С. О. СОЛОВІЙОВ (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), канд. біол. наук, доцент,

І. В. ДЗЮБЛИК (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), д-р мед. наук, проф.

В. В. ТРОХИМЧУК (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>), д-р фарм. наук, проф.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

БІОІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РОТАВІРУСНИХ ВАКЦИН

Ключові слова: ротавірусна інфекція, генотип, вакцина, біоінформатика

S. O. SOLOVIOV (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

I. V. DZIUBLYK (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>),

V. V. TROKHMYCHUK (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

BIOINFORMATION ANALYSIS OF ROTAVIRUS VACCINE EFFICIENCY

Key words: rotavirus infection, genotype, vaccine, bioinformatics

Проблема глобального поширення гострих кишкових інфекцій (ГКІ) на сьогодні залишається актуальною [1], оскільки вони займають одне з провідних місць серед інфекційних захворювань, поступаючи за частотою лише грипу та гострим респіраторним захворюванням [2, 3]. Низка досліджень свідчить, що саме віруси спричинюють від 25 до 60% випадків ГКІ, серед яких ротавірусам належить провідна роль у структурі дитячих ГКІ вірусної етіології [4]. За даними дослідження «Глобальний тягар захворювань» у 2015 р., ротавірусна інфекція (РВІ) залишається провідною причиною захворюваності та смертності у віці до п'яти років, незважаючи на зменшення кількості випадків госпіталізації, пов'язаних з діареєю та смертю

[5, 6]. Відповідно до рекомендацій ВООЗ вакцинація проти РВІ має бути включена до національної програми імунізації [7–10]. У календарі профілактичних щеплень (наказ МОЗ України № 947 від 18. 05. 2018 р.) вакцинація проти РВІ віднесена до рекомендованих щеплень, очікуваною метою якої є зменшення кількості важких випадків РВІ серед дітей п'ятирічного віку. У зв'язку з різноманітністю циркулюючих генотипів ротавірусів актуальним залишається питання ефективності вакцинопрофілактики РВІ з огляду на динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ в часі.

Метою дослідження було моделювання динаміки молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ та проведення біоінформаційного аналізу ефективності ротавірусної вакцини.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом аналізу стали результати молекулярно-епідеміологічних досліджень РВІ з 2007 по 2015 рр. у м. Києві [11]. Проводили аналіз молекулярно-генетичного спектра збудників та визначали частки ротавірусів різних генотипів у загальній циркуляції збудника, що групували відповідно до різних ступенів гомології з вакцинним штамом G1P [8], а саме: збігались за G- та P-генотипами; збігались тільки за одним із G- або P-генотипом; не збігались за жодним із генотипів. Прогнозування динаміки генотипового спектра здійснювали за допомогою марківської моделі, яка передбачала заміщення з часом часток молекулярно-генетичного спектра ротавірусів іншими відповідно до гомології з вакцинним штамом: гомологія за обома G- та P-генотипами,

гомологія за G-генотипом, гомологія за Р-генотипом, відсутня гомологія за обома G- та Р-генотипами (рис. 1) [12].

Рис. 1. Модель динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму

Метод розрахунку ефективності ротавірусної вакцини ґрунтувався на даних клінічних спостережень ефективності вакцини, де було показано різний ступінь її ефективності проти важкого гастроентериту, спричиненого ротавірусами з різними генотипами [13]. Частки кожної групи в загальній циркуляції генотипів (w_j) приймалися як ваги ступеню гомології стосовно вакцинного штаму, а ефективність вакцини проти штамів певної групи гомології (v_j) була отримана з даних клінічних спостережень. Повну генотип-специфічну ефективність ротавірусної вакцини розраховували за формулою (1) як суму добутків ефективності вакцини щодо групи штамів певної гомології на відповідну частку цієї групи в загальній циркуляції збудника:

$$w = \sum_{j=1}^N w_j \cdot v_j \quad (1)$$

Результати дослідження та обговорення

На рис. 2. наведено динаміку часток ротавірусів різних генотипів у загальній циркуляції збудника, що згруповані відповідно до різних ступенів гомології з вакцинним штамом (за даними [11]).

На основі таких даних було побудовано марківську модель динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів, а матриця ймовірностей переходів такої моделі (табл.) була визначена за допомогою функції Аналізу рішень в Microsoft Excel, за умови, що побудовані на основі математичної моделі криві розподілів молекулярно-генетичного спектра ротавірусів (рис. 3) будуть якнайкраще відповідати спостережним (рис. 2).

Рис. 2. Динаміка розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві (за даними [11])

Таблиця

Матриця переходів моделі динаміки генетичного спектра ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму (м. Київ)

	Частка збудників із гомологією за обома G- та P-генотипами	Частка збудників із гомологією за G-генотипом	Частка збудників із гомологією за P-генотипом	Частка збудників із відсутньою гомологією за обома G- та P-генотипами
Частка збудників із гомологією за обома G- та P-генотипами	0,378617	0,155105	0,05272555	0,119266
Частка збудників із гомологією за G-генотипом	0,375628	0,230379	0,03159175	0,240693
Частка збудників із гомологією за P-генотипом	0,115635	0,610436	0,9156827	0,477145
Частка збудників із відсутньою гомологією за обома G- та P-генотипами	0,130121	0,00408	0	0,162895

Рис. 3. Динаміка розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві (за побудованою моделлю)

Результати аналізу на основі побудованих кривих розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві та з використанням формули 1 показали, що незважаючи на спостережну динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ, очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини буде сталою зі значенням 0,835 або 83,5% проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari > 11 балів (рис. 4).

Рис. 4. Очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини (за даними молекулярно-епідеміологічних досліджень по м. Києву)

Результати аналізу виявилися зіставними ефективності ротавірусної вакцини для м. Києва, яка була визначена в попередніх дослідженнях – 0,841 проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari > 11 балів [14].

В и с н о в к и

1. Запропоновано математичну модель для прогнозування динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів з огляду на гомологію генотипів збудників РВІ по відношенню до вакцинного штаму.
2. За літературними даними молекулярно-епідеміологічних досліджень ротавірусів в м. Києві визначено параметри запропонованої математичної моделі, а на її основі – динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ.
3. З використанням математичного моделювання визначено очікувану генотип-специфічну ефективність ротавірусної вакцини на прикладі м. Києва.

Список використаної літератури

1. Покровский В. И., Брико Н. И. Инфекционные болезни в эпоху глобализации // Вестник РАМН. – 2010. – № 11. – С. 6–11.
2. Сергеев В. И. Острые кишечные инфекции. Проявления эпидемического процесса // Врач. – 2013. – № 9. – С. 18–20.
3. Шилов Г. Ю., Смирнова Е. А. Анализ заболеваемости острыми кишечными инфекциями в Российской Федерации, США и странах Евросоюза // Пищевая промышленность. – 2013. – № 10. – С. 50–54.
4. Лаврёнова Э. С., Подколзин А. Т., Коновалова Т. А. и др. Оценка роли условно-патогенной флоры в развитии острых диарейных заболеваний // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 53–55.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – V. 388. – P. 1459–1544.
6. Lanata C. F. et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review // PloS one. – 2013. – V. 8, N. 9. – P. e72788.
7. Cortese M. M., Dahl R. M., Curns A. T., Parashar U. D. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine // J. Infect. Dis. – 2015. – V. 211 (4). – P. 558–562.
8. Cherian T., Wang S., Mantel C. Rotavirus vaccines in developing countries: the potential impact, implementation challenges, and remaining questions // Vaccine. – 2012. – V. 30 (Suppl. 1). – P. A3–A6.
9. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – V. 18 (Suppl. 5). – P. 57–63.
10. Steele A. D., Neuzil K. M., Cunliffe N. A. et al. Human rotavirus vaccine Rotarix provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial // BMC Infect. Dis. – 2012. – V. 12. – P. 213.
11. Чернишова Л. І., Тесленко М. Ю., Радіонова Н. М. та ін. Лонгітудинальне спостереження за ротавірусною інфекцією у дітей віком до 5 років, яких госпіталізували в два центри України в 2006–2015 роках // Здоров'я ребенка. – 2016. – № 7. – С. 117–123.
12. Moses M. W. et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model // Sci. reports. – 2016. – V. 6. – P. 30781.
13. Ruiz-Palacios G. M., Perez-Schael I., Velazquez F. R. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis // New Engl. J. Med. – 2006. – V. 354 (1). – P. 11–22.
14. Дзюблик І. В., Соловійов С. О. Нові підходи до прогнозування генотипспецифічної ефективності вакцини Ротарікс для профілактики ротавірусної інфекції в Україні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 3. – С. 80–83.

References

1. Pokrovskij V. I., Briko N. I. Infekcionnye bolezni v jepohu globalizacii // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. – 2010 – № 11. – S. 6–11.
2. Sergevnin, V. I. Ostrye kishechnye infekcii. Projavlenie jepidemicheskogo processa // Vrach. – 2013 – № 9. – S. 18–20.
3. Shilov G. Ju., Smirnova E. A. Analiz zaboлеваemosti ostrymi kishechnymi infekcijami v Rossijskoj Federacii, SSHA i stranah Evrosojuza // Pishhevaja promyshlennost'. – 2013. – № 10. – S. 50–54.
4. Lavrjonova Je. S., Podkolzin A. T., Konovalova T. A., Bochkov I. A. Ocenka roli uslovno-patogennoj flory v razvitii ostryh diarejnyh zabolevanij // Infekcionnye bolezni. – 2012. – T. 10, № 3. – S. 53–55.
5. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. – 2016. – V. 388. – P. 1459–1544.
6. Lanata C. F. et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children < 5 years of age: a systematic review // PloS one. – 2013. – V. 8, N. 9. – P. e72788.
7. Cortese M. M., Dahl R. M., Curns A. T., Parashar U. D. Protection against gastroenteritis in US households with children who received rotavirus vaccine // J. Infect. Dis. – 2015. – V. 211 (4). – P. 558–562.
8. Cherian T., Wang S., Mantel C. Rotavirus vaccines in developing countries: the potential impact, implementation challenges, and remaining questions // Vaccine. – 2012. – V. 30 (Suppl. 1). – P. A3–A6.
9. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review // Clin. Microbiol. Infect. – 2012. – V. 18 (Suppl. 5). – P. 57–63.
10. Steele A. D., Neuzil K. M., Cunliffe N. A. et al. Human rotavirus vaccine Rotarix provides protection against diverse circulating rotavirus strains in African infants: a randomized controlled trial // BMC Infect. Dis. – 2012. – V. 12. – P. 213.
11. Chernyshova L. I., Teslenko M. Yu., Radionova N. M. ta in. Lonhitudynal'ne sposterezheniya za rotavirusnoyu infektsiyeyu u ditey vikom do 5 rokiv, yakyykh hospitalizували v dva tsentry Ukrainy v 2006–2015 rokakh // Zdorov'e rebenka. – 2016. – № 7. – S. 117–123.
12. Moses M. W. et al. Serial testing for latent tuberculosis using QuantiFERON-TB Gold In-Tube: A Markov model // Sci. reports. – 2016. – V. 6. – P. 30781.
13. Ruiz-Palacios G. M., Perez-Schael I., Velazquez F. R. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis // New Engl. J. Med. – 2006. – V. 354 (1). – P. 11–22.
14. Dzyublyk I. V., Solovyov S. O. Novi pidkhody do prohnozuvannya henotypsetsyfichnoyi efektyvnosti vaktsyny ROTARIKS dlya profilaktyky rotavirusnoyi infektsiyi v Ukraini // Pediatriya, akusherstvo ta hinekolohiya. – 2011. – T. 73, № 3. – S. 80–83.

Надійшла до редакції 2 грудня 2018 р.

Прийнято до друку 10 грудня 2018 р.

С. О. Соловійов (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), І. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

БІОІНФОРМАЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ РОТАВІРУСНИХ ВАКЦИН

Ключові слова: ротавірусна інфекція, генотип, вакцина, біоінформатика

А Н О Т А Ц І Я

Низка досліджень свідчить, що саме віруси спричиняють від 25 до 60% випадків гострих кишкових інфекцій (ГКІ), серед яких ротавірусам належить провідна роль в структурі дитячих ГКІ вірусної етіології. Відповідно до рекомендацій ВООЗ вакцинація проти ротавірусної інфекції (РВІ) має бути включена до національної програми імунізації. У зв'язку з різноманіттям циркулюючих генотипів ротавірусів актуальним залишається питання ефективності вакцинопрофілактики РВІ з огляду на динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ в часі.

Мета дослідження – моделювання динаміки молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ та проведення біоінформаційного аналізу ефективності ротавірусної вакцини.

Об'єктом аналізу стали результати молекулярно-епідеміологічних досліджень РВІ в м. Києві, проведених з 2007 по 2015 рр. Моделювання динаміки молекулярно-генетичного спектра проводили за допомогою марківської моделі, яка передбачала заміщення з часом часток молекулярно-генетичного спектра ротавірусів іншими відповідно до гомології з вакцинним штамом: гомологія за обома G- та P-генотипами, гомологія за G-генотипом, гомологія за P-генотипом, відсутня гомологія за обома G- та P-генотипами. Метод розрахунку ефективності ротавірусної вакцини ґрунтувався на даних клінічних спостережень ефективності вакцини, де було показано різний ступінь її ефективності проти важкого гастроентериту, спричиненого ротавірусами з різними генотипами. Частки кожної групи в загальній циркуляції генотипів приймалися як ваги ступеню гомології стосовно вакцинного штаму, а ефективність вакцини проти штамів певної групи гомології була отримана з даних клінічних спостережень.

Результати аналізу на основі побудованих кривих розподілу молекулярно-генетичного спектра ротавірусів по відношенню до вакцинного штаму у м. Києві свідчать, що незважаючи на спостережну динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ, очікувана генотип-специфічна ефективність ротавірусної вакцини буде сталою зі значенням 0,835 або 83,5% проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari > 11 балів.

Запропоновано математичну модель для прогнозування динаміки молекулярно-генетичного спектра ротавірусів з огляду на гомологію генотипів збудників РВІ по відношенню до вакцинного штаму. За даними молекулярно-епідеміологічних досліджень ротавірусів в м. Києві визначено параметри запропонованої математичної моделі, а на її основі – динаміку молекулярно-генетичного спектра збудників РВІ. З використанням математичного моделювання визначено очікувану генотип-специфічну ефективність ротавірусної вакцини на прикладі м. Києва.

С. О. Соловьев (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), И. В. Дзюблик (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), В. В. Трохимчук (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

*Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев*

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РОТАВИРУСНЫХ ВАКЦИН

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, генотип, вакцина, биоинформатика

АННОТАЦИЯ

Ряд исследований показал, что именно вирусы вызывают от 25 до 60% случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), среди которых ротавирусам принадлежит ведущая роль в структуре детских ОКИ вирусной этиологии. Согласно рекомендациям ВОЗ вакцинация против ротавирусной инфекции (РВИ) должна быть включена в национальные программы иммунизации. В связи с многообразием циркулирующих генотипов ротавирусов актуальным остается вопрос эффективности вакцинопрофилактики РВИ учитывая динамику молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ во времени.

Цель исследований – моделирование динамики молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ и проведение биоинформационного анализа эффективности ротавирусной вакцины.

Объектом анализа стали результаты молекулярно-эпидемиологических исследований РВИ в г. Киеве, проведенных с 2007 по 2015 годы. Моделирование динамики генотипического спектра проводили с помощью марковской модели, которая предусматривала замещение со временем частей молекулярно-генетического спектра ротавирусов другими согласно гомологии с вакцинным штаммом: гомология по обоим G- и P-генотипам, гомология по G-генотипу, гомология по P-генотипу, отсутствует гомология по обоим G- и P-генотипам. Метод расчета эффективности ротавирусной вакцины основан на данных клинических наблюдений эффективности вакцины, где было показано разную степень ее эффективности против тяжелого гастроэнтерита, вызванного ротавирусами с разными генотипами. Доли каждой группы в общей циркуляции генотипов принимались как вес степени гомологии относительно вакцинного штамма, а эффективность вакцины против штаммов определенной группы гомологии была получена из данных клинических наблюдений.

Результаты анализа на основе построенных кривых распределения молекулярно-генетического спектра ротавирусов по отношению к вакцинному штамму в г. Киеве показали, что, несмотря на наблюдаемую динамику молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ, ожидаемая генотип-специфическая эффективность ротавирусной вакцины будет постоянной со значением 0,835 или 83,5% против ротавирусного гастроэнтерита с тяжестью по шкале Vesikari > 11 баллов.

Предложена математическая модель для прогнозирования динамики молекулярно-генетического спектра ротавирусов с учетом гомологии генотипов возбудителей РВИ по отношению к вакцинному штамму. По данным молекулярно-эпидемиологических исследований ротавирусов в г. Киеве определены параметры предложенной математической модели и динамика молекулярно-генетического спектра возбудителей РВИ. С использованием математического моделирования определена ожидаемая генотип-специфическая эффективность ротавирусной вакцины на примере г. Киева.

S. O. Soloviov (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), I. V. Dziublyk (<https://orcid.org/0000-0003-4320-8250>), V. V. Trokhymchuk (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

BIOINFORMATION ANALYSIS OF ROTAVIRUS VACCINE EFFICIENCY

Key words: rotavirus infection, genotype, vaccine, bioinformatics

A B S T R A C T

A couple of studies have shown that viruses cause from 25 to 60% of acute intestinal infections (AII) cases, among which rotaviruses play a leading role in the structure of children's AII of viral etiology. According to the WHO recommendations, vaccination against rotavirus infection should be included into national immunization programs. Due to a wide diversity of circulating rotavirus genotypes, the issue of RVI vaccine efficiency, taking into account the dynamics of the molecular-genetic spectrum of RVI pathogens over time, remains relevant.

The aim of the work – modeling the dynamics of the molecular genetic spectrum of RVI pathogens and bioinformation analysis of rotavirus vaccine efficiency.

The object of the analysis was the results of molecular and epidemiological studies of RVI in Kyiv, conducted from 2007 to 2015. The dynamics of the genotypic spectrum was modeled using a Markov model, which involved replacing shares of the molecular genetic spectrum of rotaviruses with others ones according to homology with the vaccine strain: homology in both G and P genotypes, homology in G genotype or P genotype, no homology in both G and P genotypes. The method of rotavirus vaccine efficiency evaluation is based on data from clinical observations of vaccine efficiency, where different degrees of its efficiency against severe gastroenteritis caused by rotaviruses with different genotypes were shown. The shares of each genotype group in the general circulation of genotypes were taken as weights of the degree of homology relative to the vaccine strain, and the effectiveness of the vaccine against the strains of a specific homology group was obtained from clinical observations.

The results of the analysis based on the constructed distribution curves of the molecular genetic spectrum of rotaviruses due to rotavirus vaccine strain homology in Kiev showed that, despite the observed dynamics of the molecular genetic spectrum of RVI pathogens, the expected genotype-specific efficiency of rotavirus vaccine would be constant with a value of 0.835 or 83.5% against rotavirus gastroenteritis with a Vesikari severity of > 11 points.

It was proposed mathematical model for prediction of molecular genetic spectrum of rotaviruses dynamics, taking into account the homology of the genotypes of RVI pathogens with respect to the vaccine strain. According to the literature data of molecular and epidemiological studies of rotaviruses in Kyiv, the parameters of the proposed mathematical model and the dynamics of the molecular genetic spectrum of RVI pathogens were determined. Using mathematical modeling, the expected genotype-specific efficiency of the rotavirus vaccine was determined based on Kyiv regional retrospective molecular and epidemiological data.

Електронна адреса для листування з авторами: soloviov.ntape@gmail.com (Соловійов С. О.)