

**Міністерство освіти і науки України
Київський національний університет
імені Тараса Шевченка**

БОЯЛЬСЬКА ОКСАНА ГЕННАДІВНА

УДК: 575.86 + 578.832.1

**ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ГРІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-
БІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСІВ ГРИПУ
ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЙ В ЖИТОМИРСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

03.00.06 – вірусологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі вірусології ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка Міністерства освіти і науки України, у вірусологічній лабораторії ДУ «Житомирський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України» та відділі респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Науковий керівник: доктор біологічних наук, професор
Будзанівська Ірина Геннадіївна,
ННЦ «Інститут біології» Київського національного
університету імені Тараса Шевченка,
професор кафедри вірусології

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, старший науковий співробітник
Щербатенко Іван Степанович,
Інститут мікробіології і вірусології
ім. Д. К. Заболотного НАН України,
провідний науковий співробітник відділу вірусів рослин

доктор медичних наук, професор
Виноград Наталя Олексіївна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького,
завідувач кафедри епідеміології

Захист дисертації відбудеться 17 травня 2016 р. о 14.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.001.14 Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 03127, м. Київ, проспект академіка Глушкова, 2, ННЦ «Інститут біології», ауд. 434.

Поштова адреса: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64/13.

З дисертацією можна ознайомитись у Науковій бібліотеці імені М. Максимовича Київського національного університету імені Тараса Шевченка за адресою: 01601, м. Київ, вул. Володимирська, 58.

Автореферат розісланий 7 квітня 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

В. В. Джаган

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) є однією з основних причин високої захворюваності та летальності в усьому світі (Epan et al., 2013). В Україні щорічно на ГРЗ хворіють 10–14 млн осіб, що становить 25–30% усієї та близько 75–90% інфекційної захворюваності у країні (Печінка, Дземан, 2010).

Відомо більш як 200 вірусів, що здатні викликати ураження респіраторного тракту. До найбільш розповсюджених збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) відносять віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовіруси, риновіруси, метапневмовіруси, коронавіруси, ентеровіруси та бокавіруси (Tregoning et al., 2010; Guo et al., 2011).

Сезонні підйоми захворюваності грипом та іншими ГРІ характеризуються змішаною етіологією, у яких частка грипу коливається в більш широких межах (Noh et al., 2013; Taubenberger et al., 2010).

Віруси грипу є найбільш значущими збудниками респіраторних інфекцій у людини, тому що вони мають здатність викликати щорічні епідемії, а іноді глобальні пандемії. Найбільше це стосується вірусів грипу типу А. Ці збудники більш мінливі, ніж віруси грипу В та С, завдяки унікальним антигенним властивостям двох поверхневих глікопротеїнів: гемаглютиніну (НА) і нейрамінідази (NA) (Zhang et al., 2014).

Віруси грипу змінюють склад своїх поверхневих антигенів із високою еволюційною швидкістю, що дає їм можливість ухилитися від дії імунної системи, при цьому зберігаючи себе в популяції людини (Rickert et al., 2012). Висока мінливість вірусів призводить до необхідності робити порівняння антигенних і біологічних властивостей вірусів грипу під час епідемій (Stray et al., 2014). Також спостереження і контроль за антигенними властивостями циркулюючих серед населення вірусів грипу щороку необхідні для визначення нового варіанта штаму для розробки вакцини (Camra et al., 2010).

Отже, моніторинг інтенсивності епідемічного процесу та циркуляції вірусів грипу та інших ГРІ на окремих територіях країни є одним з пріоритетних напрямків епідеміологічного і вірусологічного нагляду та наукових досліджень, що дозволить оперативно оцінювати ситуацію і проводити профілактичні (протиепідемічні) заходи.

Як вдалу модель для дослідження епідеміологічного профілю ГРІ та філогенетичного аналізу вірусів грипу можна використати Житомирську область, що має на своїй території добре розвинені транспортні магістралі, як залізничні, так і автомобільні, які з'єднують центральну, східну та південну частини України, а також країни Східної та Центральної Європи. Внаслідок цього вірус грипу може швидко потрапляти до Житомирської області з території інших областей та країн.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в межах технічного завдання держбюджетної теми №11БФ 036-02 «Збереження біорізноманіття та комплексне дослідження стратегій адаптації фіто-, зоо- та віробіоти України з використанням біоінформаційних технологій» кафедри вірусології ННЦ «Інститут біології» Київського

національного університету імені Тараса Шевченка, номер держреєстрації: 0111U004649.

Також пов'язана з роботами, виконаними у відділі респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України»: шифр 133, «Розробити програму етіологічного прогнозування епідемій грипу в Україні» 2014–2016 рр. виконання, номер держреєстрації: 0114U000383; шифр 122, «Філогенетичний аналіз вірусів грипу та напрямок їх еволюції» 2011–2013 рр. виконання, номер держреєстрації: 0111U002013.

Мета та завдання дослідження. Дослідити епідеміологічний профіль ГРІ за період з 1999 до 2015 рр. та провести філогенетичний аналіз вірусів грипу, які циркулювали протягом 2009–2015 рр.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати такі завдання:

1. Провести ретроспективний аналіз захворюваності на грип та інші ГРІ серед населення Житомирської області за період з 1999 до 2015 рр.
2. Визначити етіологічну структуру популяції вірусів грипу в Житомирській області протягом 2009–2015 рр.
3. Вивчити поширення вірусів грипу серед різних груп населення в епідемічних сезонах 2009–2015 рр.
4. Провести диференційну діагностику грипу та інших ГРВІ молекулярно-генетичним методом.
5. Виділити та накопичити на чутливій культурі клітин MDCK віруси грипу, що циркулювали протягом 2009–2015 рр. для проведення сиквенування.
6. Провести філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей поверхневих антигенів вірусів грипу для виявлення еволюційних змін.
7. Дослідити нуклеотидні та амінокислотні послідовності генів гемаглютиніну та нейрамінідази сиквенованих вірусів грипу і виявити в них мутації.

Об'єкт дослідження: епідемічний процес ГРІ в Житомирській області, генетична мінливість вірусів грипу.

Предмет дослідження: захворюваність на грип та інші ГРІ, молекулярно-генетична характеристика вірусів грипу типів А та В.

Методи дослідження: для виконання поставлених завдань у роботі використано епідеміологічний, вірусологічний, серологічний, молекулярно-генетичний, статистичний методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше показано, що захворюваність на грип населення Житомирської області та України в цілому протягом 17 календарних років має тенденцію до зниження.

Захворюваність на інші ГРІ населення Житомирської області, як і України в цілому, на відміну від захворюваності на грип, реєструється протягом всього календарного року.

Виявлено особливість етіологічної структури популяцій вірусів грипу в Житомирській області протягом 2009–2015 рр., яка відрізняється від України та інших країн Європи та світу. Вірус грипу А(H1N1)pdm на території Житомирської

області виявлявся у чотирьох, вірус грипу А(Н3N2) – в трьох, вірус грипу В – в двох епідемічних сезонах.

Вперше, на прикладі двох епідемічних сезонів протягом 2009–2015 рр. показано моноциркуляцію штамів вірусів грипу (епідемічні сезони 2012–2013 рр. (А(Н1N1)рdm) та 2013–2014 рр. (А(Н3N2))), в порівнянні з Україною та іншими країнами Європи та світу, де в даних епідемічних сезонах спостерігалась ко-циркуляція всіх трьох штамів вірусів грипу.

Завдяки проведенню філогенетичного аналізу методом максимальної правдоподібності показано еволюційні зміни в послідовностях генів гемаглютинину та нейрамінідази сиквенованих вірусів грипу за період з 2009 до 2015 рр.

Практичне значення одержаних результатів.

На прикладі Житомирської області показано, що проведення епідеміологічного та вірусологічного нагляду за грипом на високому рівні з використанням сучасних лабораторних методів забезпечує необхідною інформацією управлінські структури, що дозволяє вчасно реагувати на появу нових вірусів, в тому числі – з можливими пандемічними потенціалами.

Отримані результати доповнюють інформацію про дослідження властивостей вірусів грипу, циркулюючих в Україні в цілому, що дозволило ідентифікувати й оцінити положення виділених штамів на глобальному рівні. Дана інформація буде повною та більш коректною, якщо такі дані будуть отримані з кожної області України. Це, своєю чергою, потрібно для відбору кандидатів до складу протигрипозної вакцини.

Комплексне застосування тест-систем на грип та інші респіраторні патогени показали доцільність використання диференційної діагностики грипу та інших ГРВІ на підставі проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), зокрема для прийняття рішення лікарями щодо необхідності використання для лікування хворих інгібіторів нейрамінідази.

Результати досліджень використані при внесенні даних України у дві системи нагляду за грипом: Європейську систему TESSY (Flu News Europe) та всесвітню мережу ВООЗ – FluNet, що забезпечило більш повну подачу інформації щодо відображення епідемічної ситуації в нашій країні.

Особистий внесок здобувача.

Дисертація є самостійною роботою автора. Розробка плану експерименту та її реалізація, отримання експериментальних даних, їх узагальнення, інтерпретація здійснена автором особисто під керівництвом академіка НААН, д.б.н., проф. А. Л. Бойка; д.б.н., проф. І. Г. Будзанівської; д.м.н. А. П. Міроненко.

Автором вивчено особливості епідеміологічного процесу грипу в Житомирській області за період 1999–2015 рр. разом із заступником начальника Головного управління Держсанепідслужби України в Житомирській області Киричуком І. М.

Лабораторна диференційна діагностика грипу та інших ГРВІ методом ПЛР у реальному часі була проведена у вірусологічній лабораторії ДУ «Житомирський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України» самостійно.

Виділення вірусів грипу на чутливій культурі клітин, проведення штамової ідентифікації виділених житомирських ізолятів проводились у відділі респіраторних та інших вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України».

Філогенетичний аналіз вірусів грипу, що циркулювали в Житомирській області за період з 2009 до 2015 рр., проведений автором особисто на кафедрі вірусології ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на засіданнях кафедри вірусології ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (щопівроку); конференції присвяченій 50-річчю кафедри вірусології «Вірусологія: минуле, сьогодні, майбутнє» (Київ, 12 квітня 2012); VII Міжнародній конференції «Біоресурси та віруси» (Київ, 10–13 вересня 2013); V Науково-практичній конференції «Біологічні дослідження – 2015» (Житомир, 11–12 березня 2015); Міжнародній конференції для молодих вчених «Сучасні проблеми мікробіології та біотехнології» (Одеса, 1–4 червня 2015); Міжнародній конференції молодих вчених CYS-2015 (Київ, 21–25 вересня 2015).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць у фахових наукових виданнях (з них 1 у виданні, що входить до міжнародної бази даних Scopus) та 5 тез наукових конференцій (3 – міжнародні).

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 145 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів, 3 розділів власних досліджень та їх обговорення, узагальнення отриманих результатів, висновків. Список літератури включає 165 джерел. Дисертація ілюстрована 28 рисунками та 6 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Огляд літератури складається з дев'яти підрозділів, де наведено останні відомості про віруси грипу та інші збудники ГРВІ. Особливу увагу приділено вірусам грипу, оскільки вони є найбільш мінливими збудниками, завдяки мутаціям у поверхневих антигенах вірусів. Не дивлячись на те, що існує багато хіміотерапевтичних препаратів та протигрипозна вакцина, грип залишається некерованою інфекцією. Огляд літератури обґрунтовує доцільність виконання роботи.

Матеріали та методи дослідження. Для проведення ретроспективного аналізу захворюваності на грип та інші ГРІ у роботі використано інформаційно-статистичні матеріали Головного управління Держсанепідслужби України в Житомирській області, ДУ «Житомирський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України», Головного управління статистики у Житомирській області за 1999–2015рр. («Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання», затверджений наказом від 02.06.2009 р. № 378 МОЗ України у розрізі районів

області за 1999–2015 рр. – звітні форми про річну захворюваність – ф.2 та місячну захворюваність – ф.1).

Моніторинг грипу та інших ГРВІ проводили методом ПЛР у реальному часі. Матеріалом для дослідження були зразки клінічного матеріалу – проби носогорлянкових змивів, мазків із зіву, носоглотки, носу, секційного матеріалу (тканина легень), відібрані у перші 3 доби від хворих з підозрою на грип та ГРВІ (тяжка респіраторна вірусна інфекція). Пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні в дитячих та дорослих інфекційних відділеннях лікарень Житомирської області. Секційний матеріал від померлих осіб відбирався в патолого-анатомічних бюро та бюро судово-медичної експертизи.

Для детекції вірусів грипу типів А та В методом полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі використовували набори для екстракції (Total RNA Mini Kit Spin Format, Bio-Rad) та зворотної транскрипції (iScript cDNA Synthesis Kit, Bio-Rad), набори праймерів та зондів відповідних маркерів – Univ inf A, sw A, sw H1, H1, H3, Univ inf B, РНКаз Р (Biosearch).

За допомогою набору «ОРВИ скрин» (Амплиценс, Россия) виявляли РНК респіраторно-синцитіального вірусу (*human Respiratory Syncytial virus – hRSv*), метапневмовірусу (*human Metapneumovirus – hMpv*), вірусів парагрипу 1, 2, 3 та 4 типів (*human Parainfluenza virus-1-4 – hPiv*), коронавірусів видів OC43, E229, NL63, НКУІ (*human Coronavirus – hCov*), риновірусів (*human Rhinovirus – hRv*), ДНК аденовірусів груп В, С і Е (*human Adenovirus – hAdv*) та бокавірусу (*human Bocavirus – hBov*).

Для проведення ПЛР використовували прилад IQ 5 (BioRad).

Виділення та накопичення вірусів грипу проводили на чутливій культурі клітин MDCK та MDCK-SIAT. Отримані ізоляти перевіряли на штамову належність з референс-сироватками та відправляли для сиквенування до Світових центрів грипу.

Сиквенування виділених у Житомирській області вірусів грипу проводилось у Світових центрах грипу: в Лондоні та Атланті (CDC, США) в рамках Глобальної програми стеження за грипом. Сиквенси були розміщені з обмеженим доступом на ресурсі GISAID (<http://platform.gisaid.org/>), що містить інформацію лише про віруси грипу.

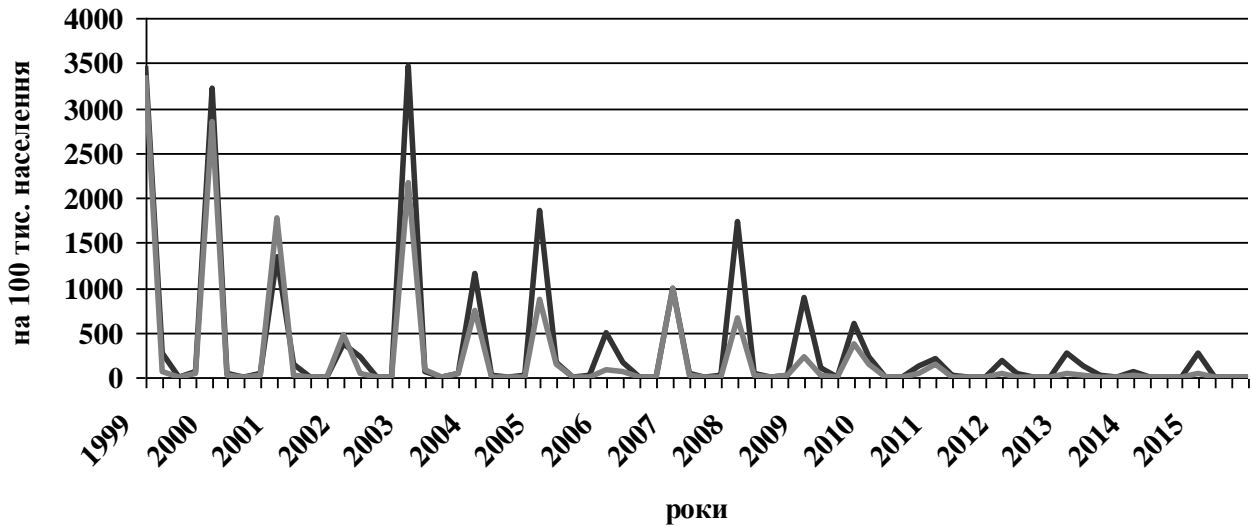
Пошук та вибірку необхідних послідовностей проводили за допомогою BLAST (Basic Local Alignment Search Tool). Вирівнювання нуклеотидних послідовностей проводили за допомогою алгоритму ClustalW.

Філогенетичні дерева будували у програмі MEGA 6.0. Еволюційні зміни досліджували методом аналізу дискретних ознак — Maximum Likelihood (ML).

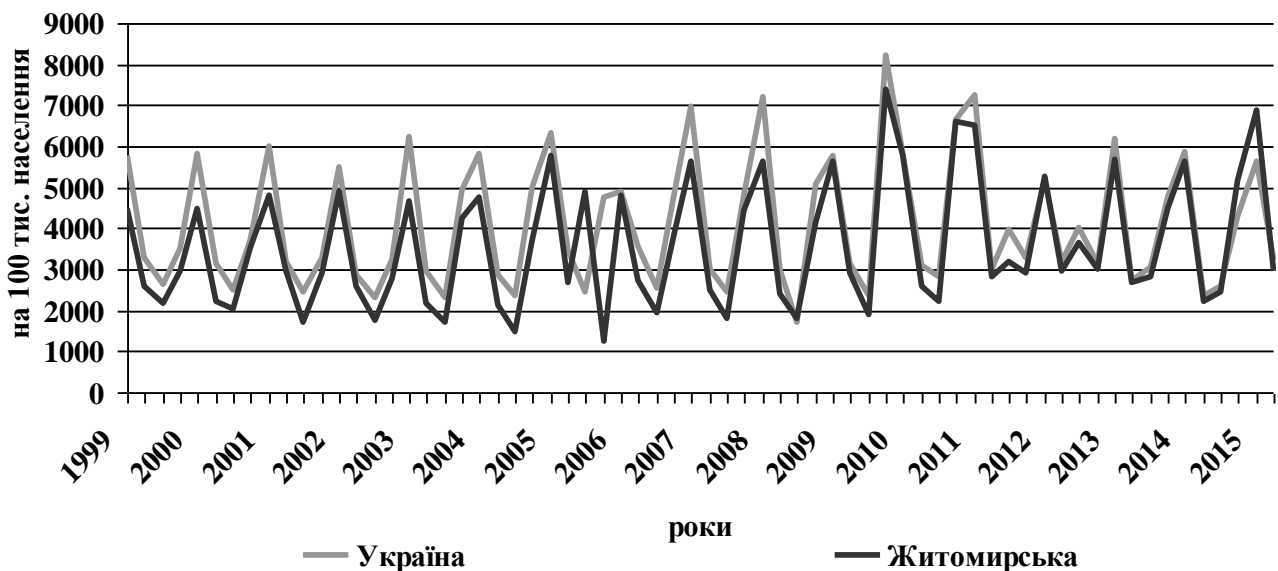
Для статистичної оцінки значущості отриманих результатів застосовували метод бутстреп-аналізу (Bootstrap) з числом реплікацій 1000, за допомогою якого оцінювали достовірність розміщення кожного таксону. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали комп'ютерною програмою Microsoft Excel 2003 із врахуванням t-критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ретроспективний аналіз захворюваності на грип та інші ГРІ населення Житомирської області протягом 1999–2015 рр. На першому етапі нами був проведений ретроспективний аналіз захворюваності на грип та інші ГРІ населення Житомирської області з 1999 до 2015 рр. з метою вивчення сезонності і циклічності цих хвороб (рис. 1).



а)



б)

Рис. 1. Динаміка захворюваності на грип (а) та інші ГРІ (б) населення Житомирської області за період з 1999 до 2015 рр. поквартально (на 100 тис. населення)

Динаміка захворюваності на грип за період з 1999 до 2015 рр. у Житомирській області, як і в Україні в цілому, характеризується певною циклічністю – підйомами, що змінюються спадами. На нашу думку, це пов'язано зі станом популяційного імунітету та змінами в антигенних та генетичних детермінантах збудника (дрейф та шифт).

В результаті проведення ретроспективного аналізу епідемічного процесу грипу в Житомирській області протягом 17 календарних років було виявлено його згасання. Інтенсивні показники по області становили від 3754,7 на 100 тис. населення (1999) до 285,68 на 100 тис. населення (2015). Показники захворюваності на грип практично співпадають з перебігом захворюваності по області та в Україні в цілому.

Захворюваність на інші ГРІ населення Житомирської області, як і України в цілому, на відміну від захворюваності на грип, реєструється протягом всього календарного року. У цілому захворюваність на інші ГРІ за ці 17 років перебувала на одному рівні.

Найвищі показники захворюваності на інші ГРІ населення Житомирської області протягом 1999–2015 рр. спостерігались в I кварталі (5784,1 на 100 тис. - 2010 р.; 6510,32 на 100 тис. – 2011 р.; 6886,43 на 100 тис. – 2015 р.) і не перевищували інтенсивні показники по Україні. Лише в 2015 р. вони були вищі за українські (6886,43 на 100 тис. та 5618,67 на 100 тис. населення, відповідно).

Отже, можна зробити висновок, що офіційна реєстрація не відповідає дійсному рівню захворюваності на грип, оскільки залежить від частоти звернень населення за медичною допомогою, а вона, зі свого боку, соціально детермінована.

Однією з причин низької реєстрації захворюваності є зниження кількості населення як в Україні, так і в Житомирській області. За даними Державної служби статистики населення України зменшилось: в 1999 р. – 49918,1 тис. осіб, а на 1 січня 2015 року – 42928,49 тис. осіб., в Житомирській області спостерігається те саме: в 1999 р. – 1436,0 тис. осіб, а на 1 січня 2015 року – 1255,966 тис. осіб.

Також одним із чинників, що впливають на показники реєстрованої захворюваності, є ситуація, при якій пацієнти з легким перебігом хвороби чи без потреби у виписуванні лікарняного листка не зверталися за допомогою до лікаря. З іншого боку, оскільки ГРВІ мають схожі клінічні ознаки, лікарям складно, особливо на початку захворювання, правильно встановити етіологічний чинник хвороби. Встановлення правильного діагнозу можливе, якщо є типова клініка, що збігається в часі з епідемічним сезоном або виділяється вірус грипу на даній території. Тому, етіологічна ідентифікація діагнозу не можлива без виявлення вірусів грипу в клінічних матеріалах від хворих на ГРВІ.

Захворюваність на інші ГРІ серед населення, на відміну від захворюваності на грип, спостерігається протягом всього календарного року, підвищуючись у IV та I кварталах. 2009 р. ми також спостерігали особливість – захворюваність на інші ГРІ в IV кварталі 2009 р. підвищилась більше, ніж у 50 разів, у порівнянні з аналогічним періодом минулого року. Отримані результати збігаються з даними щодо захворюваності на грип та інші ГРІ по Україні в цілому.

Отже, проведення епідеміологічного нагляду за епідемічним процесом грипу та інших ГРВІ на певній території – запорука якісного контролю за грипом.

Моніторинг вірусів грипу та збудників інших ГРВІ, що були поширені в Житомирській області протягом 2009–2015 рр. Наступним кроком нашого дослідження було проведення моніторингу грипу серед різних груп населення, визначення штамової належності виявлених в Житомирській області вірусів грипу протягом 2009–2015 рр. (рис. 2).

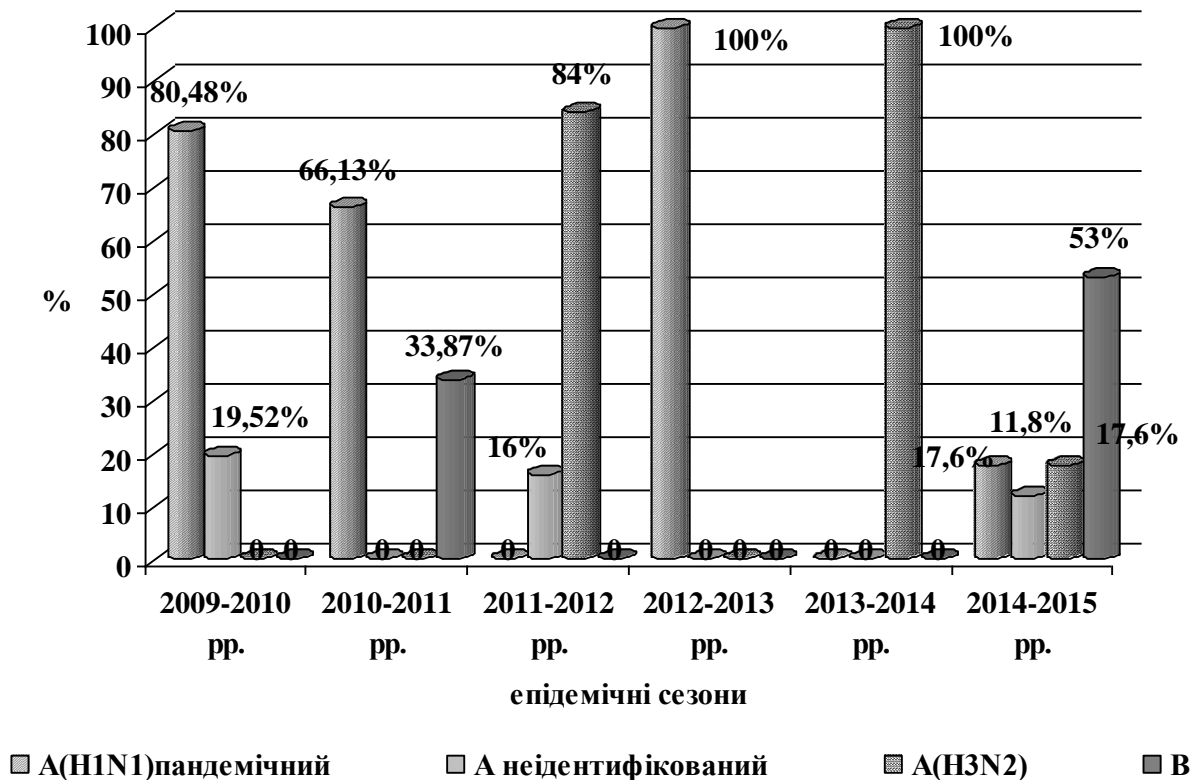


Рис. 2. Виявлення вірусу грипу типів А та В у хворих на ГРВІ в Житомирській області, методом ПЛР у режимі реального часу протягом 2009–2015 рр.

За даними ВООЗ, протягом 2009–2015 рр. як у Південній півкулі, так і в Північній півкулі циркулювали всі відомі штами А(H1N1)pdm, А(H3N2) та В. Результати наших досліджень збігаються з даними ВООЗ, які одержані з інших країн Північної півкулі. Щороку домінуючий збудник епідемії в Україні збігався з таким у країнах Європи, що говорить про заносний характер епідемій в Україні. Житомирська область не виняток, але при проведенні досліджень нами були виявлені деякі відмінності.

Згідно з щотижневими інформаційними бюлетенями щодо захворюваності на грип та інші ГРВІ по Україні протягом досліджуваного періоду в Україні відмічалась ко-циркуляція всіх двох або трьох вищеперерахованих штамів вірусів грипу. Але в Житомирській області в деяких епідемічних сезонах відмічалась моноциркуляція вірусів грипу. В епідемічному сезоні 2012–2013 рр. на території

Житомирської області виявлявся тільки вірус грипу А(Н1N1)pdm, а в 2013–2014 рр. ми спостерігали циркуляцію тільки вірусу грипу А(Н3N2). Але згідно зі звітами центрів грипу в Лондоні та Атланті дані віруси грипу були домінуючими, як в Україні, так і в багатьох країнах світу. На нашу думку, моноциркуляція вірусів грипу в даних епідемічних сезонах відбувалась за відсутності заносу інших штамів вірусів грипу з інших областей України та з-за кордону. Особливістю епідемічного сезону 2014–2015 рр. є те, що ми спостерігали ко-циркуляцію всіх трьох штамів вірусів грипу. Цьому сприяло проведення в східній частині України антитерористичної операції, яка сприяє більш активним процесам міграції як в середині країни, так і за кордон.

Найбільш ураженими віковими групами протягом 2009–2015 рр. були діти віком 0–4 р. та дорослі віком 21–30 р.; 31–40 р.; 41–50 р. Причинами цього, є те, що діти даної вікової групи вперше стикаються з інфекцією, вони неімунні й тому частіше хворіють. А високий відсоток виявлення вірусів грипу серед дорослого населення можна пояснити процесами міграції та більш тісними контактами між людьми. Дані є характерними для захворюваності на грип та інші ГРВІ. Отримані результати збігаються з літературними даними.

В кожному епідемічному сезоні спостерігається циркуляція як вірусів грипу, так і інших респіраторних вірусів. Для того, щоб показати, що в зразках від хворих, що були негативними на віруси грипу А та В можуть бути інші респіраторні віруси, ми провели диференційну діагностику грипу та інших ГРВІ (рис. 3).

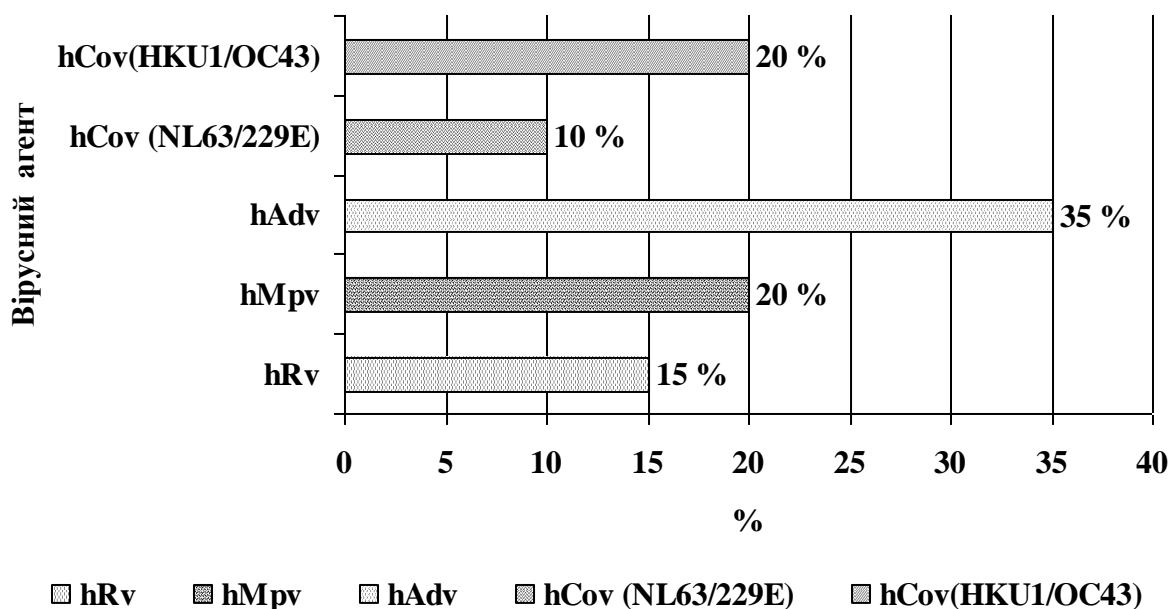


Рис. 3. Розподіл вірусних агентів, виявлених серед населення Житомирської області за епідемічні сезони 2012–2013 та 2013–2014 рр.

Усі ГРВІ мають схожі клінічні ознаки, тому проведені дослідження показали доцільність її використання. Можна стверджувати, що під час епідемії грипу в

Житомирській області крім вірусів грипу циркулюють також аденовіруси, коронавіруси двох груп (HKU1/OC43 та NL63/229E), метапневмовіруси (MpV) та риновіруси (RhV). Крім моноінфекції ми спостерігали наявність мікст-інфекції (в епідемічному сезоні 2012–2013рр. – CoV (HKU1/OC43) + RhV, а в епідемічному сезоні 2013–2014рр. - AdV + RhV). Результати, які були отримані, збігаються з літературними даними.

В протестованих зразках, зібраних в період епідемічного підйому грипу, не було виявлено вірусів парагрипу та респіраторно-синцитіального вірусу. За повідомленнями ВООЗ, дані віруси виявляються напередодні поширення вірусів грипу, що підтверджує наші результати.

При проведенні наших досліджень було виявлено 64% негативних зразків як на грип, так і на інші 9 респіраторних патогенів. Ми вважаємо, що високий відсоток виявлених негативних зразків може бути внаслідок того, що всі відомі тест-системи визначають найбільш поширені збудники ГРВІ, хоча існує більш як 200 вірусів, які здатні викликати ураження респіраторного тракту. Не всі віруси досконало вивчені, тому інші респіраторні віруси залишаються недіагностованими.

Крім того, зразки могли бути відібрані у пізні терміни або якість взяття зразків була незадовільною. Тому потрібно більше проводити навчальну роботу серед середнього персоналу лікувальних закладів, щодо відбору та транспортування матеріалу, відібраного для дослідження на респіраторні віруси.

Такі дослідження в Україні проводять ще лише в декількох областях (Львівська, Запорізька, Київська). Але для повного розуміння поширення та етіологічної структури інших ГРВІ доцільно проводити такі дослідження на всіх окремих територіях країни. Це, зі свого боку, зробить більш достовірними показники захворюваності як на грип, так і на інші ГРІ серед населення Житомирської області, а також України в цілому.

Оскільки серед усіх респіраторних вірусів віруси грипу є найбільш мінливими, ми вибрали їх для вивчення молекулярно-біологічних властивостей.

Отже, виявлені нами віруси грипу в період з 2009 до 2015 рр. ізолювали на культурі клітин MDCK та MDCK-SIAT для подальшого проведення сиквенування та проведення філогенетичного аналізу послідовностей генів вірусів грипу A(H1N1)pdm, A(H3N2) та B з метою виявлення амінокислотних заміщень. Генетична та антигенна характеристика циркулюючих в популяції людей вірусів грипу необхідна для прогнозування у майбутньому епідемій і пандемій та проведення профілактичних та протиепідемічних заходів, серед яких основне місце займає вакцинація (оновлення складу вакцини проти грипу для майбутніх сезонів).

Сиквенування виділених в Житомирській області вірусів грипу проводилось у Світових центрах грипу: в Лондоні та Атланті (CDC, США) в рамках Глобальної програми стеження за грипом. Сиквенси були розміщені з обмеженим доступом на ресурсі GISAID (<http://platform.gisaid.org/>), який містить інформацію лише про віруси грипу.

Філогенетичний аналіз вірусів грипу, виділених в Житомирській області протягом 2009–2015 рр. Філогенетичний аналіз проводили методом Maximum Likelihood (максимальної правдоподібності) та аналізували гени гемаглютиніну (HA) та нейрамінідази (NA) кожного із субтипів вірусів грипу А: А(Н1N1), А(Н3N2), А(Н1N1)pdm та обох генетичних гілок вірусів грипу В за весь досліджуваний період — з 2009 по 2015 роки. Проведення таких досліджень потрібне для виявлення амінокислотних заміщень в білках генів HA та NA. Це дає можливість після вивчення антигенних властивостей виявлених вірусів грипу визначити новий варіант штаму для грипозних вакцин на наступний епідемічний сезон. Також це потрібно для вивчення чутливості вірусів до інгібіторів нейрамінідази з метою виявлення резистентних штамів, що відіграє велику роль в лікуванні хворих на грип.

При проведенні філогенетичного аналізу виявлених в Житомирській області вірусів грипу, були виявлені деякі особливості.

Філогенетичний аналіз вірусів грипу А(Н1N1)pdm. Вірус грипу А(Н1N1)pdm почав свою циркуляцію з 2009 р., коли ВООЗ оголосила про нову пандемію грипу та першу в ХХІ столітті. У Житомирській області виявлявся в чотирьох епідемічних сезонах: 2009–2010 рр., 2010–2011 рр., 2012–2013 рр. та 2014–2015 рр. (рис. 4).

В епідемічному сезоні 2009–2010 рр. вірус грипу А(Н1N1)pdm домінував як в Україні, так і в усьому світі, що збігається з літературними даними.

Ізоляти А/Ukraine-Zh/199/2010 та А/Ukraine-Zh/123/2010 набули амінокислотні заміщення М227І, але у них не було заміщення І321V. Всі досліджувані ізоляти були більш подібними до референс-штаму А/Lviv/N6/2009, але не мали заміщення D222G та увійшли в першу субгрупу кладу А/California/07/2009pdm.

Проведений філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей NA показав, що їх мінливість знаходиться на тому самому рівні, що і в нуклеотидних послідовностях HA. Особливістю даного сезону також є заміщення V106І в нуклеотидних послідовностях NA вірусів, яке вперше з'явилося.

Досліджувані віруси епідемічного сезону 2010–2011 рр. набули заміщення S185T (А). Ізолят А/Ukraine-Zh/182/2011, разом із референс-штамом А/St.Petersburg/100/2011 селектував S143G та A197T. А ізолят А/Ukraine-Zh/60/2011 набув заміщення D97N та A186T. Ізоляти А/Ukraine-Zh/3/2011 та А/Ukraine-Zh/60/2011 увійшли в шосту субгрупу, та були більш подібними до референс-штаму А/St.Petersburg/27/2011, а ізолят А/Ukraine-Zh/182/2011 увійшов в сьому субгрупу та був подібний до референс-штаму А/St.Petersburg/100/2011.

Ізоляти епідемічного сезону 2012-2013 рр. набули спільного заміщення V234І, а в ізоляті А/Ukraine-Zh/523/2012 його не було. Ізолят А/Ukraine-Zh/5932/2013 набув заміщення A186T, D274N, а ізолят А/Ukraine-Zh/5912/2013 селектував R327K. Дані віруси грипу увійшли в субгрупу 6С, а ізолят А/Ukraine-Zh/523/2012, що був подібним до референс-штаму А/Hong Kong/5659/2012, увійшов в генетичну групу 6А.

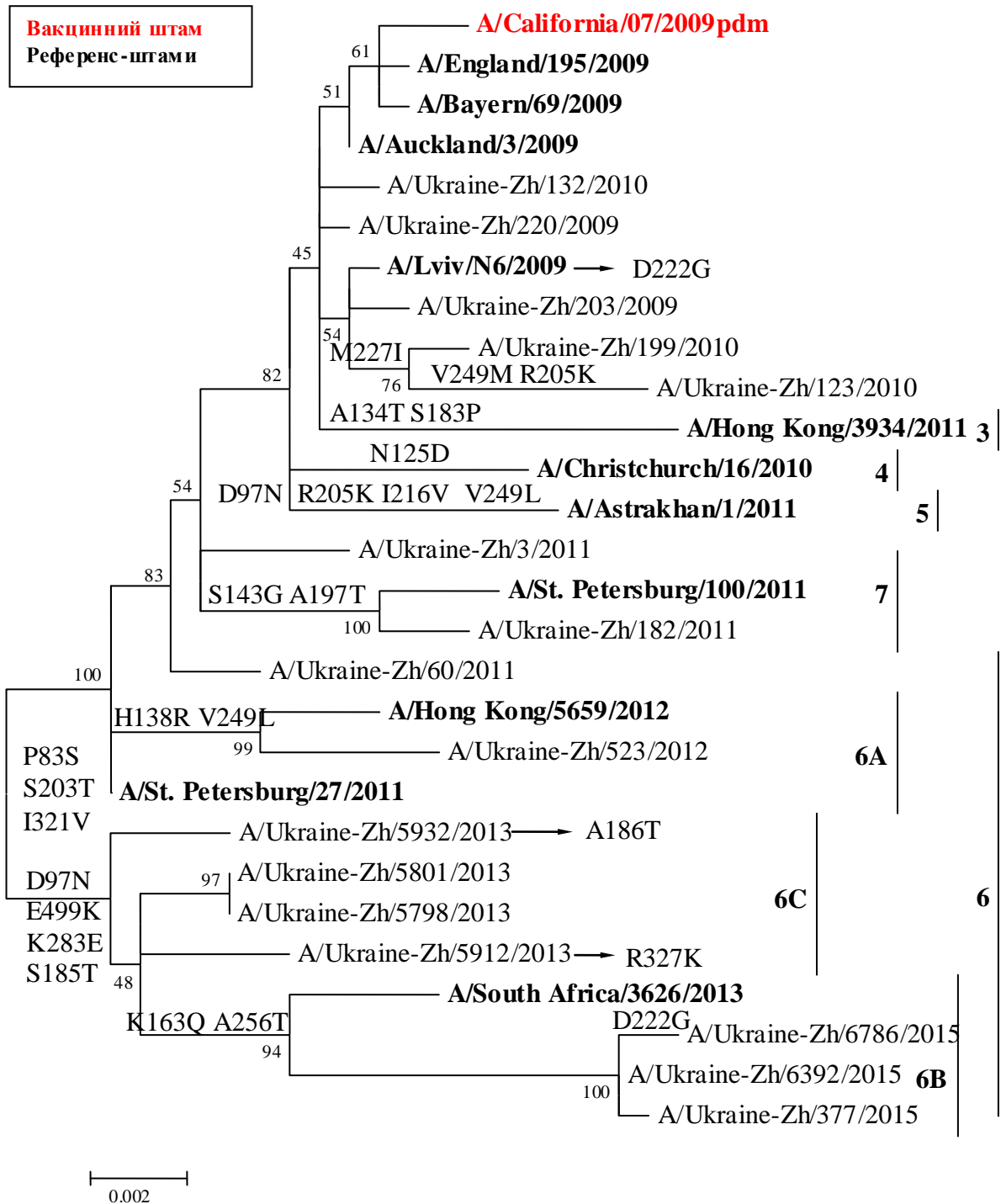


Рис. 4. Філогенетичний аналіз вірусів грипу A(H1N1)pdm за нуклеотидними послідовностями HA, що циркулювали в Житомирській області протягом 2009–2015 рр.

Результати філогенетичного аналізу нуклеотидних послідовностей HA показали, що віруси грипу даного сезону повернули заміщення I106V, таке саме, як в A/California/07/2009, A/Bayern/69/2009 та A/England/195/2009. Отже, в даному випадку відбулась реверсія. Також всі досліджувані ізоляти даного сезону набули

заміщення V241I, N369K, N44S, N200S, які не спостерігались у досліджуваних ізолятах попередніх епідемічних сезонів. Але ізолят A/Ukraine-Zh/523/2012 набув заміщення V106I, як у вірусах попередніх сезонів 2009–2010 рр. та 2010–2011 рр.

Досліджувані віруси *епідемічного сезону 2014–1015 рр.* набули заміщення K163Q, A256T та були подібними до референс-штаму A/South Africa/3626/2013. Вірус грипу A/Ukraine-Zh/6786/2015 селектував заміщення D222G, яке також спостерігалось у референс-штаму A/Lviv/N6/2009. Це заміщення у вірусах часто асоціюється із тяжким перебігом хвороби. Дані віруси грипу увійшли в субгрупу 6B.

Філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей NA досліджуваних ізолятів та референс-штаму A/South Africa/3626/2013 показав, що крім отриманих заміщень в епідемічному сезоні 2012–2013 рр., вони набули нові: I34V, I321K, K432E. А група житомирських ізолятів ще й селектувала заміщення L40I, I117M, I365T та N386K. Ізолят A/Ukraine-Zh/6786/2015 також селектував заміщення M15V, D416N, а ізолят A/Ukraine-Zh/6392/2015 набув заміщення G454D.

Усі виділені нами ізоляти є подібними до вакцинного штаму A/California/07/2009pdm. Ізоляти всіх сезонів належать до генетичного кладу A/California/07/2009pdm, але до різних субгруп даного кладу (2009–2010 рр. – перша генетична субгрупа; 2010–2011 рр. - шоста та сьома генетичні субгрупи; 2012-2013 рр. – генетичні підгрупи А та С шостої субгрупи; 2014-2015 рр. - генетична підгрупа В шостої субгрупи).

Філогенетичний аналіз послідовностей генів NA та NA пандемічних вірусів, виявлених в Житомирській області, у чотирьох епідемічних сезонах показав низьку мінливість з 2009 до 2015 рр. Це є характерним також і для сезонних вірусів A(H1N1), які викликали захворювання в людській популяції до 2009 р., а тепер після появи пандемічного вірусу A(H1N1)pdm припинили циркуляцію.

Філогенетичний аналіз вірусів грипу A(H3N2). Віруси грипу A(H3N2) на території Житомирської області циркулювали в трьох епідемічних сезонах: 2011–2012 рр., 2013–2014 рр. та 2014–2015 рр. (рис. 5).

Ізоляти *епідемічного сезону 2011–12 рр.* розташувались в шостій генетичній групі генетичного кладу A/Victoria/208 завдяки придбанням заміщень K62E, K144N (отримання додаткового сайту глікозилування), S214I та T212A відносно вірусів, що належать до кладу Perth/16. Маючи заміщення D53N, Y94H, I230V та E280A, вони є більш подібні до референс-штаму A/Iowa/19/2010, ніж до інших референс-вірусів.

Філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей генів NA вірусів грипу показав, що наші ізоляти мають заміщення S367N, K369T, N402D, що призводить до отримання додаткового сайту глікозилування в залишку 367.

Досліджувані ізоляти *епідемічного сезону 2013–2014 рр.* належать до третьої підгрупи субкластеру 3С кластеру A/Victoria/ 208/2009. Вони є подібними до референс-штаму A/Samara/73/2013 завдяки заміщенням T128A (втрата сайту глікозилування), R142G та N145S.

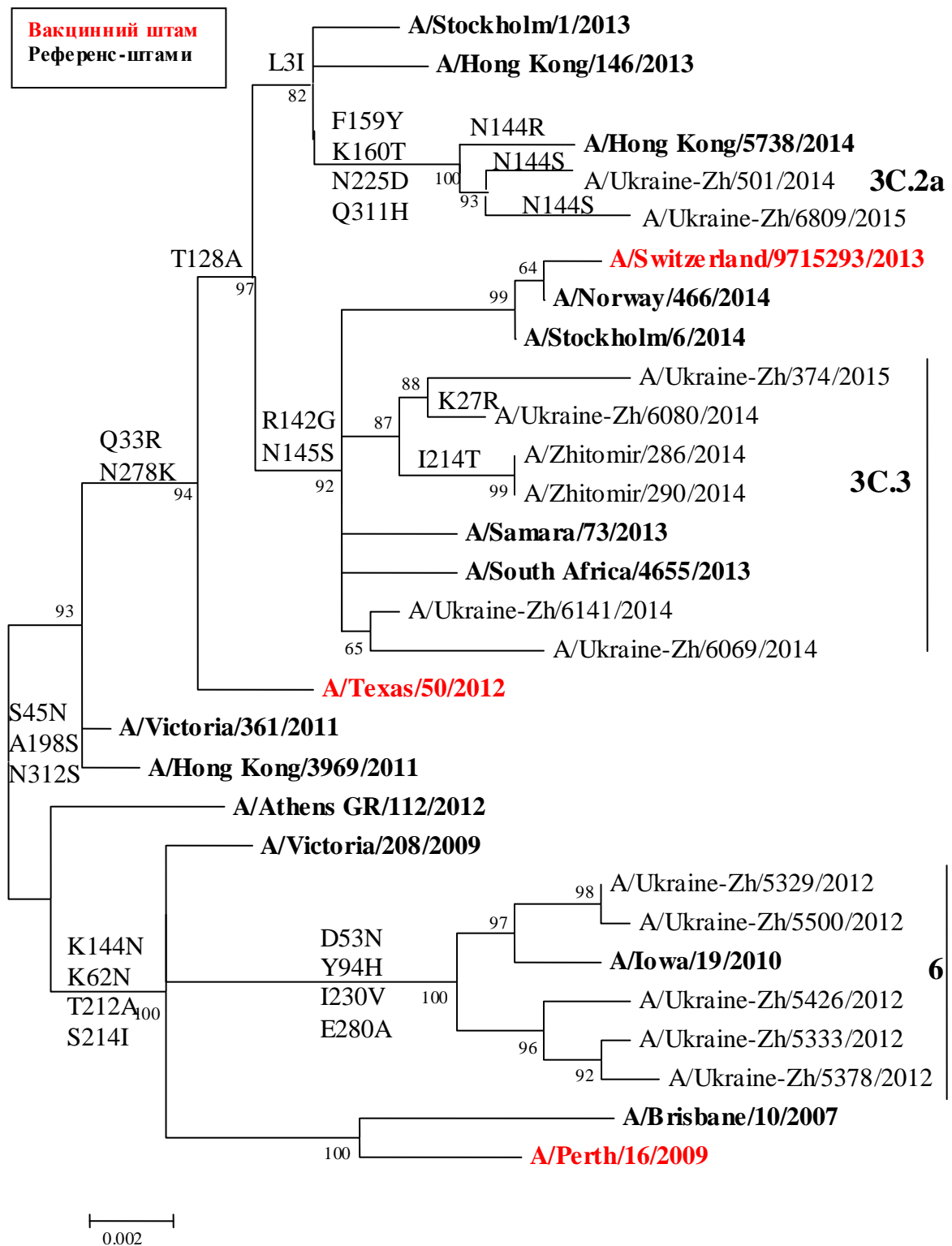


Рис. 5. Філогенетичний аналіз вірусів грипу А(Н3N2) за нуклеотидними послідовностями НА, що циркулювали в Житомирській області протягом 2009–2015 рр.

Філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей генів НА показав, що житомирські ізоляти набули заміщення Y155F та D251V. Мутації L81P і N402D

(втрата сайту глікозилування) характерні для субкластеру 3С. Дана група є подібною до A/Athens GR/112/2012, ніж до нових референс-вірусів.

Досліджувані ізоляти *епідемічного сезону 2014–2015 рр.* також належать до генетичної підгрупи 3С генетичного кладу A/Victoria/ 208/2009, але вже до підгрупи 2а внаслідок заміщень L3I, N144S (втрата сайту глікозилування), N145S, F159Y, K160T (отримання сайту глікозилування), N225D та Q311H в HA1. Вони були найбільш подібні до референс-штаму A/Hong Kong/5738/2014. Ізолят A/Ukraine-Zh/6809/2015 набув заміщення N144R. Ізолят A/Ukraine-Zh/374/2015 входить до групи 3С та подібний до ізолятів, які виділялись в Житомирській області в епідемічному сезоні 2013–2014 рр.

Філогенетичний аналіз нуклеотидних послідовностей генів нейрамінідази житомирських ізолятів показав заміщення E221D та I392T, а ізолят A/Ukraine-Zh/6809/2015 селектував заміщення T267K і I380V, яке також властиве генетичній групі 3С.2а.

Усі досліджувані ізоляти вірусів грипу, що циркулювали в Житомирській області, входять до генетичного кладу A/Victoria/208/2009. Штами виділених вірусів належать до різних груп та підгруп у межах групи. Отже, можна стверджувати, що віруси грипу А(Н3N2) й надалі чітко утримуються в людській популяції за допомогою антигенного дрейфу.

За результатами останнього епідемічного сезону можна зробити висновок, що майже за рік відбулися мутації в генах HA та NA вірусу, які вплинули на їх сприйнятливості серед людей.

Філогенетичний аналіз вірусів групи В. Віруси грипу В з 2009 до 2015 рр. ми спостерігали тільки у двох епідемічних сезонах: 2010–2011 рр. та 2014–2015 рр. (рис. 6, 7).

В *епідемічному сезоні 2010–2011 рр.* спостерігалось поширення вірусів грипу В лише однієї генетичної гілки В/Victoria/2/87, про що говорять заміщення в послідовностях генів NA - N165K, S172P. Усі штами набули заміщення I146V, що властиво для кладу В/Brisbane/60/2008 (рис. 6).

Філогенетичний аналіз ізолятів за послідовностями генів NA показав, що житомирські ізоляти входять у велику групу ізолятів, що були надані різними країнами світу (Молдова, Росія, Швейцарія, Ізраїль, Естонія, Казахстан, Киргизстан, Білорусь) та різними регіонами України, із заміщенням N199D, L73F, P51S, які були подібними до референс-штаму В/Hong Kong/514/2009.

Отже, за результатами проведення філогенетичного аналізу генів HA та NA житомирських ізолятів епідемічного сезону 2010–2011 рр., можна зробити висновок, що вони належать до кладу Brisbane/60 генетичної гілки В/Victoria/2/87.

В *епідемічному сезоні 2014–2015 рр.* також ми спостерігали циркуляцію вірусу грипу В тільки однієї, але іншої генетичної гілки - В/Yamagata/16/88 (рис. 7).

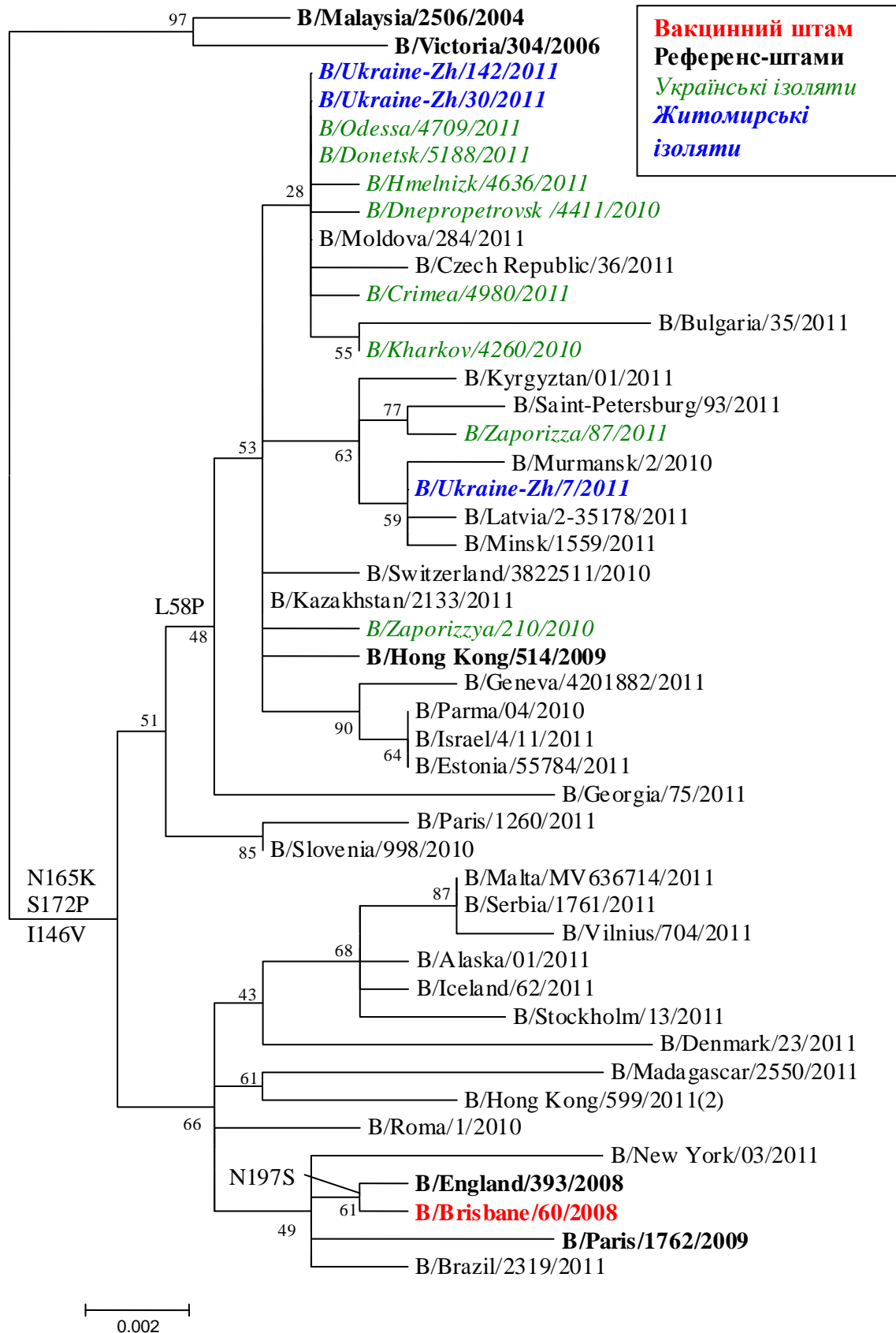


Рис. 6. Філогенетичний аналіз вірусів грипу В генетичної гілки Victoria/2/87 за послідовностями генів НА, виділених у Житомирській області, Україні та світі (епідемічний сезон 2010–2011 рр.)

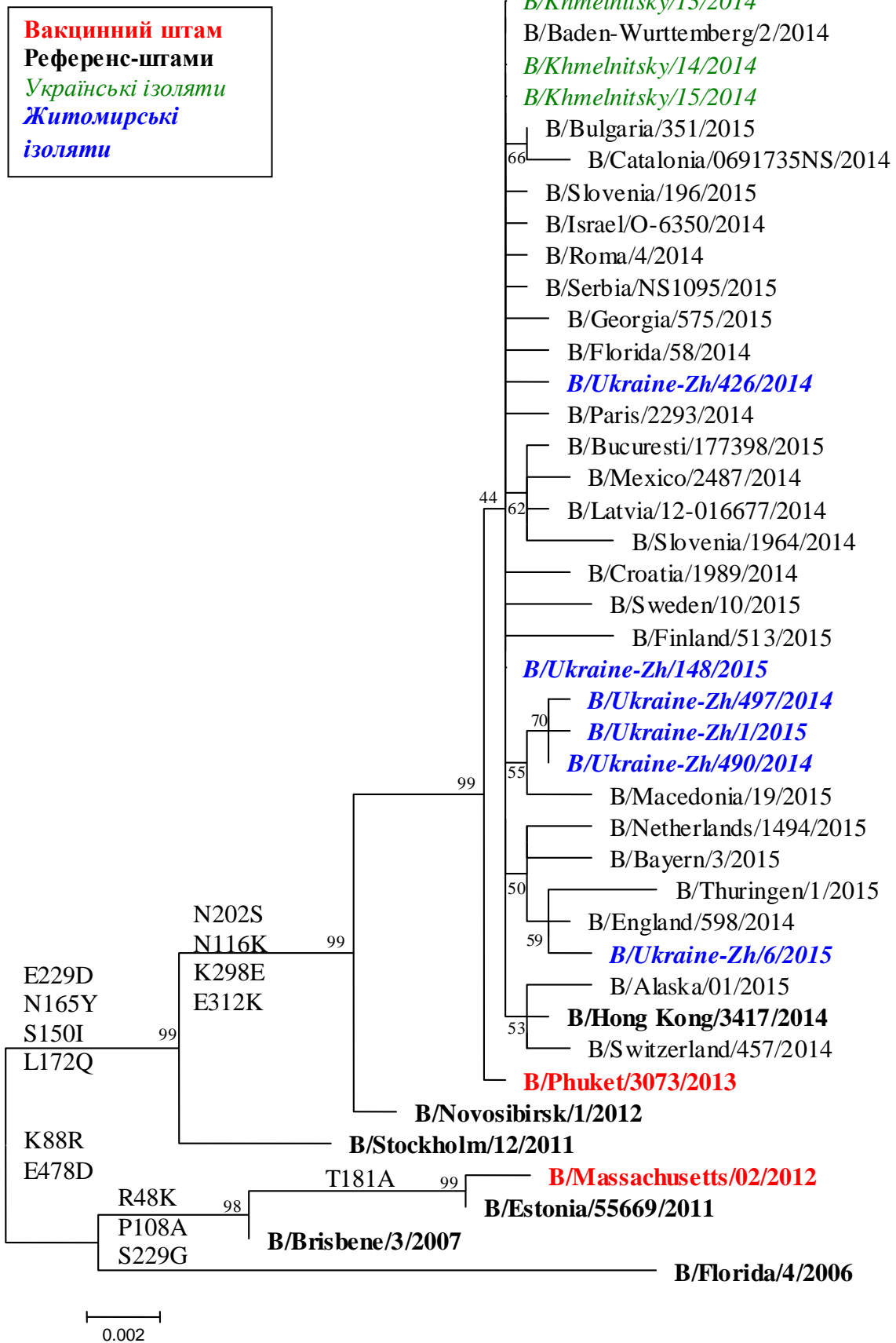


Рис. 7. Філогенетичний аналіз вірусів грипу В генетичної гілки B/Yamagata/16/88 за послідовностями генів HA, виділених у Житомирській області, Україні та світі (епідемічний сезон 2014–2015 рр.)

Філогенетичний аналіз ізолятів за генами NA показав, всі досліджувані ізоляти разом із вакцинним штамом, рекомендованим для Південної півкулі В/Phuket/3073/2013 на 2015 р. і референс-штамом В/Hong Kong/3417/2014 сформували велику групу. В дану групу крім українських, зокрема житомирських, увійшли ізоляти з усього світу: США, Англії, Франції, Сербії, Грузії та інші.

Філогенетичний аналіз ізолятів за послідовностями генів NA показав, що всі віруси грипу також створили одну велику групу із заміщеннями I45V, E320K, яка складається з ізолятів з усього світу (Румунії, Латвії, Македонії, Швейцарії, Англії, Італії та інші). Досліджувані ізоляти: В/Ukraine-Zh/426/2014, В/Ukraine-Zh/148/2015 разом з українськими ізолятами з Хмельницького набули ще й заміщення L74P. Також ізолят В/Ukraine-Zh/6/2015 разом з ізолятами з Німеччини та Ірану селектували заміщення I49T, S295R.

Отже, досліджувані ізоляти епідемічного сезону 2014–2015 рр. були більш подібні до нового вакцинного штаму В/Phuket/3073/2013 2015–2016 рр., ніж до вакцинного штаму даного епідемічного сезону 2014–2015 рр. В/Massachusetts/02/2012.

У процесі спостереження ми виявили деякі особливості. По-перше, циркуляція вірусу грипу В в обох сезонах передувала циркуляції вірусів грипу А(Н1N1)pdm, А(Н3N2), що не збігається з деякими літературними даними. По-друге, на відміну від Європи та світу, де в кожному епідемічному сезоні циркулює вірус грипу В двох генетичних гілок, на території Житомирської області в епідемічному сезоні 2010–2011 рр. спостерігалась циркуляція тільки однієї генетичної гілки вірусу грипу В - В/Victoria/2/87, а в епідемічному сезоні 2014–2015 рр. був виявлений вірус грипу В генетичної гілки В/Yamagata/16/88.

Проведені дослідження на прикладі Житомирської області дали можливість встановити, що проведення епідеміологічного та вірусологічного нагляду на окремих територіях дає можливість провести диференційну діагностику грипу та ГРВІ, що, своєю чергою дозволить верифікувати показники захворюваності як на грип, так і на інші ГРІ населення Житомирської області і України в цілому. Завдяки цьому можна швидко проводити протиепідемічні та профілактичні заходи щодо уповільнення або запобігання підвищенню захворюваності на грип та інші ГРІ.

Проведення вірусологічного нагляду дозволить визначити етіологічну структуру популяції вірусів грипу. А подальше спостереження за антигенними властивостями циркулюючих серед населення вірусів грипу на окремій території щороку необхідне для визначення нового штамового складу протигрипозних вакцин.

Проведення досліджень на перевірку вірусів грипу, виділених на окремих територіях, на чутливість до інгібіторів нейрамінідази дасть можливість виявити резистентні штами. Дана інформація дуже важлива для проведення коректного лікування хворих на грип.

А накопичення результатів у сукупності з таким наглядом дасть можливість прогнозування майбутніх епідемій та пандемій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено важливу та актуальну науково-практичну проблему – за допомогою епідеміологічного та вірусологічного нагляду досліджено інтенсивність та етіологічні чинники епідемічного процесу грипу та інших ГРІ в Житомирській області, а також генетичні зміни, які відбулися у циркулюючих вірусах грипу, що дозволить оперативно оцінювати ситуацію і проводити профілактичні (протиепідемічні) заходи.

Основні результати надані у висновках:

1. Захворюваність на грип населення Житомирської області та України в цілому протягом 17 календарних років має тенденцію до зниження.
2. Виявлена особливість етіологічної структури популяції вірусів грипу в Житомирській області протягом 2009–2015 рр., яка відрізняється від України та інших країн Європи та світу. Вірус грипу А(Н1N1)pdm на території Житомирської області виявлявся у чотирьох, вірус грипу А(Н3N2) - в трьох, вірус грипу В – у двох епідемічних сезонах.
3. Проведена диференційна діагностика ГРВІ методом ПЛР у реальному часі показала, що під час епідемій грипу серед населення Житомирської області крім вірусів грипу виявлялись інші респіраторні віруси, а саме аденовіруси, коронавіруси обох груп (НКУ1/ОС43 та NL63/229Е), метапневмовіруси та риновіруси. Високий відсоток виявлених негативних зразків пов'язаний з тим, що доступні до використання діагностичні набори здатні виявляти лише найбільш поширені збудники ГРВІ.
4. Ізоляти вірусів грипу А(Н1N1)pdm чотирьох епідемічних сезонів суттєвих мутацій в генах поверхневих білків вірусів не набули. Всі досліджувані ізоляти залишались антигенно подібними до вакцинного штаму А/California/07/2009pdm, що підтверджено філогенетичним аналізом.
5. Віруси грипу А(Н3N2) й надалі чітко утримуються в людській популяції за допомогою антигенного дрейфу, який відбувається в генах поверхневих антигенів вірусу. Так ізоляти епідемічного сезону 2013–2014 рр. були більш подібні до вакцинного штаму А/Texas/50/2012, а вже ізоляти наступного епідемічного сезону антигенно подібні до нового вакцинного штаму А/Switzerland/9715293/2013.
6. Виявлено, що на відміну від широкого розповсюдження вірусів грипу В двох генетичних гілок у світі, в Житомирській області в різних епідемічних сезонах (2010–2011 рр. та 2014–2015 рр.) виявлялись віруси грипу В різних генетичних гілок. Показано, що ізоляти сезону 2010–2011 рр. є більш подібними до референс-штаму В/Hong Kong/514/2009. Ізоляти сезону 2014–2015 рр. виявились більш подібними до нового вакцинного штаму епідемічного сезону 2015–2016 рр. В/Phuket/3073/2013, ніж до вакцинного штаму даного епідемічного сезону 2014–2015 рр. В/Massachusetts/02/2012.
7. Вперше, на прикладі двох епідемічних сезонів протягом 2009–2015 рр., показано моноциркуляцію штамів вірусів грипу (епідемічні сезони 2012–2013 рр. (А(Н1N1)pdm) та 2013–2014 рр. (А(Н3N2)), хоча в різних

країнах світу в даних епідемічних сезонах спостерігалась ко-циркуляція всіх трьох штамів вірусів грипу.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Retrospective analysis of influenza-induced morbidity in populations of Zhytomyr region during 1999–2011 / O. Boyalska, I. Kyrychuk, O. Shpyta, A. Boyko // Вісник. КНУ Сер. Біол. – 2013. – №3(65). – С. 20–21. *(Здобувачем проведено аналіз захворюваності на грип населення Житомирської області за період з 1999 до 2011 рр., опрацьовано літературні джерела, узагальнено результати).*
2. Поширення вірусу грипу серед різних груп населення Житомирської області / О. Бояльська, І. Киричук, О. Шпита, А. Бойко // Вісник. КНУ Сер. Біол. – 2014. – №2(67). – С. 25–28. *(Здобувачем проведені експериментальні дослідження на тему статті, проаналізовані літературні джерела та результати досліджень).*
3. Dynamics of flue morbidity among the population of Zhytomyr region / O. Boyalska, I. Kyrychuk, O. Shpyta, A. Boyko // Агроекологічний журнал. – 2014. – № 4. – С. 106–109. *(Здобувачем проведено аналіз динаміки захворюваності на грип населення Житомирської області у розрізі районів за період з 1999 до 2013 рр., опрацьовано літературні джерела та узагальнено результати).*
4. Вирусологический надзор за гриппом и другими ОРВИ в Житомирской области / О. Г. Бояльська, И. Н. Киричук, А. П. Мироненко, Л. В. Радченко // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т. 3(120) № 2. – С. 95–100. *(Здобувачем була висунута ідея дослідити негативні на грип зразки на інші ГРВІ методом ПЛР у реальному часі, проаналізовано результати досліджень).*
5. Phylogenetic analysis of influenza A viruses (H3N2) circulating in Zhytomyr region during 2013–2014 epidemic season / O. G. Boyalska, I. M. Kyrychuk, I. G. Budzanivska, A. P. Mironenko, L.V. Radchenko, O. Yu. Smutko // Biopolymers and cell. – 2015. – Vol. 31(3). – P. 226–232. *(Здобувач брала участь в експериментальній частині роботи, особисто нею побудовані філогенетичні дерева, узагальнено результати).*
6. Phylogenetic analysis of neuraminidase gene of influenza A (H3N2) viruses isolated in Ukraine in 2013–2014 season / S. V. Babii, L. V. Leibenko, A. Yu. Fesenko, L. V. Radchenko, O. Yu. Smutko, O. G. Boyalska, A. P. Mironenko // Мікробіологія та біотехнологія. – 2015. – №2 (30). – С. 20–26. *(Здобувач брала участь в експериментальній частині роботи та обговоренні результатів роботи).*
7. Бояльська О. Поширення вірусу грипу серед різних груп населення Житомирської області / О. Бояльська, І. Киричук // Матеріали конференції, присвяченої 50-річчю кафедри вірусології КНУ імені Тараса Шевченка «Вірусологія: минуле, сьогодення, майбутнє» Київ, 12 квітня 2012 р.,

- Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет». – 2012. – С. 17–18.
8. Boyalska O. Retrospective analysis of influenza-induced morbidity in populations of Zhytomyr region during 1999–2011 / O. Boyalska, I. Kyrychuk, A. Boyko // Матеріали VII міжнародної конференції “Біоресурси і віруси”, Київ, 10–13 вересня, Експрес-типографія «Глобус». – К. – 2013. – С. 27.
 9. Бояльська О. Г. Вірусологічний нагляд за грипом та іншими ГРВІ у Житомирській області за період 2012–2014рр. / О. Г. Бояльська, І. М. Киричук, А. Л. Бойко // V Науково-практична конференція «Біологічні дослідження – 2015» для молодих учених і студентів, Житомир, 11–12 березня 2015 року: Збірник наукових праць. – Житомир : ПП «Рута», – 2015. – С. 214–216.
 10. Phylogenetic analysis of influenza viruses A (H3N2), that been circulated in Zhytomyr region during 2013–2014 epidemic season / O. G. Boyalska, I. M. Kyrychuk, O. O. Shpyta, I. G. Budzanivska, A. P. Mironenko // Матеріали Міжнародної конференції для молодих учених «Сучасні проблеми мікробіології та біотехнології» Одеса, 1–4 червня 2015. – «Одеський національний університет». – 2015. – С. 58–60.
 11. Phylogenetic analysis of influenza B viruses circulating in Zhytomyr region during 2010–2011 and 2014–2015 epidemic seasons / O. G. Boyalska, O. V. Onyschenko, L. V. Radchenko, O. Yu. Smutko // Матеріали Міжнародної конференції для молодих учених “СYS-2015”, Київ, 21–25 вересня 2015. – Вежа-Друк. – Л. – 2015. – С. 57.

АНОТАЦІЯ

Бояльська О. Г. Епідеміологічний профіль ГРІ та молекулярно-генетична характеристика вірусів грипу під час епідемій в Житомирській області. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.06 – вірусологія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2016.

У роботі подано узагальнення епідеміологічного аналізу захворюваності за останні 17 років, де було показано характеристику епідемічного процесу грипу та інших ГРІ та порівняно з таким в Україні. Визначено його тенденцію розвитку. Проведені дослідження на прикладі Житомирської області дали можливість встановити, що проведення епідеміологічного та вірусологічного нагляду на окремих територіях дає можливість провести диференційну діагностику грипу та ГРВІ, що, своєю чергою, дозволить верифікувати показники захворюваності як на грип, так і на інші ГРІ населення Житомирської області й України в цілому. Завдяки цьому можна швидко проводити протиепідемічні та профілактичні заходи щодо уповільнення або запобігання підвищенню захворюваності на грип та інші ГРІ.

Вивчено етіологічну структуру вірусів грипу протягом 2009–2015 рр. та порівняно її з етіологічною структурою країн Європейського регіону та світу. А

подальше спостереження за антигенними властивостями циркулюючих серед населення вірусів грипу на окремій території щороку необхідне для визначення нового штамового складу протигрипозних вакцин. Проведення досліджень на перевірку вірусів грипу, виділених на окремих територіях, на чутливість до інгібіторів нейрамінідази дасть можливість виявити резистентні штами. Дана інформація дуже важлива для проведення коректного лікування хворих на грип.

Накопичення результатів у сукупності з таким наглядом дасть можливість прогнозування майбутніх епідемій та пандемій.

Ключові слова: захворюваність, грип, ГРІ, віруси грипу, мутації.

АННОТАЦІЯ

Бояльская О. Г. Эпидемиологический профиль ОРИ и молекулярно-генетическая характеристика вирусов гриппа во время эпидемий в Житомирской области. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.06 – вирусология. – Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко МОН Украины, Киев, 2016.

В работе представлены обобщения эпидемиологического анализа заболеваемости за последние 17 лет, где была показана характеристика эпидемического процесса гриппа и других ОРИ, который был сравнен с таковым в Украине. Определена его тенденция развития. Проведенные исследования, на примере Житомирской области, позволили установить, что проведение эпидемиологического и вирусологического надзора на отдельных территориях даёт возможность провести дифференциальную диагностику гриппа и других возбудителей ОРВИ, что, в свою очередь позволит верифицировать показатели заболеваемости как гриппом, так и других ОРИ населения Житомирской области и Украины в целом. Благодаря этому можно быстро проводить противоэпидемические и профилактические мероприятия по снижению или предотвращению повышения заболеваемости гриппом и другими ОРИ.

Изучена этиологическая структура вирусов гриппа за период 2009–2015 гг. и проведено её сравнение с этиологической структурой вирусов гриппа стран Европейского региона и мира. Были выявлены особенности: вирус гриппа А(Н1N1)pdm выявлялся на территории Житомирской области в четырёх, А(Н3N2) – в трёх, вирус гриппа В – в двух эпидемических сезонах.

По результатам филогенетического анализа последовательностей генов поверхностных антигенов, выявленных вирусов гриппа, показано размещение изолятов в генетических группах кладов.

Вирусы гриппа А(Н1N1)pdm были подобны вакцинному штамму А/California/07/2009pdm. В исследуемых эпидемических сезонах мутации в поверхностных антигенах вирусов, которые могли бы изменить антигенные свойства вирусов не были обнаружены.

Среди вирусов гриппа А(Н3N2) был обнаружен антигенный дрейф. Доказательством этого есть изменения антигенных свойств вирусов в сравнении с последними эпидемическими сезонами.

Особенностью циркуляции вирусов гриппа В было то, что вирус выявлялся только в двух эпидемических сезонах и в каждом они относились к разным генетическим линиям: 2010–2011 гг. – В/Victoria/2/87 и в 2014–2015 гг. – В/Yamagata/16/88, что отличалось от предоставленных результатов по Украине и в мире.

Дальнейшее наблюдение за антигенными свойствами циркулирующих среди населения вирусов гриппа на отдельной территории ежегодно необходимо для определения нового штаммового состава гриппозных вакцин.

Проведение исследований по проверке вирусов гриппа, выделенных на отдельных территориях, на чувствительность к ингибиторам нейраминидазы даст возможность выявить резистентные штаммы. Данная информация очень важна для проведения корректного лечения больных гриппом.

А накопление результатов в совокупности с таким надзором даёт возможность прогнозирования будущих эпидемий и пандемий.

Ключевые слова: заболеваемость, грипп, ОРВИ, вирусы гриппа, мутации.

SUMMARY

Boyalska O. G. The ARI epidemiological profile and influenza virus molecular genetic characteristics of during epidemics in Zhytomyr region. – Manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Biological Sciences, specialty 03.00.06 – Virology. – Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2016.

The paper presents research generated epidemiological analysis of morbidity in the last 17 years, where it was shown characteristics epidemic process of influenza and other ARI in Zhytomyr region, which was comparable with that's the Ukraine. The tendency of influenza epidemic process had identified. Past studies on the example of Zhytomyr region made it possible to establish that the epidemiological and virological surveillance on certain areas makes it possible to conduct differential diagnostics of influenza and ARVI, which in turn will verify the incidence as influenza and other ARI population of Zhytomyr region and Ukraine in general. This allows you quickly carry out antiepidemic and preventive measures to slow or prevent the increasing influenza and other ARI morbidity.

Etiological structure of influenza viruses during 2009-2015 and compared it with an etiological structure of the European region and the world were analysed. A further monitoring of antigenic properties of circulating influenza viruses in the population in a specific area every year necessary to determine the new composition of influenza virus for vaccines. Research to test influenza viruses isolated in some areas, the sensitivity to neuraminidase inhibitors will allow resistant strains to detect. This information is very important for the correct treatment of influenza.

A set of results in the accumulation of such supervision will enable the prediction of future epidemics and pandemics.

Key words: morbidity, influenza, ARI, influenza viruses, mutations.

Підписано до друку 5 квітня 2016 р.
Формат 60x84 1/16. Папір офсетний. Друк – різнографія.
Ум. друк. арк. 1,27 Обл.-вид. арк. 1,32
Наклад 100 прим. Зам. 9 зов.офс

Надруковано в друкарні Житомирського військового
інституту імені С. П. Корольова
Свідотство про реєстрацію №877 від 21 жовтня 2013 року
10004, м. Житомир, проспект Миру, 22