ізолятів вірусу кору генотипу D6 показав їх близькість до штамів Berlin. DEU / 47.00 [25] (Німеччина, 2000), Nov / 97 [23] (Новосибірськ, 1997 р) і до недавніх ізолятів з м. Москви (Moscow.RUS / 13.03) і республіки Дагестан, виділеними в 2003 році.

За допомогою секвенування генетичних послідовностей BK показано, що на території Росії в період з 1988 по 2003 рік циркулювали штами вірусу кору чотирьох генотипів: А, D4, D6 і H1. Протягом цих років на території Росії відбулися зміни в генотипічному пейзажі штамів вірусу кору. Циркуляція штамів генотипу А, ендемічного для Росії в довакцинальний період, з 1988 по 2003 роки не зафіксовано. Найбільш постійною циркуляцією відрізнявся вірус кору, що належить до генотипу D4, який і був ендемічним для Росії, як і для більшості країн Європейського регіону [9] (Рис.4).

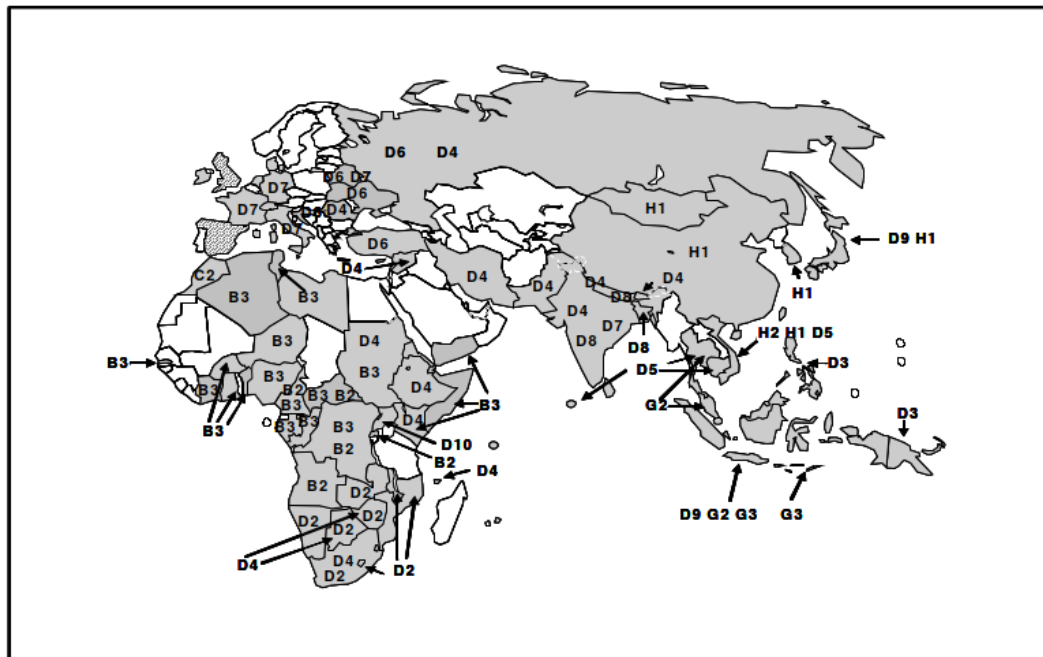


Рис. 4 Розподіл генотипів вірусу кору в Регіонах ВООЗ у 1995 – 2006 рр. [72].

На рисунку 4 Західна півкуля і Австралія не показані тому, що елімінували кір і виявляють різні

генотипи вірусу в імпортованих випадках. Великобританія та Іспанія (позначені штрихуванням) повідомили про внесення різних генотипів.

Генотип D7 є найбільш часто виявляємим в Західній Європі.

В роботі Santibanez S. з співавт. [23] був охарактеризований ізолят Nov / 97 з Сибіру, отриманий в 1997 році співробітниками НДІ молекулярної біології «Вектор». Аналіз 285 нуклеотидів COOH-кінця N-гена показав, що даний ізолят відноситься до генотипу D6. Це був перший зафіксований випадок кору в Росії, викликаний представником групи D. За результатами вивчення нуклеотидних послідовностей COOH-кінцевої частини N-гену і повної послідовності N-гена 15 корових ізолятів, виділених в європейській частині Росії в 2000-2001 рр. (15) всі ізоляти були охарактеризовані як генотип D4 [9]. Пізніше в Росії був детектований генотип D8 (штам MeaNS-4354) вірусу кору. Даний штам був виділений в Індонезії (2016 г.),

де спостерігалася його циркуляція впродовж 8 – 26 тижнів. В 2016 р. цей штам епізодично відокремився в Австралії від випадків кору, імпортованих з Індонезії (20 тижнів 2016 р.) [73].

Відомо, що багато штамів ВК походили з України, а потім детектувалися в Російській Федерації (як повідомлялося у Рязані неофіційними джерелами в червні 2005 р. Неопублікована інформація від Департаменту України: Епідеміологія, Г.Н. Габричевський, НДІ, Москва) і в інших країнах. Генотипування ВК в Європі у 2006 р. показало існування одного домінуючого варіанту і декількох інших, що відрізняються лише одиничною нуклеотидною послідовністю [26]. А саме, у цей період в Росії, а потім і в інших Європейських країнах спостерігалася циркуляція штамів D6b, при цьому багато випадків були пов'язані з імпортом ВК з України (рис. 5)

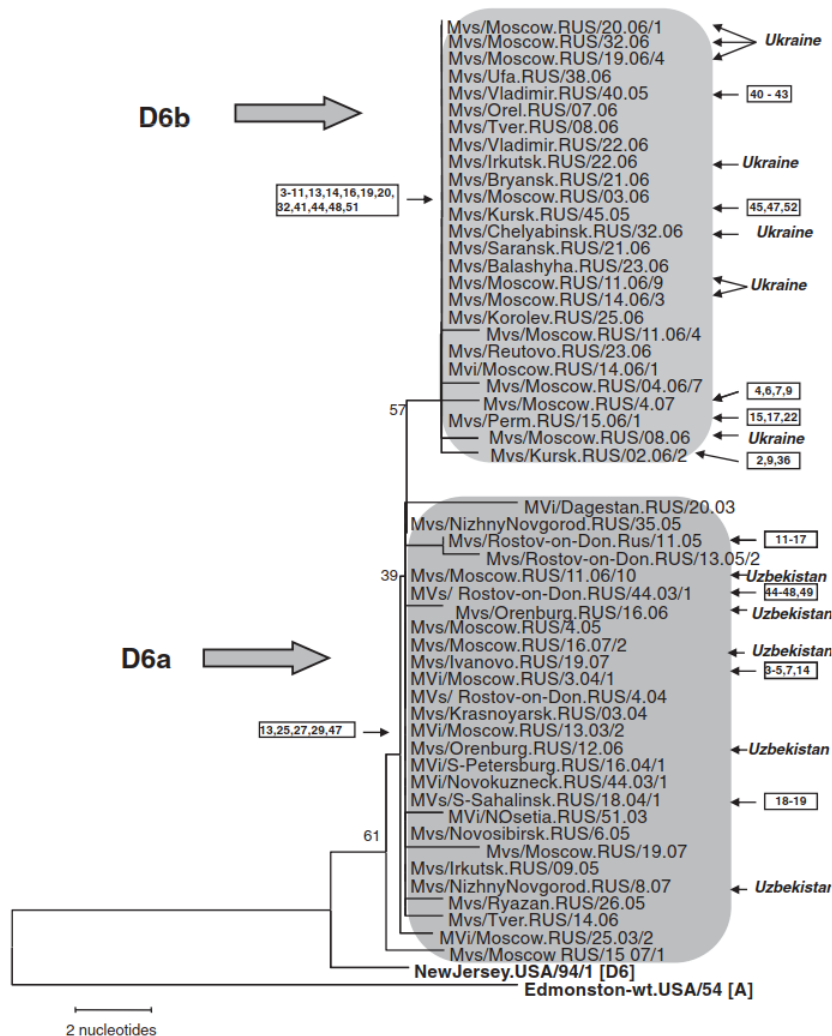


Рис. 5. Філогенетичне дерево, що демонструє вірусні лінії генотипу D6, ідентифіковані в Російська Федерація між 2003 та 2007 [27]. Примітка: Референтні штами ВООЗ показані жирним шрифтом та з позначенням назви їх генотипу. Для імпортованих вірусів показана країна походження. Тижні циркуляції ідентичних варіантів послідовностей в одному регіоні показані в прямокутниках. Філогенетичне дерево було побудоване на основі нуклеотидних замін на ділянці генома корового вірусу, що складається з 450 нуклеотидів, які кодують COOH - кінець N-білка. Генетичні дистанції представлені у вигляді числа нуклеотидних послідовностей між штамми.

Незважаючи на відсутність даних генотипування спалахів ВК в Україні, вважають, що перші штами D6b в Російській Федерації, швидше за все, були завезені з України. Багаторазовий імпорт ВК з України спричинив спалахи та спорадичні випадки в Білорусі, Естонії, Латвії, Болгарії, Іспанії, Німеччині та Великій Британії між 2005 та 2006 р. [26]. Однак, за відсутності генотипування українських ВК та штамів в інших незалежних державах до 2006 року, походження лінії D6b все ж таки суперечливе.

Більшість випадків захворюваності на кір в Європі пов'язані з генотипами H1, D5 та D8 були віднесені до імпорту вірусів з інших країн. Штами генотипу H1 були в основному ідентифіковані в Азіатській частині Росії після ввезення їх з Китаю. Виявлена генетична відстань серед штамів генотипу H1 протягом різних років у різних регіонах Росії відображає велику різноманітність послідовностей генотипу H1 у Китаї. Висока різноманітність послідовностей штамів генотипу H1 підтверджує кілька незалежних імпортів, за якими настає обмежене передавання в межах Російської Федерації. Генотип D5, постійно циркулюючий у Таїланді з 1993 році [74], а також виявлений в Росії асоціюють з нещодавнім імпортом з Таїланду в Росію та США (P.A. Rota, неопубліковані дані). Генотип D8 вважають ендемічним в Індії [75]. Штами генотипу D4 постійно циркулювали на протязі 1998 – 2003 років в різних регіонах до моменту, коли показник захворюваності на кір знизився до 1,0 / 100 000 у 2002 році, що ймовірно пов'язано з перериванням трансмісії генотипу D4. Після цього штами генотипу D6 були введені в деякі популяції з недостатнім R_0 -коефіцієнтом охоплення вакцинацією, що призводить до збільшення захворюваності і тривалій циркуляції одних і тих же штамів на протязі декількох років. Генотип вірусів типу D6 постійно циркулював з затриманням у Росії на відносно низьких рівнях і регулярно спостерігався імпортом із сусідніх країн. Постійне зменшення кількості випадків кору між 2003 та 2005 роками на відміну від 2006 року, ймовірно, підтверджує повторне імпортування вірусів з України. Низький рівень генетичного різноманіття всередині генотипу D6 говорить про те, що існує обмежена кількість ланцюгів передачі при високому рівні імунізації населення [27].

За результатами ВООЗ з діагностики кору при дослідженні штамів вірусів, виділених від хворих з діагнозом «кір», у випадках зареєстрованих на території Одеської області (Україна) в 2017-му році була визначена циркуляція нового генотипу вірусу кору – В3. Це штаму, подібний до штаму генетичної лінії ВК / Kabul.AFG / 20.2014 / 3 В3, який, як вважають, зумовлює серйозні ускладнення, що призводять до смертельних наслідків. Він спочатку був завезений в Одеську область, а вже тепер реєструється по всій території України: в Житомирській, Львівській, Харківській, Дніпропетровській, Вінницькій, Київській, Івано-Франківській областях [76].

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України (ЦГЗ) з початку 2018 року за 40 тижнів поточного року на кір в Україні захворіло 32 489 осіб, серед яких 13 013 — дорослі і 19 476 — діти. Всього з початку року від ускладнень кору в Україні померли
DOI: 10.5281/zenodo.3885184

14 осіб: 10 дітей і 4 дорослі [77]. Тобто, кількість захворілих в Україні у 2018 році значно перевищує кількість усіх захворілих на кір в країнах ЄС [76]. Постраждали всі 24 області України, але найбільша кількість випадків була зареєстрована у Львівській (N = 5949), Закарпатській (3018), Івано-Франківській (2816), Одеській (2187), Тернопільській (1634), Миколаївській (1357) і Чернівецькій (1280) областях. У м. Києві було зареєстровано 1994 випадків.

Країни Європи повідомили загалом про 17587 послідовностей вірусу кору в глобальну базу даних по спостереженню нуклеотидів кору ВООЗ протягом 2009–2018 рр. Зафіксовано 82596 випадки, про які повідомили 47 (89%) країн Євросоюзу; з них про 73295 (89%) випадків повідомили вісім країн: Україна (53 218 випадків; 64% загальної кількості); Сербія (5076; 6%); Франція (2913; 4%); Ізраїль (2919; 4%); Грузія (2203; 3%); Греція (2193; 3%); Італія (2517; 3%); та Росія (2556; 3%). З епідеміологічної довідки ВООЗ із 179 випадків смерті від кору, зареєстрованих в країнах Європи протягом 2009-2018 рр., 114 (64%) відбулося протягом 2017-2018 рр., в тому числі 93 (82%) в чотирьох країнах: Румунія (46), Україна (20), Сербія (15) і Італія (12) [19, 78]. Найвищі показники захворюваності на кір у 2018 році були в Україні (1209,2 на 1 мільйон) та Сербії (579,3). Виявлені домінуючі генотипи вірусу кору D4 (загалом 21%, 66% протягом 2009–2012), D8 (загалом 45%, 76% протягом 2013–2016 рр.) та В3 (33% в цілому, 58% протягом 2017–2018 рр.) [78].

Узагальнені молекулярні дані демонструють, що кількість циркулюючих генотипів ВК на даний момент в Європейському регіоні знизилася до шести (В3, D4, D8, D9, G3 та H1), виявлених у 2015 році [19]. В цілому, переважаючі генотипи вірусу кору, зареєстровані в першій половині 2017 р. включали в себе кілька ліній В3 (за звітами 19 країн). У 14 країнах домінуючим штамом був Dublin.IRL / 8.16 (58% зареєстрованих послідовностей В3). Крім того, в 21 країні були зареєстровані кілька варіантів вірусу кору генотипу D8, в основному, Osaka.JPN / 29.15 (50% послідовностей D8). Генотип H1, який зазвичай зустрічається в Азії, був зареєстрований в п'яти країнах регіону [79].

Протягом першої половини 2018 р. 38 (86%) країн регіону, що направляють повідомлення про випадки кору, представили інформацію про генотипні послідовності 2345 випадків в базу даних нуклеотидних послідовностей вірусів кору (MeaNS) через акредитовані ВООЗ референс-лабораторії (за станом на 24 вересня 2018 г.). В Європейському регіоні виявлено такі генотипи: D8 (1196), В3 (1144), H-1 (28) і D4 (5). Переважним варіантом генотипу D8 був Herborn.DEU / 05.17 / (54% всіх варіантів D8). Також були виявлені такі домінуючі штами генотипу В3: Dublin.IRL / 8.16 / (37% всіх варіантів В3) і BK / Saint Denis.FRA / 36.17 (33%). В одній країні регіону виявлено генетичну послідовність генотипу D4, хоча в 2017 р. він не зустрічався [80].

Таким чином, молекулярне спостереження показало, що на протязі років ендемічні генотипи С2 (BK / Kempten.DEU / 23.00) та D6 (BK / Berlin.DEU / 47.00) [26] швидко змінилися генотипом D7 (BK /

Mainz.DEU / 06.00), який циркулював до початку 2003 року [25, 32]. Імпортний вірус кору генотипів В3, D4, D5, D6, D8, D9, Н1 з'явилися в Німеччині з 2005 року і циркулювали в Європейському регіоні до 2009 - 2010

рр. Більшість випадків були пов'язані з вірусом кору генотипу D4 і його декількох субваріантів.

За даними моніторингу, в останні роки (період з серпня 2017 по липень 2018 року) в світі циркулюють генотипи D8, В3, Н1, D9, D4 (рис. 6).

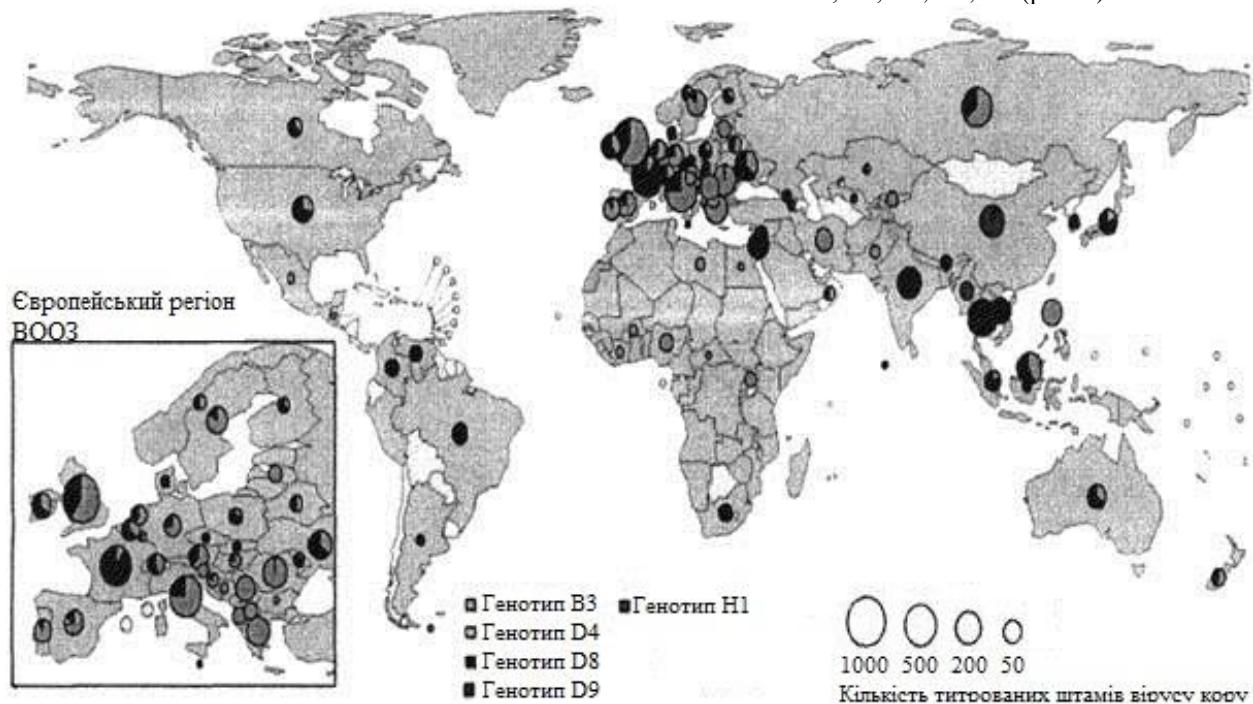


Рис. 6 Генотипи, циркулюючі в світі з серпня 2017 по липень 2018 року. База генетичних даних вірусу кору MeaNS¹. Дані для країн Центральної і Західної Європи представлені на вивисці [1, 19, 81]. Примітка:¹www.who-measles.org – міжнародна база генетичних даних вірусу кору MeaNS.

Висновки. Наше дослідження ілюструє тривалу передачу ВК у країнах Європи. Це, напевно, відбувається через невакцинованих осіб у різних складно доступних групах, що передають інфекцію загальній сукупності населення. Ця ситуація, звісно, не узгоджується з метою програми по елімінації кору, що проводиться ВООЗ та ЮНЕСКО (WHO-UNICEF, 2002), яка вже була досягнута в Америці [82] та Австралії [83]. Для вирішення глобальної проблеми ліквідації корової інфекції у світі необхідні додаткові зусилля щодо виявлення недоліків в імунізації серед населення. Оскільки ліквідація ВК повинна бути завданням усіх країн Євросоюзу, подібні дослідження слід розширити, щоб отримати всебічну інформацію щодо циркуляції штамів ВК в різних регіонах по всій Європі.

Genetic monitoring of endemic measles virus circulation in European countries

Kalinichenko S.V., Melentyeva K.V., Toryanik I.I., Zvereva N.V., Antusheva T.I., Buriachenko S.V.

Introduction. The measles virus is still one of the main causes of morbidity and mortality in children and adults and is a threat of infectious outbreaks in many countries around the world. The World Health Organization (WHO), at the 2015 meeting in Europe, set out to eliminate measles infection. To control the elimination of this disease requires the accumulation of genotyping data of the detected measles virus to interrupt the situation of endemic spread. All six WHO regions have set a target

DOI: 10.5281/zenodo.3885184

for combating measles. In order to monitor and evaluate the degree of endemic circulation of measles virus (MV), the transmission chains of the epidemiologically relevant variants of MV identified in Central and Western Europe are analyzed. More systematic molecular monitoring and recording of MV transmission data between many countries can help to create a meaningful picture of the process of eliminating the problem of the occurrence and spread of measles infection. **Goal.** To study whether molecular surveillance meets the challenge of eliminating measles infection with the assurance of molecular data quality, continuity and intensity of molecular monitoring and analysis of transmission chains in different geographical regions. **Material & methods.** Published articles, molecular program for external WHO quality assessment, WHO EUR central infectious disease information system, and WHO measles surveillance database. **Results & discussion.** According to the WHO standardized nomenclature using the nucleotide (nt) sequences of the N and H variable genes, wild-type measles viruses are currently divided into 24 genotypes. The most variable is the 450-nt variable coding sequence of the C-terminal portion of the N protein (N-450 region) and is used to differentiate detected MV for observation. Antigenic differences between measles virus strains - representatives of different genotypes are minimal, all known genotypes of the virus belong to one serotype. Since the beginning of molecular surveillance in Europe in the early 1990s, only two genotypes of MV (C2 and D6) have been identified, which have been spread throughout the region and are therefore called indigenous

European genotypes. Molecular observation has shown that, over the years, the endemic genotypes C2 (IR / Kempten.DEU / 23.00) and D6 (IR / Berlin.DEU / 47.00) have changed rapidly with the circulating D7 genotype (IR / Mainz.DEU / 06.00) to the beginning of 2003. The imported measles virus of genotypes B3, D4, D5, D6, D8, D9, H1 appeared in Germany from 2005 to 2009 - 2010. Most cases were related to the measles virus of genotype D4, and its several sub-variants. According to the monitoring data, genotypes D8, B3, H1, D9, D4 have been circulating in the world in recent years (from August 2017 to July 2018). Of the 179 measles deaths reported in European countries during 2009-2018, 114 (64%) occurred during 2017-2018, including 93 (82%) in four countries: Romania (46), Ukraine (20), Serbia (15) and Italy (12). EU countries report 17587 measles virus sequences to the WHO global measles surveillance database. The most common measles virus genotypes were D4 (21% overall, 66% in 2009-2012), D8 (45% overall, 76% in 2013-2016) and B3 (33% overall, 58% in 2017- 2018). **Conclusion.** Our research illustrates the long-term transmission of MV in Europe. Which probably happens because of the unvaccinated people in the various hard-to-reach groups that transmit the infection to the general population. This situation is, of course, inconsistent with the purpose of the WHO and UNESCO (WHO-UNICEF, 2002) measles elimination program already achieved in America and Australia. In order to address the global problem of measles infection worldwide, additional efforts are needed to identify deficiencies in immunization among the population. As the elimination of MV should be a problem for all EUR countries, similar research to ours should be expanded to obtain comprehensive information on the circulation of MV strains in different regions across Europe.

Keywords: Genetic monitoring, measles, circulation, Europe

References

1. Shulga S.V., Tsvirkun O.V., Tikhonova N.T. [et al.] Genetic monitoring of measles and rubella virus circulation // *Epidemiology. Prevention of Infectious Diseases. Respiratory tract infections Guidelines MR 3.1.2.0135-18* Moscow 2019. P.18
2. Knipe DMH, Peter M. Measles Virus // *Fields Virology*. 2007. Vol. 2. P. 1551–1586.
3. WHO. Global Measles and Rubella Laboratory Network // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005. №54. P. 1100–1104.
4. Global measles mortality // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009. №58. P. 1321–1326.
5. Mulders M.N, Rota P.A., Icenogle J.P. [et al.] Global Measles and Rubella Laboratory Network support for elimination goals, 2010–2015 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016. №65. P.438–442.
6. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella: Framework for the verification process in the WHO European Region. Copenhagen // WHO Regional Office for Europe. 2014.
7. Bellini W. J., Rota P. A. Genetic diversity of wild-type measles viruses: Implications for global measles elimination programs // *Emerging Infectious Diseases* 1998. №4. V.1. P. 29.
8. Neverov A. A. The study of the genetic properties of measles and mumps viruses // Ph.D. Candidate of Biological Science 03.00.06 – *Virusologiya*. Koltsove. 2006. P.15. URL: <http://earthpapers.net/izuchenie-geneticheskikh-svoystv-virusov-kori-i-parotita#ixzz6IAb07uAX>
9. Zhuravleva Yu. N. Characterization of measles virus strains circulating in the Russian Federation during the period of mass vaccine prophylaxis // Ph.D. Candidate of Biological Science 03.00.06. Moscow. 2004. P.160.
10. Griffin D.E., Knipe D.M, Howley P.M. et al Measles virus. // *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 1551–1585.
11. Rota P.A., Featherstone D.A., Bellini W.J. Measles. Pathogenesis and control Chapter 7, *Molecular Epidemiology of Measles Virus // Curr Top Microbiol Immunol*. 2009. № 330. №1. P. 129 – 150.
12. World Health Organization (WHO). Measles virus nomenclature update: 2012. // *Wkly Epidemiol Rec*. 2012. № 9. P.73–80
13. Bellini W.J., Helfand R.F. Current challenges in the laboratory diagnosis of measles infections // *Journal Infection Dis*. 2003. № 187. P. 283–290.
14. Bellini W.J., Rota P.A. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs // *Journal of General Virology*. 2001. № 82. P. 2463–2474.
15. Mulders M.N., Truong A.T., Muller C.P. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology // *Vaccine*. 2001. № 19. P. 2245–2249.
16. Rota J.S., Heath J.L., Rota P.A. [et al.] Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination // *J Infect Dis*. 1996. № 173.V.1. P. 32–37.
17. Bellini W.J., Rota P.A. Update on the global distribution of genotypes of wild type measles viruses // *J. Infect. Dis*. 2003. № 15; 187. P.270–276.
18. Measles virus nomenclature update: 2012//*Wkly Epidemiol Rec*. 2012. V. 87. № 9. P. 73 – 80.
19. Genetic diversity of wild type measles viruses and the global measles nucleotide surveillance database (MeaNS) // *Wkly Epidemiol Rec*. 2015. № 24; 90 (30). P. 373 – 380.
20. Bankamp B., Takeda M., Zhang Y. [et al.] Genetic Characterization of Measles Vaccine Strains // *J Infect Dis*. 2011. № 204 (suppl 1). P. 533 –548.
21. Rima B.K., Earle JAP, Yeo R.P. [et al.] Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. // *J Gen Virol*. 1995. №76. P.1173–1180.
22. Jin L., Brown D.W., Ramsay M.E. The diversity of measles virus in the United Kingdom 1992–1995 // *J. Gen Virol*. 1997. №78. P. 1287–1294.
23. Santibanez S., Heider A., Gerike E. [et al.] Genotyping of measles virus isolates from central Europe and Russia. // *J Med Virol*. 1999. №58. P.313–320.
24. Hanses F., van Binnendijk R., Ammerlaan W. [et al.] Genetic variability of measles virus circulating in the Benelux // *Arch Virol*. 2000. № 145. P.541–551.
25. Santibanez S., Tischer A., Heider A. [et al.] Rapid replacement of endemic measles virus genotypes // *J Gen Virol*. 2002. №83. P. 2699–2708.
26. Kremer J.R., Brown K.E., Jin L. [et al.] High genetic diversity of measles virus, World Health Organization

- European Region, 2005–2006. // *Emerg Infect Dis*. 2008. № 14. P. 107–114.
27. Shulga S.V., Rota P.A., Kremer J.R. [et al.] Genetic variability of wild-type measles viruses, circulating in the Russian Federation during the implementation of the National Measles Elimination Program, 2003–2007. // *Clin Microbiol Infect*. 2009. № 15. P. 528–537.
28. Torner N., Anton A., Barrabeig I. [et al.] Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes // *Hum Vaccin Immunother*. 2013. № 9. P. 675–680.
29. Kopel E., Amitai Z., Savion M. [et al.] Ongoing African measles virus genotype outbreak in Tel Aviv district since April, Israel, 2012. // *Euro Surveill* 2012. № 17. P. 20272. URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20272>.
30. Siedler A., Tischer A., Mankertz A. [et al.] Two outbreaks of measles in Germany 2005 // *Euro Surveill*. 2006. № 11. P. 131–134.
31. Muscat M., Marinova L., Mankertz A. [et al.] The measles outbreak in Bulgaria, 2009–2011: An epidemiological assessment and lessons learnt. // *Euro Surveill*. 2016. № 21. V. 9. P. 30152.
32. Mankertz A., Mihneva Z., Gold H. [et al.] Spread of measles virus D4-Hamburg, Europe, 2008–2011 // *Emerg Infect Dis*. 2011. № 8. V. 17. P. 1396–1402.
33. Nedeljković J., RakićAdrović S., Tasić G. [et al.] Resurgence of measles in Serbia 2010 highlights the need of supplementary immunization activities // *Epidemiol Infect*. 2016. № 144. P. 1121–1128.
34. Necula G., Lazar M., Stanescu A. [et al.] Transmission and molecular characterisation of wild measles virus in Romania, 2008 to 2012 // *Euro Surveill*. 2013. № 18. P. 20658.
35. Antona D., Levy-Bruhl D., Baudon C. [et al.] Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France // *Emerg Infect Dis*. 2013. № 19. P. 357–364.
36. Richard J.L., Masserey Spicher V. Large measles epidemic in Switzerland from 2006 to 2009: consequences for the elimination of measles in Europe // *Euro Surveill*. 2009. № 14. P. 19443.
37. Schmid D., Holzmann H., Schwarz K. [et al.] Measles outbreak linked to a minority group in Austria, 2008 // *Epidemiol Infect*. 2010. № 138. P. 415–425.
38. Santibanez S., Hübschen J.M., Muller C.P. [et al.] Long-term transmission of measles virus in Central and continental Western Europe // *Virus Genes*. 2015. № 50. P. 2–11.
39. Salimović-Bešić I., Šeremet M., Hübschen J.M. [et al.] Epidemiologic and laboratory surveillance of the measles outbreak in the Federation of Bosnia and Herzegovina, February 2014–April 2015 // *Clin Microbiol Infect*. 2016. № 22. P. 563–567.
40. Santibanez S., Prosenč K., Lohr D. [et al.] Measles virus spread initiated at international mass gatherings in Europe, 2011 // *Euro surveillance*. 2014. № 19. P. 20891.
41. Werber D., Hoffmann A., Santibanez S. [et al.] Large measles outbreak in Berlin, 2014/2015—introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population // *Euro surveillance*. 2017. № 22. V. 34. P. 30599.
42. Rota P.A., Brown K.E., Mankertz A. [et al.] Global distribution of measles genotypes and measles molecular epidemiology // *J Infect Dis*. 2011. № 204. P. 514–523.
43. Torner N., Anton A., Barrabeig I. [et al.] Epidemiology of two large measles virus outbreaks in Catalonia: what a difference the month of administration of the first dose of vaccine makes // *Hum Vaccin Immunother*. 2013. № 9. P. 675–680.
44. Rota J., Lowe L., Rota P. [et al.] Identical genotype B3 sequences from measles patients in 4 countries, 2005 // *Emerg Infect Dis*. 2006. № 12. P. 1779–1781.
45. Takashima Y., Schluter W.W., Mariano KML. [et al.] Progress toward measles elimination—Philippines, 1998–2014 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015. № 64. P. 357–362.
46. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. WHO EpiBrief. № 1. 2014.
47. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. WHO EpiBrief. № 1. 2015.
48. World Health Organization (WHO) Regional Office for Europe. WHO EpiBrief. № 1. 2016.
49. Mandal S., Ramsay M., Brown K. Measles on a cruise ship: links with the outbreak in the Philippines // *Euro Surveill*. 2014. № 19. P. 20774.
50. Filia A., Amendola A., Faccini M. [et al.] Outbreak of a new measles B3 variant in the Roma/Sinti population with transmission in the nosocomial setting, Italy, November 2015 to April 2016 // *Euro surveillance*. 2016. № 21. P. 30235.
51. Kumar S., Stecher G., Tamura K. Mega7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets // *Mol Biol Evol*. 2016. № 33. P. 1870–1874.
52. Wairagkar N., Chowdhury D., Vaidya S. [et al.] Molecular epidemiology of measles in India, 2005–2010 // *J Infect Dis*. 2011. № 204. P. 403–413.
53. Santibanez S., Hübschen J.M., Ben Mamou M.C. [et al.] Molecular surveillance of measles and rubella in the WHO European Region: new challenges in the elimination phase // *Clinical Microbiology and Infection*. 2017. № 23. P. 516 – 523.
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Measles outbreaks still ongoing in 2018 and fatalities reported from four countries. URL: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/measles-outbreaks-still-ongoing-2018-andfatalities-reported-four-countries>. Accessed: March 9, 2018.
55. Velicko I., Müller L.L., Pebody R. [et al.] Nationwide measles epidemic in Ukraine: the effect of low vaccine effectiveness // *Vaccine*. 2008. № 26. P. 6980–6985. URL: doi:10.1016/j.vaccine.2008.09.012).
56. Global measles and rubella laboratory network support for elimination goals, 2010 - 2015//*Wkly Epidemiol. Rec*. 2016. № 48. P. 240 - 246.
57. Rogalska J., Santibanez S., Mankertz A. [et al.] Spotlight on measles 2010: an epidemiological overview of measles outbreaks in Poland in relation to the measles elimination goal // *Euro Surveill*. 2010. № 15. P. 19549.
58. Pervanidou D., Horefti E., Patrinos S. [et al.] Spotlight on measles 2010: ongoing measles outbreak in Greece, January–July 2010 // *Euro Surveill*. 2010. № 15. P. 19629.

59. Gee S., Cotter S., O'Flanagan D. Spotlight on measles 2010: measles outbreak in Ireland 2009–2010 // *Euro Surveill.* 2010. № 15. P. 19500.
60. Curtale F., Perrelli F., Mantovani J. [et al.] Description of two measles outbreaks in the Lazio Region, Italy (2006–2007). Importance of pockets of low vaccine coverage in sustaining the infection // *BMC Infect Dis.* 2010. № 10. V. 62. P. 1471 – 2334.
61. Gil H., Fernández-García A., Mosquera M.M. [et al.] Measles virus genotype D4 strains with nonstandard length M-Fnon-coding region circulated during them ajorout breaks of 2011-2012 in Spain // *PLoS One.* 2018. № 7. V. 13. doi: 10.1371/journal.pone.0199975.
62. World Health Organization (WHO), *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2005. № 80. P. 347–351.
63. Santibanez S., Hübschen J.M., Muller C.P. [et al.] Long-term transmission of measles virus in Central and continental Western Europe // *Virus Genes.* 2015. № 50. P. 2–11.
64. Tamura K., Dudley J., Nei M. [et al.] MEGA4 Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) software version 4.0 // *Mol. Biol. Evol.* 2007. V. 24. P.1596–1599.
65. Richard J.L., Masserey Spicher V. Large measles epidemic in switzerland from 2006 to 2009: consequences for the elimination of measles in europe // *Euro. Surveill.* 2009. V. 14. P. 592–600.
66. van Binnendijk R.S., Hahne S., Timen A. [et al.] Air travel as a risk factor for introduction of measles in a highly vaccinated population // *Vaccine.* 2008. V. 26. № 46. P. 5775–5777.
67. Necula G., Lazar M., Stanescu A. [et al.] Transmission and molecular characterisation of wild measles virus in Romania, 2008 to 2012 // *Euro. Surveill.* 2013. V. 18. (50). URL: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20658>.
68. Melidou A., Gioula G., Pogka V. [et al.] Molecular and phylogenetic analysis of Greek measles 2010 strains // *Epidemiol. Infect.* 2012. V. 140. № 3. P. 432–438.
69. Medić S., Petrović V., Lončarević G. [et al.] Epidemiological, clinical and laboratory characteristics of the measles resurgence in the Republic of Serbia in 2014–2015 // *PLoS ONE.* 2019. V. 14(10). URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224009>.
70. Tleumbetova N., Nusupbaeva G., Amandosova D. [et al.] Results of molecular – genetic monitoring of measles viruses, circulated in the territory of Kazakhstan in 2015 // *Kazakhstan. Infectious diseases.* 2017. № 4. P. 27 – 30.
71. Atrasheuskaya A. V., Kameneva S. N., Neverov A. A. [et al.] Acute infectious mononucleosis and coincidental measles virus infection // 2004. *J Clin Virol.* V. V. 31, № 2. P. 160.
72. WHO guidelines for the laboratory diagnosis of measles and rubella // *World Health Organization Second edition* 2010. P. 1-115.
73. The incidence of measles and rubella in Russia in 2017 // *Newsletter № 28.* Federal State Budgetary Institution Scientific Research Institute of Mineral Power Engineering named after G.N. Gabrichevsky "Rosпотребнадзор." 2018. URL: <http://gabruch.ru/files/pdf/kor2017>.
74. Rota J.S., Rota P.A., Redd S.B. [et al.] Genetic analysis of measles viruses isolated in the United States, 1995–1996 // *J Infect Dis.* 1998. № 177. P. 204–208.
75. Wairagkar N., Rota P.A., Liffick S. [et al.] Characterization of measles sequences from Pune, India // *J Med Virol.* 2002. № 68. P. 611–614.
76. Goncharov V.O., Kotlik L.S., Skopenko A.V. Epidemic indicators for measles in Odessa oblast // *Ukraine Current infectology.* 2019. Vol 7. № 2 P. 76 – 82.
77. Ministry of Health of Ukraine. Online measles morbidity data: week 40. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/operativni-dani-zahvorjuvanosti-na-kir-40-tizhden>.
78. Zimmerman L.A., Muscat M., Singh S. [et al.] Progress Toward Measles Elimination — European Region, 2009–2018 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019. V.68. № 17. P. 396–401.
79. Epidemiological evaluation of selected vaccine-preventable diseases // *WHO epidemiological report.* 2017. № 2. P. 1 – 9.
80. Epidemiological evaluation of selected vaccine-preventable diseases // *WHO epidemiological report.* 2018. № 2. P. 1 – 11.
81. MeaNS. Nucleotide database for the WHO Measles Laboratory Network URL: http://www.who-measles.org/PublicAVeb_Front/main.php.
82. Orenstein W.A, Papania M.J., Wharton M.E. Measles elimination in the United States // *J. Infect. Dis.* 2004. V. 189. P. 1–3.
83. Australian Government T.D.o.H. Measles – Elimination Achieved in Australia // *WHO announces Australia's Elimination of Measles.* 2014.