УДК 616-036.22
https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26
https://elibrary.ru/FBTKTO

# Этиологическая структура энтеровирусного менингита в Екатеринбурге до и после пандемии COVID-19

**Полина Константиновна Старикова[1]✉, Роман Олегович Быков[1], Тарек Мохамедович Итани[1], Владислав Игоревич Чалапа[1,2], Александр Григорьевич Сергеев[1,2], Ольга Михайловна Оленькова[3], Александр Николаевич Харитонов[4], Александр Владимирович Семёнов[1,2]**

[1] Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия

[2] Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

[3] Клинико-диагностический центр имени Я. Б. Бейкина, Екатеринбург, Россия

[4] Центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Екатеринбург, Россия

✉ polina.ladygina@yandex.ru

**Аннотация**

*Введение*. Заболеваемость энтеровирусным менингитом в Екатеринбурге долго превышала средние показатели по России. В результате санитарно-противоэпидемических и ограничительных мероприятий, связанных с пандемией COVID-19, произошло снижение заболеваемости, что привело к сокращению циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов и создало риски для возобновления развития неблагоприятной эпидситуации после снятия ограничений.

*Цель работы* — провести сравнительный анализ неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных в Екатеринбурге от больных энтеровирусным менингитом до и после пандемии COVID-19.

*Материалы и методы*. Генотипирование положительных образцов (ликвора, мазка из зева, фекалий) от больных серозным менингитом проводили с помощью сервиса BLAST, анализируя нуклеотидную последовательность, кодирующую белок *VP1*. Множественное выравнивание и филогенетический анализ проводили в программном обеспечении MEGA.

*Результаты*. В 2022 г. после снятия ограничительных мероприятий заболеваемость энтеровирусным менингитом в Екатеринбурге возросла в 10 раз по сравнению с предыдущим годом (3,390 на 100 тыс. жителей), но оставалась в 6,5 раз ниже среднемноголетнего уровня (22 035 на 100 тыс. населения). Обнаружены 7 типов неполиомиелитных энтеровирусов: 2 вида A (*Coxsackievirus A4*, *Enterovirus A71*) и 5 видов B (*Coxsackievirus* A9 и B2, *Echovirus* 6, 7, 9). По результатам лидировал *Coxsackievirus A9*, за которым следовал *Echovirus* 6.

*Обсуждение*. В 2022 г. *Coxsackievirus* A9 преобладал в структуре энтеровирусного менингита, не являясь эпидемически значим и редко обнаруживался в ликворе больных. *Echovirus* 6, второй по частоте обнаружения, является характерным для Уральского федерального округа. Остальные вирусы (*Coxsackievirus* A4 и B2, *Echovirus* 7 и 9, *Enterovirus* A71) также выявлялись у пациентов с энтеровирусным менингитом до пандемии COVID-19.

*Заключение*. После отмены всех мероприятий после пандемии COVID-19, в 2022 г. заболеваемость энтеровирусным менингитом в Екатеринбурге возросла за счет восстановления циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов.

**Ключевые слова:** неполиомиелитные энтеровирусы, энтеровирусный менингит, *Coxsackievirus* A9, *Echovirus* 6

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ «Применение методов высокопроизводительного секвенирования нуклеиновых кислот в молекулярно-генетическом мониторинге циркуляции энтеровирусов в Уральском федеральном округе и Западной Сибири» (регистрационный номер 121041500041-1).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального научно-исследовательского института вирусных инфекций «Вирром» Роспотребнадзора (протокол № 3 от 24 июня 2022 г.). Информированное добровольное согласие пациентов или их законных представителей получено медицинскими организациями, оказывавшими первичную медико-санитарную помощь.

**Для цитирования:** Этиологическая структура энтеровирусного менингита в Екатеринбурге до и после пандемии COVID-19 / П. К. Старикова, Р. О. Быков, Т. М. Итани [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 3. С. 26–35. DOI: https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26. EDN: https://elibrary.ru/FBTKTO.

# Etiology of Enteroviral Meningitis in Ekaterinburg Before and the After Pandemic of COVID-19

**Polina K. Starikova[1]✉, Roman O. Bykov[1], Tarek M. Itani[1], Vladislav I. Chalapa[1,2], Alexandr G. Sergeev[1,2], Olga M. Olenkova[3], Alexandr N. Kharitonov[4], Alexandr V. Semenov[1,2]**

[1] Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Ekaterinburg, Russia

[2] Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

[3] Clinical Diagnostic Center named after Y. B. Beikin, Ekaterinburg, Russia

[4] Center for Public Health and Medical Prevention, Ekaterinburg, Russia

✉ polina.ladygina@yandex.ru

**Abstract**

*Introduction*. The incidence of enterovirus meningitis in Ekaterinburg has long exceeded the average in Russia. As a result of sanitary, anti-epidemic and restrictive measures related to the COVID-19 pandemic, there was a decrease in morbidity, which led to a reduction in the circulation of non-polio enteroviruses and created risks after lifting of restrictions.

*The purpose of the study* is to conduct a comparative analysis of non-polio enteroviruses isolated in Ekaterinburg from patients with enterovirus before and after the COVID-19 pandemic.

*Materials and methods*. Genotyping positive samples by sequencing VP1 gene (cerebrospinal fluid, nasopharyngeal, faeces) from patients with aseptic meningitis was performed using the BLAST service. Multiple alignment and phylogenetic analysis were performed using the MEGA software.

*Results*. In 2022, after lifting restrictive measures, the incidence of enteroviruses in Ekaterinburg increased 10 times compared to the previous year (3,390 per 100 thousand inhabitants), but remained 6.5 times lower than the long-term average (22,035 per 100 thousand population). 7 types of non-polio enteroviruses were detected: 2 species A (Coxsackievirus A4, Enterovirus A71) and 5 species B (Coxsackievirus A9 and B2, Echovirus 6, 7, 9). Coxsackievirus A9 dominated, followed by Echovirus 6.

*Discussion*. In 2022, Coxsackievirus A9 prevailed as the predominant type in enterovirus, was not epidemiologically significant and was rarely found in the cerebrospinal fluid samples. Echovirus 6, the second most frequently detected, was characteristic of the Ural Federal District. The remaining viruses (Coxsackievirus A4 and B2, Echovirus 7 and 9, Enterovirus A71) were also detected in patients with enterovirus before the COVID-19 pandemic.

*Conclusion*. After the cancellation of prophylactic measures after the COVID-19 pandemic, the incidence of enteroviruses in Ekaterinburg during 2022 increased due to the restoration of circulation of non-polio enteroviruses.

**Keywords:** non-polio enteroviruses, enteroviral meningitis, Coxsackievirus A9, Echovirus 6.

**Funding.** The work was performed within the framework of the state assignment for research, development and technological work "Application of high-performance nucleic acid sequencing methods in molecular genetic monitoring of enterovirus circulation in the Ural Federal District and Western Siberia" (registration number 121041500041-1).

**Conflicts of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

**Conformity with the principles of ethics.** The research approved by Local Ethical Committee of the Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome" (protocol No. 3 dated 24 June 2022). Informed consents were collected by healthcare professionals during hospital admissions.

**For citation:** Starikova PK, Bykov RO, Itani TM, Chalapa VI, Sergeev AG, Olenkova OM, et al. Etiology of enteroviral meningitis in Ekaterinburg before and the after pandemic of COVID-19. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3): 26–35. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.52420/umj.23.3.26. EDN: https://elibrary.ru/FBTKTO.

© Старикова П. К., Быков Р. О., Итани Т. М., Чалапа В. И., Сергеев А. Г., Оленькова О. М., Харитонов А. Н., Семёнов А. В., 2024
© Starikova P. K., Bykov R. O., Itani T. M., Chalapa V. I., Sergeev A. G., Olenkova O. M., Kharitonov A. N., Semenov A. V., 2024

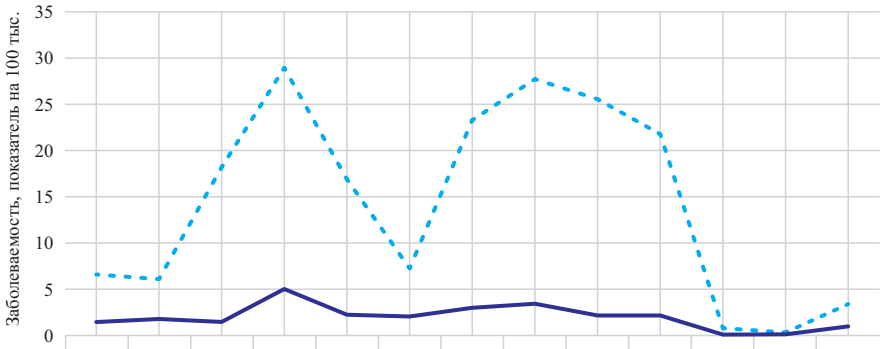
## Введение

Энтеровирусы (ЭВ) относятся к многочисленному семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, и представляют собой мелкие безоболочечные вирусы человека и животных с геномом в виде одноцепочечной положительной рибонуклеиновой кислоты (РНК). ЭВ человека подразделяют на 4 вида (A, B, C, D) и более 100 серотипов. Типовым представителем рода является вирус полиомиелита (вид *Enterovirus* C, типы 1–3). Остальные ЭВ выделены в группу неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) [1].

Актуальность проблемы энтеровирусных инфекций (ЭВИ) определяется периодическим возникновением эпидемических подъемов и вспышечной заболеваемости, обусловленной высокой степенью изменчивости вирулентности возбудителей и отсутствием средств специфической профилактики [2, 3]. Инфекции, ассоциированные с НПЭВ, характеризуются высокой контагиозностью, многообразием клинических форм заболеваний, наиболее тяжелые из которых протекают с поражением центральной нервной системы (ЦНС), а также высокой частотой бессимптомного вирусоносительства [2].

Наиболее распространенной клинической формой ЭВИ, протекающей с поражением ЦНС, является серозный энтеровирусный менингит (ЭВМ), что позволяет рассматривать эту патологию как одну из приоритетных для изучения в системе эпидемиологического надзора за ЭВИ [4].

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг заболеваемости ЭВМ в Екатеринбурге осуществляется с 2010 г. С этого времени показатели заболеваемости по Свердловской области в годы эпидемического неблагополучия в 5–10 раз превышали средние по России (рис. 1), а заболеваемость ЭВМ в Екатеринбурге ежегодно превышала областные показатели примерно в 2 раза.




| Годы | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Екатеринбург | 6,59 | 6,09 | 18,19 | 28,94 | 16,89 | 7,26 | 23,29 | 27,72 | 25,55 | 21,77 | 0,78 | 0,32 | 3,39 |
| Россия | 1,45 | 1,78 | 1,46 | 5,02 | 2,24 | 2,05 | 2,99 | 3,43 | 2,16 | 2,16 | 0,09 | 0,12 | 0,98 |

*Рис. 1.* Динамика заболеваемости энтеровирусным менингитом в России и Екатеринбурге

Наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в 2013, 2016 и 2017 гг. (29,92; 22,11 и 27,58 на 100 тыс. населения соответственно). За период наблюдения НПЭВ, обнаруженные в ликворе больных, были представлены 19 серотипами вида B, в основном *Echovirus*. Кроме того, был выявлен *Coxsackievirus* A9, который ежегодно присутствовал среди генотипированных штаммов. Типовой состав основной массы выявляемых возбудителей на протяжении периода наблюдения не претерпевал существенных изменений [5]. В 2012 г. подъем заболеваемости был ассоциирован с *Echovirus*6, в 2013–2017 гг. доминирующим этиологическим агентом ЭВМ был *Echovirus* 30 [6–8], а в 2019 г. среди возбудителей ЭВМ доминировали *Echovirus* 9 и 30 [9].

В 2020–2021 гг. отмечено беспрецедентное снижение регистрируемой заболеваемости НПЭВ (0,78 и 0,32 на 100 тыс. населения соответственно). При этом прослеживалась четкая связь между началом противоэпидемических мероприятий в марте 2020 г., связанных с пандемией коронавирусной инфекции 2019 г. (*англ*. Coronavirus Disease 2019, COVID-19), и фактическим прекращением регистрации заболеваемости ЭВМ. Типичного летне-осеннего подъема заболеваемости ЭВИ не наблюдалось как в 2020 г., так и в 2021 г.

Из вышесказанного следует вывод о том, что в результате реализации санитарно-противоэпидемических и ограничительных мероприятий в период пандемии COVID-19 произошло резкое снижение уровня естественной циркуляции НПЭВ среди населения. Такая необычная ситуация требует осмысления в плане оценки возможных последствий, поскольку заболеваемость ЭВИ является лишь малой видимой частью скрытой циркуляции слабовирулентных НПЭВ среди здорового населения, поддерживающей состояние относительного эпидемиологического благополучия, препятствуя распространению в популяции высоко вирулентных эпидемических штаммов. Резкое снижение циркуляции в целом является предпосылкой неблагоприятного развития эпидемиологической ситуации в случае импортации штаммов НПЭВ, вирулентность и контагиозность которых может варьироваться в широких пределах [10–12].

**Цель работы** — провести сравнительный анализ спектра неполиомиелитных вирусов, выделенных в Екатеринбурге от больных энтеровирусным менингитом в периоды до и после пандемии COVID-19.

## Материалы и методы

Для анализа заболеваемости ЭВИ использованы данные формы государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»[1] по Екатеринбургу за 2010–2022 гг.

Выделение вирусной РНК из исследуемого материала больных (фекалий, мазка из глотки, ликвора) проводили с использованием комплекта реагентов «РИБО-преп» согласно инструкции производителя (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва). Реакцию обратной транскрипции, полувложенную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *VP1* по Сэнгеру проводили по ранее описанной методике [13].

[1] Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации : приказ Росстата от 29 дек. 2023 г. № 710 // КонтурНорматив. URL: https://clck.ru/3AizKv (дата обращения: 28.02.2024).

Генотипирование обнаруженных энтеровирусов проводили с помощью программы BLAST[1] методом сравнительного анализа нуклеотидных последовательностей, полученных после секвенирования ампликонов, с последовательностями геномов энтеровирусов из международной базы генетических данных GenBank. Филогенетический анализ проводили через программное обеспечение MEGA[2], для кластеризации использовали метод присоединения ближайшего соседа (*англ.* Neighbor-Joining Method) с генерацией 1 000 псевдоповторностей [14–16].

Исследование являлось обсервационным, анализировались количественные дискретные (число случаев заболевания) и качественные категориальные переменные (диагнозы пациентов, генотипы обнаруженных возбудителей). Показатели заболеваемости сравнивали с использованием теста, основанного на распределении Пуассона. Для описания данных о заболеваемости вычисляли среднее значение, поскольку распределение было нормальным (двусторонний тест Шапиро — Уилка, $p = 0{,}12$, нулевая гипотеза о нормальности распределения принималась при $p \geq 0{,}05$). Статистическая обработка проводилась в среде R версии 4.3.1 (R Core Team, 2023).

## Результаты

В 2022 г. в Екатеринбурге показатель заболеваемости ЭВМ составил 3,39 на 100 тыс. жителей (57 случаев), что в 10 раз выше показателя предыдущего года ($p < 0{,}0001$) и в 6,5 раз ниже по сравнению со среднемноголетним уровнем заболеваемости в период до пандемии COVID-19. Среди заболевших 83 % составляли дети в возрасте до 14 лет.

Из 44 образцов клинического материала больных ЭВМ, в которых была обнаружена РНК ЭВ, успешное секвенирование участка генома, кодирующего белок *VP1*, удалось выполнить в 25 образцах (рис. 2).

*Рис. 2.* Результаты генотипирования НПЭВ, выделенных от больных ЭВМ в Екатеринбурге в 2022 г.

Спектр возбудителей был представлен 7 серотипами НПЭВ, из которых 2 относились к виду A (*Coxsackievirus* A4, *Enterovirus* A71) и 5 — к виду B (*Coxsackievirus* A9, B2, *Echovirus* 6, 7, 9).

[1] BLAST — Базовый инструмент поиска по локальному выравниванию (*англ.* Basic Local Alignment Search Tool). URL: https://clck.ru/3AizyG (дата обращения: 28.02.2024).

[2] MEGA — Молекулярно-эволюционный генетический анализ (*англ.* Molecular Evolutionary Genetics Analysis). URL: https://www.megasoftware.net/ (дата обращения: 28.02.2024).

Почти в половине образцов был выявлен *Coxsackievirus* A9, который на протяжении всего периода наблюдения регулярно обнаруживался в ликворе больных ЭВМ как в годы эпидемических подъемов заболеваемости, так и в годы относительного эпидемического благополучия (в небольшом проценте случаев), и не является эпидемиологически значимым [5].

Филогенетический анализ показал наличие близкородственных связей между штаммами *Coxsackievirus* A9 и изолятами из других регионов России, выделенными в 2009–2017 гг. (рис. 3).

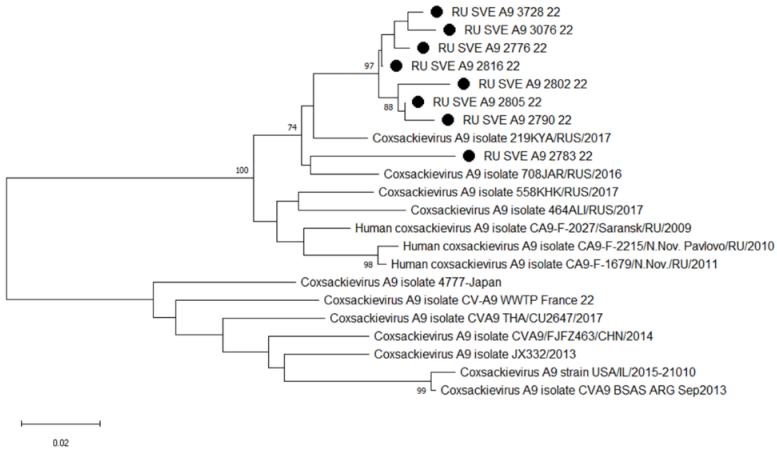



*Рис. 3.* Филограмма изолятов *Coxsackievirus* A9
(черными метками обозначены изоляты, обнаруженные в Екатеринбурге в 2022 г.)

Вторым по частоте встречаемости среди возбудителей ЭВМ был *Echovirus* 6. Филогенетический анализ штаммов, выделенных в 2022 г. от больных ЭВМ из Екатеринбурга, показал их близкое родство как между собой, так и со штаммом, изолированным в том же году от больного из Ханты-Мансийского автономного округа (рис. 4).

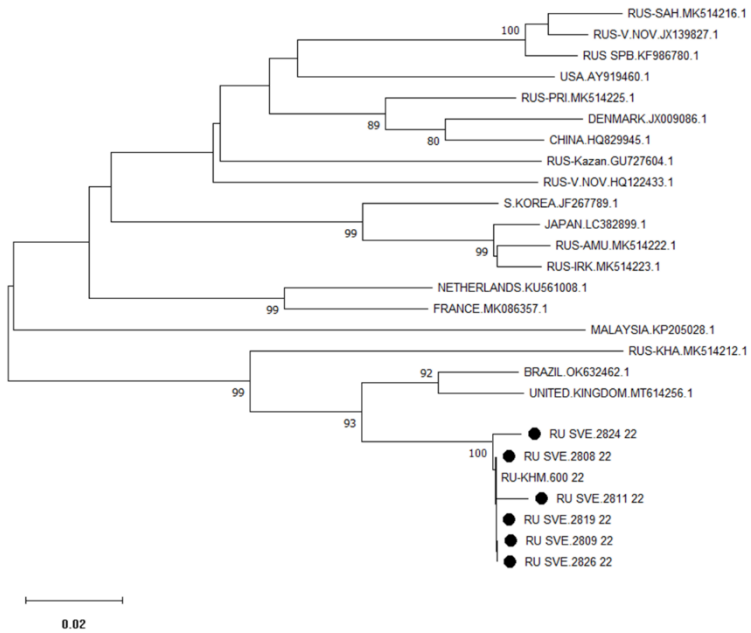



*Рис. 4.* Филограмма изолятов *Echovirus* E6 (черными метками
обозначены изоляты, обнаруженные в Екатеринбурге в 2022 г.)

На филограмме показано, что штаммы *Echovirus* 6, выделенные от больных ЭВМ в Екатеринбурге и в сопредельном со Свердловской областью Ханты-Мансийском автономном округе, группируются в компактный кластер, далеко отстоящий от изолятов, выделенных в разные годы на территории России. Полученные данные указывают на циркуляцию эндемичных штаммов *Echovirus* 6 в Екатеринбурге и на сопредельных территориях.

## Обсуждение

Естественную циркуляцию НПЭВ среди населения можно рассматривать как динамическую систему, находящуюся в квазиустойчивом состоянии по масштабам транзиторного вирусоносительства, составу серотипов и соотношению авирулентных штаммов и штаммов с умеренной вирулентностью и контагиозностью [17], которые вызывают ежегодные сезонные подъемы заболеваемости и в то же время обеспечивают защиту популяции от внедрения и распространения высоковирулентных штаммов [18, 19]. В результате беспрецедентных противоэпидемических мероприятий, направленных на борьбу с пандемией COVID-19, в 2020–2021 гг. возникли условия, способствующие существенному сокращению уровня циркуляции НПЭВ среди населения и, соответственно, резкому снижению заболеваемости ЭВИ. Подобные условия неизбежно приводят к увеличению прослойки лиц, восприимчивых к ЭВИ [20, 21]. В этой ситуации возникает вопрос о том, с какой скоростью будет происходить восстановление уровня естественной циркуляции НПЭВ и спектра транзиторной вирофлоры. Этот процесс является неуправляемым и плохо предсказуемым для разных территорий, поэтому вопросы, связанные с краткосрочными, тем более долгосрочными, прогнозами развития эпидемического процесса по заболеваемости ЭВИ, остаются нерешенными [5].

Проведенные нами исследования показали, что на территории Екатеринбурга после отмены противоэпидемических мероприятий происходило постепенное восстановление циркуляции НПЭВ среди населения, которое сопровождалось умеренным повышением уровня заболеваемости. Спектр возбудителей ЭВМ характеризовался разнообразием генотипов. Филогенетический анализ показал, что доминирующий в этиологической структуре ЭВМ геновариант *Coxsackievirus* A9 длительное время циркулирует на территории России и Свердловской области и не является эпидемически значимым. Второй по частоте обнаружения у больных ЭВМ *Echovirus* 6, по-видимому, является эндемичным для территории Уральского федерального округа. Остальные серотипы НПЭВ (*Coxsackievirus* A4 и B2, *Echovirus* 7 и 9, *Enterovirus* A71) обнаруживались у больных ЭВМ в годы, предшествующие пандемии COVID-19 [22–25]. Вместе с тем важным наблюдением стало отсутствие среди обнаруженных изолятов *Echovirus* 30, который активно циркулировал ранее и вызывал эпидемические подъемы заболеваемости ЭВМ [26].

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о медленном восстановлении циркуляции НПЭВ среди населения Екатеринбурга после отмены противоэпидемических мер, предпринятых в связи с пандемией COVID-19. Спектр возбудителей ЭВМ, выделенных от больных в 2022 г., был представлен слабовирулентными НПЭВ, которые циркулировали на территории Екатеринбурга в годы, предшествующие пандемии COVID-19. Необходимо дальнейшее проспективное наблюдение за циркуляцией НПЭВ в условиях неопределенности относительно будущей генотипической структуры возбудителей.

## Список источников | References

1. Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, Hovi T, King AMQ, Knowles NJ, et al. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae. *Journal of General Virology*. 2017;98(10):2421–2422. DOI: https://doi.org/10.1099/jgv.0.000911.
2. Pons-Salort M, Parker EPK, Grassly NC. The epidemiology of non-polio enteroviruses: Recent advances and outstanding questions. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2015;28(5):479–487. DOI: https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000187.
3. Mehand MS, Al-Shorbaji F, Millett P, Murgue B. The WHO R&D Blueprint: 2018 review of emerging infectious diseases requiring urgent research and development efforts. *Antiviral Research*. 2018;159:63–67. DOI: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.09.009.
4. Majer A, McGreevy A, Booth TF. Molecular pathogenicity of enteroviruses causing neurological disease. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:540. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00540.
5. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Sergeev AG, Snitkovskaya TE. Impact of molecular-genetic surveillance for estimation of virulence and epidemicity of non-polio enterovirus strains in population. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2015;(1):72–76. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/tsgpgf.
6. Yarmolskaya MS, Shumilina EY, Ivanova OE, Drexler JF, Lukashev AN. Molecular epidemiology of echoviruses 11 and 30 in Russia: Different properties of genotypes within an enterovirus serotype. *Infection, Genetics and Evolution*. 2015;30:244–248. DOI: https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.12.033.
7. Romanenkova NI, Bichurina MA, Golitsyna LN, Rozaeva NR, Kanaeva OI, Cherkasskaya IV, et al. Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(3):98–108. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-3-98-108.
8. Golitsyna LN, Zverev VV, Selivanova SG, Ponomareva NV, Kashnikov AYu, Sozonov DV, et al. Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2019;(8):30–38. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38.
9. Chalapa VI, Rezaikin AV, Usoltseva PS, Alimov AV. Enteroviral infection in Ural Federal District and Western Siberia: Results of surveillance using molecular techniques. *Medical Alphabet*. 2020;(18):38–43. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-18-38-43.
10. Lee HH, Lin SH. Effects of COVID-19 prevention measures on other common infections, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(10):2509–2511. DOI: https://doi.org/10.3201/eid2610.203193.
11. Bruggink LD, Garcia-Clapes A, Tran T, Druce JD, Thorley BR. Decreased incidence of enterovirus and norovirus infections during the COVID-19 pandemic, Victoria, Australia, 2020. *Communicable Diseases Intelligence*. 2021;45. DOI: https://doi.org/10.33321/cdi.2021.45.5.
12. Luciani L, Ninove L, Zandotti C, Nougairède A. COVID-19 pandemic and its consequences disrupt epidemiology of enterovirus meningitis, South-East France. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(4):1929–1931. DOI: https://doi.org/10.1002/jmv.26785.
13. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44(8):2698–2704. DOI: https://doi.org/10.1128/JCM.00542-06.
14. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: Molecular Evolutionary Genetics Analysis version 7.0 for bigger datasets. *Molecular Biology and Evolution*. 2016;33(7):1870–1874. DOI: https://doi.org/10.1093/molbev/msw054.
15. Efron B, Halloran E, Holmes S. Bootstrap confidence levels for phylogenetic trees. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(23):13429–13429. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.93.23.13429.
16. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *Journal of Molecular Evolution*. 1980;16(2):111–120. DOI: https://doi.org/10.1007/bf01731581.
17. Noisumdaeng P, Korkusol A, Prasertsopon J, Sangsiriwut K, Chokephaibulkit K, Mungaomklang A, et al. Longitudinal study on enterovirus A71 and coxsackievirus A16 genotype/subgenotype replacements in hand, foot and mouth disease patients in Thailand, 2000–2017. *The International Journal of Infectious Diseases*. 2019;80:84–91. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.12.020.
18. Takahashi S, Liao Q, Van Boeckel TP, Xing W, Sun J, Hsiao VY, et al. Hand, foot, and mouth disease in China: Modeling epidemic dynamics of enterovirus serotypes and implications for vaccination. *PLoS Medicine*. 2016;13(2):e1001958. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001958.
19. Kobayashi K, Nishimura H, Mizuta K, Nishizawa T, Chu ST, Ichimura H, et al. Virulence of enterovirus A71 fluctuates depending on the phylogenetic clade formed in the epidemic year and epidemic region. *Journal of Virology*. 2021;95(23):e0151521. DOI: https://doi.org/10.1128/JVI.01515-21.
20. Ustyuzhanin A, Rezaikin A, Sergeyev A, Palitsina Ya. Molecular and genetic characteristics of enteroviruses circulating in Ekaterinburg from 2010 to 2012 among clinically healthy children. *MIA Medical Bulletin*. 2013;65(4):54–57. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/qikhml.
21. Sergeev AG, Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Alimov AV. Assessment of the epidemiological danger of strains of non-polio enteroviruses circulating among the population based on the results of molecular genetic

monitoring. *The Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2015;(28):20–26. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/umasfj.
22. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Snitkovskaya TE, Scryabina SV, Sabitov AU, Hamatova JB, et al. Analysis of phylogenetic relationships of enteroviruses isolated from patients with serous meningitis in Yekaterinburg and the Sverdlovsk Region in 2008. *Ural Medical Journal*. 2011;(13):19–24. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/seupxj.
23. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Snitkovskaya TE, Scryabina SV, Sergeev AG. Phylogenetic analysis of the ECHO6 virus, the causative agent of serous meningitis in the territory of Yekaterinburg and the Sverdlovsk Region in the period from 2005 to 2012. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2013;(9):35–38. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/rcrxwx.
24. Broberg EK, Simone B, Jansa J; EU/EEA Member State contributors. Upsurge in echovirus 30 detections in five EU/EEA countries, April to September, 2018. *Eurosurveillance*. 2018;23(44):1800537. DOI: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.44.1800537.
25. Alimov AV, Feldblyum IV, Akimkin VG, Zakharova YA, Sergeev AG, Piterskiy MV, et al. *Epidemiological surveillance and control of enterovirus (non-polio) infection: Current problems and solutions*. Ekaterinburg: Yunika; 2021. 181 p. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/lywiqc.
26. Ustyuzhanin AV, Rezaikin AV, Sergeev AG, et al. Molecular epidemiology of the ECHO30 virus, the causative agent of serous meningitis in the Sverdlovsk region in the period from 2007 to 2016. *Journal Infectology*. 2017;9(2S):73–74. (In Russ.). EDN: https://elibrary.ru/zcxjzf.

## Информация об авторах

**Полина Константиновна Старикова**✉ — врач-эпидемиолог лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вором», Екатеринбург, Россия; аспирант кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: polina.ladygina@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7664-3059

**Роман Олегович Быков** — младший научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вором», Екатеринбург, Россия.
E-mail: bykov_ro@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3868-3225

**Тарек Мохамедович Итани** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вором», Екатеринбург, Россия.
E-mail: itani_tm@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2113-6543

**Владислав Игоревич Чалапа** — научный сотрудник лаборатории энтеральных вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вором», Екатеринбург, Россия; аспирант кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: neekewa@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5823-5257

**Александр Григорьевич Сергеев** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела индикации и диагностики вирусных инфекций, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Вором», Екатеринбург, Россия; профессор кафедры микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: sergeev_ag@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5784-8673

**Ольга Михайловна Оленькова** — заведующий лабораторией молекулярно-биологических методов исследования, Клинико-диагностический центр имени Я. Б. Бейкина, Екатеринбург, Россия.
E-mail: dcldvir@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7360-5535

**Александр Николаевич Харитонов** — кандидат медицинских наук, главный врач, Центр общественного здоровья и медицинской профилактики, Екатеринбург, Россия.
E-mail: ek-gcmp@mail.ru

**Александр Владимирович Семёнов** — доктор биологических наук, директор, Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Екатеринбург, Россия; профессор кафедры микробиологии и клинической лабораторной диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.
E-mail: semenov_av@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3223-8219

## Information about the authors

**Polina K. Starikova**✉ — Epidemiologist of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Ekaterinburg, Russia; Postgraduate Student of the Department of Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: polina.ladygina@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7664-3059

**Roman O. Bykov** — Junior Researcher of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Ekaterinburg, Russia.
E-mail: bykov_ro@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3868-3225

**Tarek M. Itani** — Candidate of Sciences (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Ekaterinburg, Russia.
E-mail: itani_tm@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2113-6543

**Vladislav I. Chalapa** — Researcher of the Laboratory of Enteral Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Ekaterinburg, Russia; Postgraduate Student of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and State Sanitary and Epidemiological Service Organization, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: neekewa@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5823-5257

**Alexandr G. Sergeev** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Department of Indication and Diagnosis of Viral Infections, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Ekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: sergeev_ag@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5784-8673

**Olga M. Olenkova** — Head of the Laboratory of Molecular Biological Research Methods, Clinical Diagnostic Center named after Y. B. Beikin, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: dcldvir@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7360-5535

**Alexandr N. Kharitonov** — Candidate of Sciences (Medicine), Chief Physician, Center for Public Health and Medical Prevention, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: ek-gcmp@mail.ru

**Alexandr V. Semenov** — Doctor of Sciences (Biology), Director, Federal Scientific Research Institute of Viral Infections "Virome", Ekaterinburg, Russia; Professor of the Department of Microbiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.
E-mail: semenov_av@niivirom.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3223-8219

Рукопись получена: 13 ноября 2024. Одобрена после рецензирования: 3 мая 2024. Принята к публикации: 20 мая 2024.

Received: 13 November 2024. Revised: 3 May 2024. Accepted: 20 Mzy 2024.