

УДК 616.915:614.47:614.442:614.446.33

DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413X.9.5-6.2021.246693>Гридіна Т.Л.¹, Гончаров В.О.², Котлик Л.С.², Скопенко А.В.², Грузевський О.А.¹, Радкевич К.В.¹¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна² ДУ «Одеський обласний лабораторний центр МОЗ України», м. Одеса, Україна

Результати виділення та генотипування вірусів кору, які циркулювали у 2012–2017 роках в Одеській області

Резюме. *Актуальність.* Циркуляція різних штамів вірусу кору тісно пов'язана з регіоном та рівнем захворюваності, оскільки циркулюючі штами можуть змінюватись в період епідемічних спалахів та в міжепідемічні періоди. За даними ВООЗ, найбільш поширеним під час епідемічних спалахів у всьому світі є генотип В3. Тому типування циркулюючих штамів вірусу кору, особливо під час епідемічного спалаху, є важливим процесом, у тому числі й з метою прогнозування розвитку епідемії. *Метою* даного дослідження була ідентифікація та визначення генотипу циркулюючих в Україні штамів вірусу кору в період 2012–2019 років. *Матеріали та методи.* Була використана та проаналізована звітна документація ДУ «Одеський обласний лабораторний центр» МОЗУ в Одеській області за 2012–2019 роки щодо дослідження матеріалів від хворих з підозрою на кір з використанням молекулярно-біологічних, генетичних, аналітичних та статистичних підходів. Відповідно до стандартного протоколу ВООЗ для секвенування та проведення філогенетичного аналізу від пацієнтів виділяли циркулюючі штами вірусу кору з використанням спеціальної культури клітин Vero/SLAM, а після культивування з отриманого вірус-вміщуючого матеріалу виділяли РНК вірусу кору та проводили ЗТ-ПЛР. Отриману кДНК відправляли на генотипування, яке проводилось у референс-лабораторії ВООЗ з діагностики кору та краснухи в м. Люксембурзі. *Результати.* За період 2012–2014 років було виділено 20 штамів вірусу кору з 45 проб (сеча та носоглоткові змиви) від хворих з діагнозом «кір». У 2015–2016 роках виділення вірусу не проводилось через одиничні випадки захворювання. У 2017 році було виділено 24 штами вірусу зі 164 проб. *Висновки.* Отримані в ДУ «Одеський обласний лабораторний центр» результати свідчать, що у міжепідемічний період 2012–2014 років у регіоні циркулював переважно генотип D4, а починаючи з 2017 року, коли спостерігається підвищення кількості захворювань, пов'язане з новим епідемічним спалахом, на півдні України циркулює переважно генотип В3, генетичної лінії MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 В3. Як бачимо, ці дані цілком збігаються з даними, наведеними у літературних джерелах, щодо циркуляції генотипів, які зустрічались у певний час в Європейському регіоні залежно від кількості захворювань.

Ключові слова: кір; лабораторна діагностика; полімеразна ланцюгова реакція; виділення циркулюючих штамів вірусу; генотипування

Вступ

Кір є дуже контагіозною, швидко поширюваною вірусною інфекцією, яка може мати дуже тяжкі ускладнення. Це пов'язано перш за все зі шляхом передачі (повітряно-крапельним) і тропізмом вірусу, оскільки, крім клітин дихального тракту, вірус може також інфікувати клітини імунної системи, нервової системи та

інші через вторинну віремію [1–3]. Для проникнення в клітину вірус використовує сигнальні молекули активності лімфоцитів (SLAM), або CD150, які присутні на активованих імунних клітинах, або нектин 4, що присутній на епітеліальних клітинах [2]. Тропізм до великої кількості клітин в організмі людини, зокрема до епітеліальних клітин респіраторного тракту, ендотеліальних

© «Актуальна інфектологія» / «Actual Infectology» («Aktual'naâ infektologija»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Гридіна Тетяна Леонідівна, кандидат біологічних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, 65082, Україна; факс: 38 (048) 723-22-15; e-mail: tatyana.gridina1207@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 489 76 59.

For correspondence: Tetyana Hrydina, PhD, Associated Professor, Department of microbiology, virology and immunology, Odessa National Medical University, Valikhovsky Lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine; fax: 38 (067) 489 76 59; e-mail: tatyana.gridina1207@gmail.com; phone +38 (067) 489 76 59.

Full list of authors information is available at the end of the article.

клітин, а також клітин імунної системи — Т- і В-лімфоцитів, дендритних клітин, моноцитів, часто призводить до ослаблення імунітету [2]. Це може призводити до розвитку бактеріальних ускладнень у вигляді пневмонії, бактеріальної інфекції середнього вуха [4].

Значному зменшенню кількості захворілих сприяли як розробка першої вакцини проти кору зі штаму Edmonston ще у 1963 році [5], так і застосування менш реактогенних атенуйованих вакцин [6]. Тому на початку XXI сторіччя кір став вакциноконтрольованою інфекцією, й ВООЗ плекала надію, що за допомогою вакцинації можна буде досягти глобальної ліквідації цієї інфекції, аналогічно ліквідації такої вірусної інфекції, як віспа [7].

Однак починаючи з 2014 року у світі почало спостерігатись підвищення кількості захворілих осіб у різних регіонах планети, що супроводжувалось і підвищенням летальності від кору. Це насамперед обумовлено низкою факторів, зокрема зниженням кількості вакцинованих осіб, які отримали дві дози вакцини, що пов'язано з дефіцитом коштів для проведення вакцинації у країнах, які розвиваються, а також розвитком так званого руху «антивакцинованих», який поширюється в економічно розвинених країнах [8]. Ці чинники можуть звести нанівець досягнення загальної кінцевої мети, яка полягає у викорененні кору як такого [9].

Спеціалісти ВООЗ та більшість авторів схиляються до думки, що спалахи захворювань зустрічаються найчастіше серед невакцинованого або не повною мірою (лише одне щеплення) вакцинованого населення. Тобто наявність 95–97 % населення, яке отримало дві дози вакцини, може забезпечити епідемічне благополуччя в країні [10–12].

Кількість хворих на кір по Одесі та Одеській області в різні періоди з 2010 по 2020 рік у цілому збігається з періодичністю епідемічних підйомів захворюваності по Україні. За нашими попередніми даними [13], у 2018 році серед усіх вікових груп населення Одеси наявність захисного рівня протикорового IgG становила в середньому 69,46 % (вибірка не була репрезентативною), що не може забезпечити запобігання поширенню інфекції серед населення.

З метою поліпшення епідемічної ситуації з кором у всьому світі та досягнення елімінації цієї інфекції консультативна група експертів ВООЗ рекомендує приділяти підвищену увагу поліпшенню системи імунізації в цілому, оцінки рівня імунного захисту населення та ризику передачі інфекції, раннього виявлення випадків інфікування, а також впроваджувати швидко планування відповідних кроків з боку закладів охорони здоров'я, включаючи використання протикорової вакцини. Першочерговим завданням стає підвищення рівня вакцинованого населення, особливо це стосується медичних працівників, осіб, які працюють у дитячих дошкільних та шкільних закладах, а також працівників, які працюють у громадських місцях та контактують з великою кількістю людей [14].

Крім того, ВООЗ рекомендує удосконалювати глобальну мережу лабораторної служби країн з метою як своєчасної діагностики й запобігання поширенню ві-

русу, так і визначення циркулюючих штамів, які спричиняють спалахи кору [15].

Алгоритм лабораторного підтвердження випадків, підозрілих на кір, рекомендовано провадити з використанням наступних методів:

— виявлення специфічних IgM антитіл до вірусу кору у сертифікованих лабораторіях;

— визначення сероконверсії або 4-разове й більше підвищення титрів IgG антитіл до вірусу кору (за умов, що другий зразок був відібраний не раніше ніж через 10 днів після першого зразка, отриманого в гострій фазі захворювання);

— або виявлення геному вірусу кору дикого типу в клінічному зразку;

— або ізоляція дикого типу вірусу кору з клінічного зразка (що не використовується для рутинної діагностики, оскільки чутливість методу нижча, ніж чутливість серологічних тестів) [15].

Тобто виділення РНК вірусу та його ідентифікація шляхом генотипування циркулюючих штамів як у період епідемічних спалахів, так і в міжепідемічний період є важливим кроком до подолання епідемії в цілому [15].

Метою даного дослідження було виділення з клінічних зразків від пацієнтів з підозрою на кір РНК вірусу та ідентифікація шляхом генотипування циркулюючих в Україні типів вірусу кору в період 2012–2019 років.

Матеріали та методи

У роботі використана та проаналізована звітна документація вірусологічної лабораторії відділу дослідження біологічних факторів Державної установи «Одеський обласний лабораторний центр МОЗУ» за 2012–2019 роки щодо дослідження матеріалів від хворих з підозрою на кір з використанням молекулярно-біологічних, генетичних, аналітичних та статистичних підходів. Виділення РНК вірусу кору та отримання кДНК за допомогою ЗТ-ПЛР проводилось відповідно до стандартної процедури [15]. Оскільки для проникнення в чутливі клітини вірус використовує сигнальні молекули активації лімфоцитів (SLAM), зараз, за рекомендаціями ВООЗ, для виділення зразків циркулюючих штамів вірусу кору від пацієнтів використовують спеціальну культуру клітин Vero/SLAM [15]. Після культивування з отриманого вірус-вміщуючого матеріалу виділяли РНК вірусу, проводили ЗТ-ПЛР та отримані зразки ДНК відправляли на генотипування, яке проводилось в референс-лабораторії ВООЗ з діагностики кору та краснухи в м. Люксембурзі (Luxembourg Institute of Health) відповідно до стандартного протоколу ВООЗ для секвенування та проведення філогенетичного аналізу [15].

Результати

За період 2012–2014 років ДУ «Одеський обласний лабораторний центр» МОЗУ було виділено 20 штамів вірусу кору з 45 проб (сеча та носоглоткові змиви) від хворих з діагнозом «кір». У 2015–2016 роках виділення вірусу не проводилось через одиничні випадки захворювання. У 2017 році було виділено 24 штами вірусу зі 164 проб. Зразки (нуклеїнова кислота) з усіх виділених

Таблиця 1. Результати генотипування штамів вірусу кору, виділених у 2012–2017 роках

Роки	Кількість проб (сеча, носоглоткові змиви)	Кількість виділених вірусів	Генотип вірусу
2012	11	7	D4
2013	21	9	D4
2014	12	4	D4
2015/2016	–	–	–
2017	164	24	B3

штамів вірусу кору були відправлені для підтвердження до референс-лабораторії з метою генотипування, результати якого наведені в табл. 1. На рис. 1 наведено філогенетичне дерево аналізу послідовності 450 nt, яка кодує С-кінець N-білка. Зразки, виділені з досліджуваних матеріалів з Одеси, Ізмаїлу, Чорноморську, позначені чорним колом. Усі вони дуже подібні до штамів MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 та MVs/Kansas.USA/1.12 B3.

Згідно з наведеними даними, усі штами, виділені в період 2012–2014 років, відносились до генотипу D4 та належали до штамів «Enfield 2007», які активно циркулювали в регіоні Західної Європи у 2007–2013 роках.

Штами, які були виділені та циркулювали на території Одеської області у 2017 році, відносились до генотипу B3, генетичної лінії MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 B3/. Тобто підвищення рівня захворюваності на кір напряму корелює зі зміною циркулюючого штаму, що збігається з думками інших авторів [16].

Обговорення

Вірус кору (Measles virus) є типовим представником роду Morbillivirus родини Paramyxoviridae, що містить групу плейоморфних вірусів, які мають складний оболонковий суперкапсид з поверхневими глікопротеїдами (Н- та F-білками). Нуклеокапсид містить комплекс несеgmentованої негативної одноланцюгової молекули РНК з головним білком нуклеокапсиду (N), фосфопротеїду (P) та РНК-залежної РНК-полімерази (L) [3, 17]. Геном містить шість генів, з яких здійснюється зчитування інформації. Блоки транскрипції призводять до утворення восьми білків за допомогою альтернативної рамки зчитування та редагування РНК [18].

Згідно з класифікацією ВООЗ, віруси кору дикого типу підрозділяють на вісім груп, позначених літерами від А до Н, які вміщують 24 генотипи (А, В1-3, D1-11, Е, F, G1-3 і H1-2), ґрунтуючись на нуклеотидних послідовностях, що кодуєть найбільш варіабельні гени гемаглютиніну, нуклеопротеїну [19]. Молекулярно-генетичні дослідження циркулюючих штамів вірусу кору разом з епідемічними дослідженнями дозволяють ідентифікувати та класифікувати їх, що, у свою чергу, дозволяє провести епідрозслідування та визначити пов'язаність випадків захворювання із дикими циркулюючими або занесеними з інших країн, а подекуди й вакцинними штамми.

У різних регіонах земного шару циркулюють різні штами, які можуть виявлятися у більшій кількості в період епідемічних спалахів. У міжепідемічні періоди зазвичай циркулюють інші штами. Зараз, за даними ВООЗ, найбільш поширеним під час епідемічних спалахів у всьому світі є генотип В3 [16, 19]. Так, за останні 10 років в Африці під час епідемічних спалахів переважно циркулював саме цей генотип вірусу кору [20]. У Пакистані в період епідемічного спалаху в Ісламабаді в 2013–2015 роках циркулювали штами переважно генотипу В3, які диференціювали на 3 кластери (В3.1, В3.2 і В3.3) [21].

Однак не в усіх країнах світу під час спалахів переважає циркуляція штаму В. Так, у Китаї з 2016 року було оголошено про статус елімінації кору. Але у 2017 році в провінції Цзянсу спостерігався спалах кору серед невакцинованих осіб, викликаний генотипом D8, який автори вважають завезеним [22]. Хоча у березні 2019 р. в аеропорту Гонконгу спостерігався спалах, викликаний саме вірусом кору В3. У 33 зразках з респіраторного тракту від 33 осіб, 29 з яких були працівниками аеропорту, у ПЛР типували саме цей вірус [23].

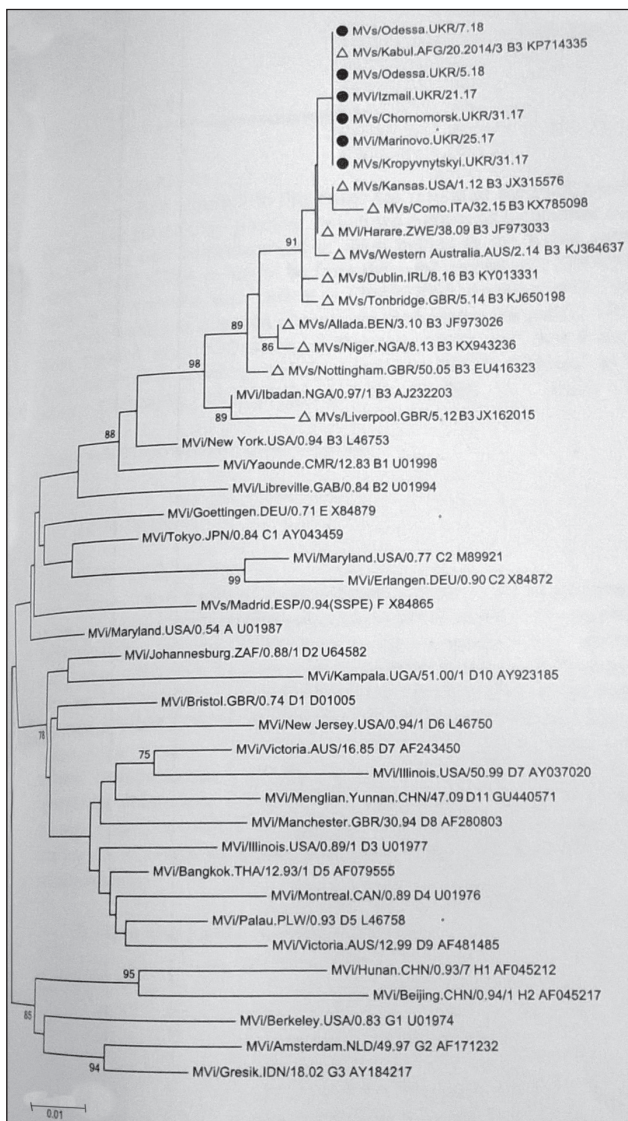


Рисунок 1. Філогенетичне дерево, що характеризує генетичну спорідненість виділених штамів вірусу кору, які циркулювали в Одеській області у 2017 році

На Тайвані, незважаючи на те, що кількість щепленого населення з 2001 року підтримувалась на рівні 95 %, у 2002, 2009 та 2011 роках спостерігались епідемічні спалахи. Проведене генотипування 37 випадків захворювання показало, що основним циркулюючим штамом до 2010 року був генотип Н1. У 2012 та 2014 роках спостерігалось поновлення циркуляції штаму Н1, тоді як у 2010–2011 роках найчастіше виявлявся генотип D9. Ці факти пов'язують з імпортуванням штаму з генотипом D9 з Китаю та В'єтнаму. У 2014 році на Тайвані вперше починає циркулювати генотип В3 після його завезення з Філіппін. Паралельно з ним циркулюють генотип D8, який пов'язують з можливим занесенням з Індії, Індонезії, Таїланду, та генотип D9, який може бути імпортованим з Малайзії. У всякому разі, значний ріст випадків захворювання на кір пов'язаний з генотипами, що циркулюють у сусідніх країнах, і це свідчить про поновлення кору в Азії з 2014 року [24].

У сусідній з Китаєм Індонезії до 2009 року спалахи кору були пов'язані з генотипами G2, G3 та D9. Генотип D8 також зустрічався в регіоні Південно-Східної Азії, але реєструвався лише у випадках, пов'язаних із спорадичними захворюваннями. У 2013–2014 роках на Суматрі та у Джакарті спостерігалось поєднане циркулювання генотипів D9, В3 та D8. Враховуючи низький рівень охоплення населення щепленням (69,5 %), можна очікувати подібному захворюваності на кір і в цьому регіоні [25].

У Японії остання епідемія кору спостерігалась у 2007–2008 роках і була викликана штамми генотипу D5. Регіональне бюро ВООЗ для країн Західної частини Тихого океану підтвердило елімінацію кору в Японії в березні 2015 року. У період з 2006 по 2015 рік було зареєстровано 17 імпортованих або пов'язаних із завезенням випадків, генотип яких був ідентифікований як Н1, D4, D8 та В3 [26]. У березні — квітні 2017 року, після елімінації кору, у Японії стався спалах, викликаний 38 модифікованими та 22 типовими штамми [27]. Дуже докладне молекулярно-генетичне дослідження, проведене в Японії, показало, що в період між 2008 та 2017 роками було виділено та класифіковано 7 генотипів вірусу кору (D5, D4, D9, Н1, G3, В3 та D8). Штами генотипів D9, Н1 і В3 виявлялись лише періодично, штам D8 виявлявся постійно, навіть у період після елімінації кору між 2015 та 2017 роками. Виявлений у 2008 році штам D5 був значно поширений, але не реєструвався в Японії вже після 2010 року. Більшість штамів генотипу В3, що були виявлені в Японії, такі: MVi/Nagare.ZWE/38.09/ (В3-Nagare), MVs/Kansas.USA/1.12/ (В3-Kansas), MVs/Como.ITA/32.15/, MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 та MVs/Western Australia.AUS/2.14/ [28]. Такий розширений аналіз дозволяє визначити еволюцію циркулюючих штамів у післяепідемічний період.

У Швейцарії підвищення охоплення щепленням населення та інші профілактичні заходи також призвели до того, що з 2011 року ВООЗ не було зареєстровано жодного спалаху захворюваності на кір. Проведення генотипування циркулюючих штамів у епідемічний період (2007–2011 роки) свідчить, що домінуючими були штамми з генотипами D5 і D4 і меншою мірою В3. Тоді як у післяепідемічний період (2011–2018 роки) переважали

віруси генотипу D8 й рідше — В3. Крім того, у період з 2007 по липень 2018 року були виявлені й інші генотипи: D9, G3 і Н1. Слід підкреслити, що в післяепідемічний період (2016–2018 роки), коли циркуляція вірусу була обмежена, завжди виявляли варіанти В3 та D8 [29].

У Латвії за період 2011–2018 років було виділено 47 клінічних зразків від 31 особи, які в подальшому проходили генотипування у регіональній референс-лабораторії ВООЗ в Інституті Роберта Коха, Німеччина (WHO Regional reference laboratory (RRL) in Robert Koch Institute, Germany). Серед них було виявлено 3 різних генотипи: D4 у 2011 та 2012 рр., В3 у 2014 р. та наприкінці 2017 р. — у першій половині 2018 р. і D8 у другій половині 2018 року [30].

У 2017 році референс-лабораторії Європейського регіону ВООЗ внесли до бази дані нуклеотидних послідовностей вірусів кору, виділених з 3077 ізолятів від хворих (станом на 11.04.2018). За цей період у регіоні були виявлені такі генотипи: В3 (n = 1967), D8 (n = 1080), Н1 (n = 28) і D9. Переважаючими генотипами в Європейському регіоні за період між 2015 і 2018 роками були декілька ліній В3. Найчастіше, у 23 випадках з 28, реєструвався домінуючий штам Dublin.IRL/8.16/ (70 % з усіх варіантів В3) [15]. Інші штамми В3 (Saint Denis.FRA/36.17/, Niger.NGA/8.13/, Kansas.USA/1.12/ і Kabul.AFG/20.2014/3) були зареєстровані рідше. 26 країн повідомили про виявлення генотипу D8. Причому у 12 країнах був виявлений варіант Osaka.JPN/29.15/, хоча зустрічались і інші штамми D8 (Herborn.DEU/05.17/, Cambridge.GBR/5.16/, Frankfurt Main.DEU/17.11/ та Hulu Langat.MYS/26.11/). Генотип Н1, що зазвичай циркулює в Азії, був виявлений у п'яти країнах Європейського регіону, послідовності D9 були зареєстровані лише у двох країнах [31].

Висновки

Таким чином, дані, отримані у вірусологічній лабораторії відділу дослідження біологічних факторів Державної установи «Одеський обласний лабораторний центр МОЗУ», цілком збігаються з даними щодо циркуляції генотипів, які зустрічались у певний час в Європейському регіоні залежно від кількості захворілих. У міжепідемічний період 2012–2014 років циркулював переважно генотип D4, а починаючи з 2017 року, коли спостерігається підвищення кількості захворілих, пов'язане з новим епідемічним спалахом, на півдні України циркулював переважно генотип В3, генетичної лінії MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 В3. Як бачимо, ці дані збігаються з даними, наведеними у літературних джерелах.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Rota P.A., Moss W.J., Takeda M., de Swart R.L., Thompson K.M., Goodson J.L. Measles. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016 Jul 14. 2. 16049. doi: 10.1038/nrdp.2016.49. PMID: 27411684.
2. Griffin D.E., Lin W.H.W. and Nelson A.N. *Understanding the causes and consequences of measles virus persistence [version 1; peer*

- review: 2 approved]. *F1000Research* 2018. 7(F1000 Faculty Rev). 237. Режим доступу: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12094.1>
3. Грудіна Т.Л. Кір: збудник, особливості патогенезу, можливі ускладнення, профілактика. *Одеський медичний журнал*. 2018. № 6. С. 69-74. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Omj_2018_6_16
 4. Griffin D.E. Measles virus. In: Knipe D.M., Howley P.M., editors. *Fields Virology. Volume 6*. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA, 2013. P. 1042-1069.
 5. Naim H.Y. Measles virus: A pathogen, vaccine, and a vector. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015. № 11(1). P. 21-26. Available from: <http://doi.org/10.4161/hv.34298>
 6. Griffin D.E. Measles Vaccine. *Viral Immunology*. 2018. Ahead of print. Available from: <http://doi.org/10.1089/vim.2017.0143>
 7. Holzmann H., Hengel H., Tenbusch M., Doerr H.W. Millennium Development Goals. United Nations. Eradication of measles: Remaining challenges. *Med. Microbiol. Immunol.* 2016. 205. P. 201-208.
 8. Benecke O., DeYoung S.E. Anti-Vaccine Decision-Making and Measles Resurgence in the United States. *Glob. Pediatr. Health*. 2019 Jul 24. 6. 2333794X19862949. doi: 10.1177/2333794X19862949. PMID: 31384629; PMCID: PMC6657116.
 9. Cutts F.T., Lessler J., Metcalf C.J. Measles elimination: Progress, challenges and implications for rubella control: Expert Rev. Vaccines. 2013. 12. P. 917-932. WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012-2020 [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 5]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396_eng.pdf
 10. World Health Organization. Measles fact sheet no. 286. Updated February 2019. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/>
 11. Ristić M., Milošević V., Medić S., et al. Sero-epidemiological study in prediction of the risk groups for measles outbreaks in Vojvodina, Serbia. *PLoS ONE*. 2019. 14(5). e0216219. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216219>
 12. Ledd C., Cinà D., Garozzo S.F., et al. Vaccine-preventable disease in healthcare workers in Sicily (Italy): seroprevalence against measles. *Future Microbiology*. 2019. Published Online: 12 Jun 2019. Available from: <https://doi.org/10.2217/fmb-2018-0263>
 13. Гончаров В.О., Котлик Л.С., Скопенко А.В., Грузевський О.А., Грудіна Т.Л. Епідемічні показники щодо кору в Одеській області. *Актуальна інфектологія*. 2019. 7(2). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/47270>. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2312-413x.7.2.2019.161152>
 14. 8th meeting of the European RVC, 12-14 June 2019. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/413236/8th-RVC-Report.pdf.
 15. WHO. Global Measles and Rubella Strategic Plan 2012–2020 [Internet]. 2012 [cited 2017 Mar 5]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44855/1/9789241503396_eng.pdf
 16. Kalinichenko, S.V., Melentyeva, K.V., Toryanik, I.I., et al. Genetic monitoring of endemic measles virus circulation in European countries. *Annals of mechnikov institute*. 2020. 2. P. 57-70. Available from: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3885184>
 17. Laksono B.M., de Vries R.D., McQuaid S., et al. Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*. 2016. № 8(8). P. 210. Available from: doi: 10.3390/v8080210
 18. Randall R.E., Griffin D.E. Within host RNA virus persistence: mechanisms and consequences. *Curr. Opin. Virol.* 2017. № 23. P. 35-42.
 19. WHO. Policy statement on data sharing by WHO in the context of public health emergencies (as of 13 April 2016). *Wkly Epidemiol. Rec.* 2016. 91(18). P. 237-40.
 20. Lekana-Douki S.E., Sir-Ondo-Enguier P.N., Banga-Mve-Ella O., et al. Epidemiology and molecular characterization of the re-emerging measles virus among children and adults in the Haut-Ogooue, Gabon *BMC Infectious Diseases*. 2019. 19. P. 90.
 21. Zaidi S.S.Z., Hameed A., Rana M.S., et al. Identification of measles virus genotype B3 associated with outbreaks in Islamabad, Pakistan, 2013–2015. *Journal of Infection and Public Health*. 2018. 11 (4). P. 540-545. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.10.011>.
 22. Deng Xiuying, Hu Ying, Lu Peishan, Zhou Ming-hao, Guo Hongxiong. The first outbreak of measles virus caused by imported genotype D8 in Jiangsu province of China. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2019. 23(1). P. 66-69. Epub May 20, 2019. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2019.02.003>.
 23. Wong C.H., Chuang S.K., Lam W.H., Lam H.Y., Lam T.S., Ho L.M.R., et al. Investigation and control of a measles outbreak at the Hong Kong International Airport, 2019. *Western Pac. Surveill Response J*. 2020. 10(2). Available from: doi: 10.5365/wpsar.2019.10.2.007
 24. Cheng W.Y., Wang H.C., Wu H.S., Liu, M.T. Measles surveillance in Taiwan, 2012–2014: changing epidemiology, immune response, and circulating genotypes. *J. Med. Virol.* 2016. 88. P. 746-753. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.24392>
 25. Hartoyo E., Wiyatno A., Jaya U.A., Ma'roef C.N., Monagin C., Myint K.S., Safari D. Occurrence of measles genotype D8 during a 2014 outbreak in Banjarmasin, South Kalimantan, Indonesia Hartoyo. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016. 54. P. 1-3. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.029>
 26. Miyoshi M., Komagome R., Yamaguchi H., et al. Detection of Measles Virus Genotypes B3, D4, D5, D8, and H1 in the Surveillance System in Hokkaido, Japan, 2006–2015, the Last Decade toward the Elimination. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2017. 70(3). P. 317-319. Available from: <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2016.253>
 27. Komabayashi K., Seto J., Tanaka S., et al. The largest measles outbreak, including 38 modified measles and 22 typical measles cases in its elimination era in Yamagata, Japan, 2017. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2018. 71. P. 413-418. doi: 10.7883/yoken.JJID.2018.083
 28. Seki F., Miyoshi M., Ikeda T., et al. Nationwide Molecular Epidemiology of Measles Virus in Japan Between 2008 and 2017. *Front. Microbiol.* 2019. 10. 1470. doi: 10.3389/fmicb.2019.01470
 29. Richard J.-L., Mäusezahl M., Basler S., Eckert N. Approaching measles elimination in Switzerland: changing epidemiology 2007–2018. *Swiss Med. Wkly*. 2019. 149. w20102. doi: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2019.20102>
 30. Savicka O., Kolupajeva T., Aniscenko A., et al. Measles virus genotypes circulating in Latvia, 2011–2018. Available from: https://express.converia.de/frontend/index.php?page_id=10122&additions_conferenceschedule_action=detail&additions_conferenceschedule_controller=paperList&pid=23127&hash=eabff76c-ae018d35c35277d7eab285ae796e3199bbc67a09fa898a545396c84b
 31. Епідеміологічна оцінка окремих захворювань, передотрацямим вакцинацією. *Епідеміологічна справка ВОЗ*. 2018. № 1. Режим доступу: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/371434/epibrief-1-2018-rus.pdf?ua=1.

Отримано/Received 16.08.2021

Рецензовано/Revised 26.08.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.09.2021 ■

Information about authors

Tetyana Hrydina, PhD, Associated Professor, Department of microbiology, virology and immunology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; fax: 38 (067) 489 76 59; e-mail: tatyana.gridina1207@gmail.com; phone +38 (067) 489 76 59. <https://orcid.org/0000-0001-9588-5611>

Honcharov V.O., Director of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center" of the Ministry of Health of Ukraine, Odessa, Ukraine

Kotlik L.S., doctor-virologist of Virological Laboratory of the Department of Biological Factors Research of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health", Odessa, Ukraine

Skopenko O.V., doctor-virologist of Virological Laboratory of the Department of Biological Factors Research of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health", Odessa, Ukraine

Hruzevsky O.A., PhD, Head of Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Radkevich K.R., associate professor of Department of Microbiology, Virology and Immunology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.L. Hrydina¹, V.O. Honcharov², L.S. Kotlik², O.V. Skopenko², O.A. Hruzevsky¹, K.V. Radkevich¹

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa, Ukraine

Results of isolation and genotyping of measles viruses that circulated in 2012–2017 in the Odessa region

Abstract. Background. The circulation of different strains of the measles virus is closely related to the region and the incidence rate since circulating strains can change during epidemic outbreaks and in interepidemic periods. According to the WHO, the B3 strain is most common during outbreaks worldwide. Therefore, typing of circulating strains of measles virus, especially during an epidemic outbreak, is an important process, including for predicting the development of an epidemic. The study was aimed to identify and determine the genotype of measles virus types that circulate in Ukraine during 2012–2019. **Materials and methods.** Materials of the reporting documentation of the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine" in the Odessa region during 2012–2019 were used and analyzed. Materials from patients with suspected measles were used for molecular biological, genetic, analytical, and statistical approaches investigation. Following the standard WHO protocol for sequencing and phylogenetic analysis, circulating measles virus strains were isolated from the patient in a special culture of Vero/SLAM cells. Measles virus RNA was isolated from the resulting virus-containing material after cul-

tivation and RT-PCR was performed. The resulting cDNA was sent for genotyping, which was carried out at the WHO reference laboratory for the diagnosis of measles and rubella in Luxembourg (WHO RRL). **Results.** Twenty strains of measles virus from 45 samples (urine and nasopharyngeal swabs) from patients diagnosed with measles were isolated during 2012–2014. Virus isolation was not carried out in 2015–2016 due to isolated cases of the disease. Twenty-four virus strains from 164 samples were isolated in 2017. **Conclusions.** The results obtained at the State Institution "Odessa Regional Laboratory Center" demonstrated that during the interepidemic period of 2012–2014, the D4 genotype circulated in the region. But since 2017, when there was an increase of cases associated with a new epidemic outbreak, B3, genetic line MVs/Kabul.AFG/20.2014/3 B3 mainly circulates in the region of southern Ukraine. As you can see, these data completely coincide with the data about circulating genotypes that were found at a certain time in the European Region, according to the data from the literature.

Keywords: measles; laboratory diagnostics; polymerase chain reaction; isolation of circulating virus strains; genotyping