



TỔNG QUAN: BỆNH ROTAVIRUS – BỆNH LÂY CHUNG Ở ĐỘNG VẬT VÀ NGƯỜI

Phạm Hồng Sơn*, Nguyễn Văn Chèo

Trường Đại học Nông Lâm, Đại học Huế, 102 Phùng Hưng, Huế, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Sơn <phongson@hueuni.edu.vn>

(Ngày nhận bài: 22-3-2022; Ngày chấp nhận đăng: 4-5-2022)

Tóm tắt. Chúng tôi tổng quan một số lượng đáng kể các công trình nghiên cứu đã công bố trên các xuất bản phẩm quốc tế liên quan một số khía cạnh của cảm nhiễm rotavirus (RV) ở bò, lợn, chó, mèo, dê và gà (là những loài động vật nuôi phổ biến ở Việt Nam) cũng như ở người để trả lời câu hỏi liệu bệnh này có phải là một bệnh lây chung ở động vật và người hay không. Cấu trúc virus, quá trình tái sản, cơ chế sinh bệnh và cảm ứng miễn dịch, biểu hiện bệnh và dịch tễ học phân tử của bệnh đã được trình bày, giúp hiểu sâu về sự đề kháng, cơ chế lây truyền và phát sinh chủng loại mới của virus. Virus dạng khối không có áo ngoài với bộ gene gồm 11 đoạn RNA hai sợi riêng rẽ có thể lây truyền giữa các loài có xương sống hoặc nguyên dạng virion hoặc thông qua sự đóng góp vật chất di truyền cho việc tái sắp xếp bộ gene, tức tổ hợp các đoạn gene riêng rẽ của các chủng thuộc các dạng khác nhau, tạo nên các bộ gene mới mã hoá những protein gai trên bề mặt virus thích ứng hơn với thụ thể tế bào của các loài động vật chủ khác nhau.

Từ khoá: bệnh lây chung, rotavirus, tái sắp xếp gene

Review: Rotavirus disease – A zoonosis

Pham Hong Son*, Nguyen Van Chao

University of Agriculture and Forestry, Hue University, 102 Phung Hung St., Hue, Vietnam

* Correspondence to Pham Hong Son <phongson@hueuni.edu.vn>

(Submitted: March 22, 2022; Accepted: May 4, 2022)

Abstract. A review of a significant number of works published on international media relating to some aspects of rotavirus (RV) infections in domesticated cattle, pigs, dogs, cats, goats and chickens (the species reared most commonly in Vietnam), as well as in humans, is presented to answer the question if the disease is zoonotic. The structure, replication processes, pathogenesis and immunity induction of the virus, the signs of the illness, and molecular epidemiology of the infection are demonstrated, helping to understand the resistance, transmission mechanism, and phylogenetic generation of the virus. This non-enveloped icosahedral virus possessing a genome consisting of 11 discrete double-stranded RNA fragments can transmit from one species of vertebrates to another, either in the original form of virions or through genetic

material contribution in genome reassortment, e.g., the combination of discrete gene fragments of different type RV strains, forming new genome coding viral surface proteins adapting better to cell receptors of different host animal species.

Keywords: genome reassortment, rotavirus, zoonosis

1 Đặt vấn đề

Tiêu chảy ở động vật non là vấn đề thường gặp và gây thiệt hại lớn đối với chăn nuôi, đặc biệt chăn nuôi tập trung. Trong đó, rotavirus (RV) là một trong những nhân tố gây ra bệnh tiêu chảy ở nhiều loài động vật nuôi và động vật hoang dã ở lứa tuổi nhỏ trên khắp thế giới [18]. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học cảm nhiễm virus này đã được thực hiện ở nhiều loài động vật ở nhiều nước trên thế giới từ khá lâu. Chẳng hạn, riêng ở bê (bò con), tỷ lệ lưu hành bệnh ở Vương quốc Anh được công bố năm 1976 là 66–67% (bằng phương pháp phân lập virus) [251], ở Mỹ năm 1979 là 98,1% (phương pháp SNT: xét nghiệm trung hòa virus) [216], năm 1995 là 44% (RT-PCR: khuếch đại acid nucleic) [52]; ở Hà Lan năm 1980 là 46% (ELISA: miễn dịch enzyme) [61]; ở Bulgaria năm 1983 là 42% (ELISA) [131]; ở Australia năm 1985 là 49% (PAGE: điện di trong keo polyacrylamide) [240] và năm 1992 là 48,7% (ELISA) [116]; ở Ý năm 1988 là 90% (SNT) [41] và 2005 là 16,8% (ELISA) [195]; ở Bangladesh năm 1991 là 7% (PAGE) [219]; ở Srilanka năm 1995 là 68,5% (ELISA) [229]; ở Canada năm 1995 là 26,4% (ELISA) [118]; ở Ấn Độ năm 1996 là 46,2% (ELISA, PAGE) [49]; ở Venezuela năm 1997 là 11,7% (ELISA) [55]; ở Nhật Bản năm 1998 là 16,7% (RT-PCR) [87]; ở Thụy Điển năm 1998 là 43,8% (ELISA, PAGE) [62]; ở Brazil năm 1998 là 17% (ELISA) [17] và năm 2006 là 19,4% (ELISA) [6]; ở Pháp năm 1999 là 45,1% (ELISA) [244]; ở Thụy Sĩ năm 2005 là 46% (ELISA) [144]; ở Ireland năm 2006 là 91% (ELISA) [204] và ở Argentina năm 2006 là 62,5% (RT-PCR) [90], v.v. Nhìn chung, tỷ lệ lưu hành cao của bệnh RV ở bê nuôi ở nhiều khu vực trên thế giới đã được điều tra. Ngoài ra, tiêu chảy do RV là một bệnh cảm nhiễm gây viêm ruột và rối loạn tiêu hoá ở động vật non của nhiều loài gia súc khác và gia cầm [68, 108, 146, 159, 206, 248] với những đặc điểm cảm nhiễm, tác động đến đường ruột và bệnh lý tương tự như ở bò, dù có sự khác biệt serotype (dạng huyết thanh học) giữa RV thuộc các nhóm kiểu gene (genogroup) khác nhau. Tuy nhiên, theo sự hiểu biết của chúng tôi, ở Việt Nam, các công bố nghiên cứu về bệnh RV còn ít, mặc dù một số chủng RV đã được phân lập từ các mẫu phân trẻ em tiêu chảy nhập bệnh viện đã được giải trình tự gene và xác định các thuộc tính khác (genotype G và tổ hợp G-P) ở ngoài nước [213, 241]. Còn với nghiên cứu RV ở động vật nuôi tại Việt Nam, chỉ một đơn vị nghiên cứu lâm sàng của một đại học nước ngoài tại Thành phố Hồ Chí Minh đã thực hiện với các mẫu thu thập được từ một số tỉnh vùng sông Mekong [193]. Vaccine phòng bệnh tiêu chảy ở người do RV tại chỗ, vaccine Rotavin-M1, đã được một công ty trong nước sản xuất [36] và được cấp phép sử dụng, bên cạnh một số vaccine nhập khẩu (Rotarix, RotaTeq). Đối

với ngành thú y, tư liệu dễ tiếp cận cho người học và các nhà quản lý tham khảo liên quan đến lĩnh vực này còn rất thiếu. Vì vậy, trên cơ sở các nguồn tư liệu từ Proquest, PubMed, các nguồn tạp chí mở và nhiều nguồn khác của nước ngoài, chúng tôi biên soạn bài tổng quan này nhằm giới thiệu về những thuộc tính cơ bản của RV liên quan đến nguồn gốc của tính đa dạng và khả năng gây bệnh lây nhiễm chung của loại virus này ở người và động vật.

2 Mầm bệnh và biểu hiện bệnh ở cá thể và quần thể

2.1 Rotavirus mầm bệnh: lịch sử phát hiện, tên gọi, cấu tạo và vấn đề phân loại

Năm 1943, từ dịch phân trẻ em tiêu chảy, Jacob Light và Horace Hodes đã chứng tỏ có một nhân tố qua lọc cũng gây tiêu chảy ở bò [141]. Về sau, vào năm 1976, trong các mẫu bảo quản bệnh phẩm đã phát hiện “rotavirus” [164]. Ở một trường hợp khác, năm 1973, Ruth Bishop và cs. đã mô tả các virus liên quan tìm thấy ở trẻ em bị viêm dạ dày ruột [28]. Trong năm 1974, Thomas Henry Flewett đề xuất tên “Rotavirus” do quan sát dưới kính hiển vi điện tử thấy dạng của hạt virus giống một bánh xe (“rota” tiếng Latin nghĩa là “bánh xe”) [84, 85]. Tên này sau đó được Ủy ban quốc tế về phân loại virus công nhận chính thức vào năm 1978 và xếp trong họ *Reoviridae* [154]. Từ phân bê sơ sinh, căn bệnh tiêu chảy được xác định lần đầu tiên là do một “virus tương tự reovirus” (reo-like virus) vào năm 1969 ở Mỹ [162]. Việc nuôi được virus từ phân bê sơ sinh tiêu chảy được công bố vào năm 1971 [160]. Trong khoảng thời gian đó, một virus tương tự ở chuột nhắt được nuôi thành công trong tế bào biểu mô ruột [209] và virus đó vào năm 1976 đã được nhận thấy có liên quan đến bệnh tiêu chảy ở một số loài động vật [251]. Tất cả những virus này đều gây viêm dạ dày và ruột cấp tính và được coi là một mầm bệnh tác động đến người và động vật khác trên thế giới [71]. Các dạng huyết thanh học (serotype) của RV được xác định lần đầu tiên vào năm 1980 [19]; trong năm sau đó, nhờ thêm trypsin vào môi trường nuôi, RV từ người được nuôi cấy thành công đầu tiên trong lứa cấy tế bào có nguồn gốc từ thận khỉ [19]. Sự phát triển của các chủng RV trong môi trường tế bào đã thúc đẩy việc nghiên cứu và đến giữa những năm 1980 vaccine đầu tiên, Rotarix, được đánh giá [249].

Rotavirus không có áo ngoài (non-enveloped virus) với bộ gene (genome) gồm 11 đoạn RNA hai sợi (16–21 kbp). Chúng được ba lớp protein bảo vệ tốt, gồm lớp protein trong cùng tương tác trực tiếp với các đoạn RNA của bộ gene và được bao bọc từ bên ngoài bởi một lớp vỏ trong và một lớp vỏ ngoài cùng nhau tạo thành vỏ capsid 20 mặt tam giác cấu tạo từ 32 capsomer (đơn vị hình thái vỏ capsid) và có đường kính 65–70 nm [175] hoặc đến 76,5 nm [192, 197]. Mỗi một đoạn RNA của bộ gene là một gene, được đánh số từ 1 đến 11 theo kích thước giảm dần. Trừ gene 11 mã hoá hai protein (NSP5 và NSP6), các gene còn lại đều mã hoá một protein [77].

Trong cấu trúc virion, có sáu protein virus (VP – viral protein), hay protein cấu trúc virus, được gọi tên là VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 và VP7. Ngoài các VP được mã hoá bởi bộ gene RV, còn có sáu protein phi cấu trúc (NSP – non-structural protein) là các protein được sản xuất và có mặt chỉ trong tế bào bị nhiễm và được ký hiệu là NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 và NSP6 [133]. Ít nhất 6 trong số 12 protein này gắn với RNA [185]. VP1 phân bố trong lõi của hạt virus và là một enzyme trùng hợp RNA phụ thuộc RNA [243]. Trong mỗi tế bào bị nhiễm, enzyme này xúc tác tổng hợp các phiên bản mRNA chuẩn bị cho việc tổng hợp các protein virus và các phiên bản của các đoạn RNA của bộ gene cho các hạt virus mới [239]. VP2 gắn kết với các đoạn RNA bộ gene tạo nên lõi của virion [234]. VP3 là một phần của lõi trong hạt virus và là một enzyme, guanylyl transferase, xúc tác sự hình thành của mũ 5' trong việc cải biến sau phiên mã của mRNA [9]. Mũ này làm ổn định mRNA virus bằng cách bảo vệ nó khỏi các enzyme nuclease phân huỷ acid nucleic [58]. VP4 nhô lên từ lớp VP6 vỏ capsid trong, xuyên qua lớp VP7 ở trên bề mặt của hạt virus thành một gai, có tác dụng chuyển hoá bó actin của rìa bàn chải biểu mô thành các hạt actin [92], là cấu trúc chuyên biệt gắn lên các phân tử trên bề mặt tế bào chủ gọi là các thụ thể (receptor) và điều khiển sự xâm nhập của virus vào trong tế bào [11]. Để trở nên gây nhiễm, VP4 virus phải được biến đổi bởi enzyme phân giải protein thường gặp trong đường ruột, trypsin, thành VP5 (cũng ký hiệu là VP5* [96]) và VP8 (cũng là VP8* [208]) [122]. VP4 quyết định độc tính của virus và xác định dạng P (P-type) huyết thanh học của virus này [112]. Các dạng huyết thanh học (serotype – xác định bằng trắc nghiệm trung hòa) và các dạng di truyền học (genotype – xác định bằng phương pháp phân tích trình tự amino acid của protein diễn dịch từ trình tự nucleotide gene) đối với gene P được ký hiệu khác nhau; cho nên, các serotype P được ký hiệu là P kèm theo sau là chữ số có thể kèm thêm chữ cái Latin, còn genotype P được ký hiệu là P kèm theo sau là con số trong ngoặc vuông [213]. Với những quy ước ta đó có thể gặp, ví dụ, các ký hiệu serotype như P1A và P1B, hoặc genotype như P[1] và P[8], hoặc dạng phối hợp serotype và genotype P1A[8], P1B[4], v.v. Đến năm 2005, từ người đã có chín dạng huyết thanh học P của rotavirus được phát hiện, gồm P1, P2A, P3, P4, P5A, P7, P8, P11 và P12 trong số 14 serotype được mô tả, trong khi cũng từ người có 10 dạng di truyền học P của virus này được phát hiện, gồm P[3], P[4], P[5], P[6], P[8], P[9], P[10], P[11], P[14] và P[19] trong số 23 genotype được mô tả [213].

VP6, quy định kích thước của vỏ capsid trong, là protein có tính kháng nguyên mạnh và được sử dụng để xác định “loài” rotavirus [29]. Để xác nhận cảm nhiễm rotavirus A, VP6 được sử dụng trong các xét nghiệm [20]. VP7 là một glycoprotein tạo nên bề mặt ngoài của virion, có chức năng đề kháng, xác định type kháng nguyên G (G-type) của RV và, cũng như VP4, kích thích miễn dịch chống cảm nhiễm [192]. Trái ngược với type P, các chữ số ký hiệu type G huyết thanh học (serotype G) và di truyền học (genotype G) là tương đồng [213].

NSP1, sản phẩm của gene 5, là protein phi cấu trúc gắn RNA [115]. NSP1 ngăn chặn miễn dịch bẩm sinh bảo vệ tế bào chống cảm nhiễm virus thông qua kích hoạt proteosome phân huỷ

các thành phần dẫn truyền tín hiệu thiết yếu đối với việc kích thích sản xuất interferon trong mỗi tế bào bị nhiễm cũng như việc đáp ứng với interferon do các tế bào tiết ra. Các mục tiêu của sự phân huỷ bao gồm một số các yếu tố phiên mã, yếu tố điều hòa interferon (IRF) cần thiết cho việc phiên mã gene interferon [12]. NSP2 là một protein gắn RNA (RNA-binding protein) tích lũy trong các thể bao hàm, hay xưởng virus (viroplasm), và cần thiết đối với sự tái sản bộ gene [126, 234]. NSP3 gắn với mRNA virus trong các tế bào bị nhiễm và ngăn chặn việc tổng hợp protein tế bào chủ [196]. NSP3 bất hoạt hai yếu tố khởi đầu dịch mã thiết yếu cho sự tổng hợp các protein từ mRNA ký chủ. Khi đó, NSP3 đẩy protein gắn poly-A (PABP – poly(A)-binding protein) ra khỏi yếu tố khởi đầu dịch mã eIF4F, tức yếu tố khởi đầu 4F của sinh vật nhân thực (eukaryotic initiation factor 4F), làm thiếu PABP nên việc dịch mã của các mRNA có đuôi 3'-polyA đặc trưng của tế bào chủ trở nên không hiệu quả; đồng thời, NSP3 cũng hoạt hoá phosphoryl hoá mà làm bất hoạt eIF2 [97]. Việc dịch mã mRNA của RV không có đuôi 3'-poly(A) nên không bị ảnh hưởng khi thiếu các yếu tố trên [143]. NSP4 là một enterotoxin (độc tố ruột) của virus gây cảm ứng tiêu chảy và là enterotoxin virus đầu tiên đã được phát hiện [120]. NSP5 được mã hoá bởi phân đoạn 11 của bộ gene của RVA và tích lũy trong viroplasm trong các tế bào cảm nhiễm virus [2]. NSP6 là một protein gắn nucleic acid [198] và được mã hoá bởi gene 11 từ một khung đọc mở đảo pha [167].

Rotavirus tồn tại ổn định ở nhiệt độ thấp, độ ẩm tương đối cao và ở pH 3–9 suy giảm tính gây nhiễm ở nhiệt độ cao [175, 226]. Chúng tồn tại lâu trong phân và là nguồn cảm nhiễm đối với các quần thể thụ cảm [49, 226]. Chúng không bị ether, chloroform, các chất tiêu độc amoni bậc bốn và natri hypochlorite làm bất hoạt [226]. Tuy nhiên, ethanol, phenol, formalin và lysol là những chất tiêu độc phù hợp: formaldehyde 3,7% (dung dịch formalin 1:10), hexachlorophene 0,25% và dịch pha loãng năm lần từ chloramine T 67% (tức chloramine T 13,4%) có thể huỷ diệt RV [226, 233].

Đối với cơ thể động vật, các protein VP4 và VP7 kích thích hệ miễn dịch sản sinh các kháng thể trung hòa độc lập với nhau. VP6 là một kháng nguyên đặc hiệu nhóm chung cho tất cả RV [190], còn NSP4 có chức năng độc tố ruột của virus và là yếu tố độc lực làm tăng nồng độ Ca^{2+} và gây rối loạn sự hằng định nội môi tế bào của vật chủ [66, 76, 175]. Phân bố trên bề mặt của các hạt virus thành thực, VP4 kích hoạt sản sinh các kháng thể trung hòa, dẫn đến miễn dịch bảo hộ [78]. Khi bị protease phân giải (proteolysis), VP4 phân thành hai mảnh, gồm VP5 (vị trí amino acid 1-231) và VP8 (vị trí amino acid 248-776); cấu trúc không gian của gai trở nên ổn định. VP8 hình thành đầu của gai VP4, tương tác với các thụ thể trên các tế bào chủ làm virion gắn vào bề mặt tế bào mà kích hoạt cảm nhiễm [78]. Tình trạng phân tiết nhóm máu (blood group secretor status) ở người có sự liên quan với tính thụ cảm của vật chủ đối với virus này. Nhóm người không phân tiết (non-secretors) đề kháng hơn với cảm nhiễm type P[4] và P[8], cho thấy các kháng nguyên nhóm máu là các thụ thể đối với gai VP4 [241]. VP5 có thể khởi đầu sự xuyên màng tế

bào và môi giới miễn dịch bảo hộ dị dạng [177, 207], tức miễn dịch chống lại RV thuộc chủng khác. Các epitope trung hòa của VP8 chụm lại trong bốn vùng, từ 8-1 đến 8-4 [69], còn các epitope của VP5 đã được xác định trong năm vùng, từ 5-1 đến 5-5 [70]. Những thay đổi trong các epitope này có thể dẫn đến những thay đổi trong tính kháng nguyên của các protein VP4, có thể giúp virus lẩn tránh sự nhận diện của các kháng thể trung hòa và giảm hiệu quả của các vaccine được sử dụng [70]. Cũng phân bố trên bề mặt virion tương tự VP4, tuy không được coi là có dạng mấu gai, VP7 cũng gây cảm ứng cơ thể tạo kháng thể trung hòa [10]. Dựa trên tính đặc hiệu kháng nguyên của các chủng RV, người ta xếp chúng thành các nhóm (group), phân nhóm (sub-group) và nhóm huyết thanh học (serogroup). Các type (dạng) huyết thanh học RV quy định bởi protein VP7 vỏ capsid ngoài được ký hiệu là “G” vì là một glycoprotein, còn bởi protein VP4 vỏ capsid ngoài được ký hiệu là “P” vì nhạy cảm với protease [66, 188, 226]. Một hệ thống xếp lớp gồm hai thành phần được sử dụng đối với RV dựa trên hai protein bề mặt quan trọng này đối với đáp ứng miễn dịch. Nhiều tổ hợp G-P khác nhau đã được tìm thấy. Trên cơ sở này, RV tác động đến các động vật nuôi ban đầu đã được công bố là thuộc về 16 type G và 27 type P [66, 101, 129, 149, 202, 226], nhưng số lượng này ngày càng gia tăng. Nhiều chủng có tính đặc hiệu dạng G và dạng P mới trong số RV nhóm A chưa bao giờ được công bố [88]. Đến cuối năm 2021, ít nhất 36 genotype G và 51 genotype P đã được xác định ở RV nhóm A có nguồn gốc từ động vật và người (<https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>) và theo số liệu ở thời điểm trước khi đưa vaccine phòng bệnh RV vào sử dụng ở người vào năm 2012 thì có khoảng 70 tổ hợp G-P được phát hiện ở RV người [12]. Tuy nhiên, trong các trường hợp cảm nhiễm ở người, chỉ một số ít tổ hợp type G-P chiếm ưu thế, gồm G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] và G12P[8] [230]. Sự lưu hành của các type G và P có sự khác biệt giữa các nước và trong các nước và qua các năm [21].

Tính đặc hiệu nhóm và phân nhóm, được quy định bởi protein VP6, là yếu tố ban đầu giúp phân biệt RV thành bảy nhóm (từ A đến G) và thành hai phân nhóm (I và II) [66, 226]. Về sau, trên cơ sở trình tự amino acid diễn dịch từ trình tự nucleotide đầy đủ của gene mã hoá protein VP6, RV được Ủy ban Quốc tế về Phân loại Virus (International Committee on Taxonomy of Viruses) hay ICTV (<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>) xếp lớp thành chín nhóm (RVA đến RVD và từ RVF đến RVJ) khác biệt nhau ở các trình tự bảo toàn cuối đầu 5' và 3' (không thấy liệt kê nhóm E trong bảng của ICTV: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsrna-viruses/w/reoviridae/1687/genus-rotavirus). Chúng cũng được gọi là chín “loài” (species) RV, ký hiệu là A, B, C, D, F, G, H, I và J [230], trong đó nhóm I, tức loài RVI, chẳng hạn, được phát hiện vào năm 2015 dựa trên kết quả giải trình tự gene với kỹ thuật giải trình nucleotide thế hệ mới (next-generation sequencing), tức giải trình tự nhiều gene đồng thời trong dịch lỏng chứa hỗn hợp các primer gắn trên các hạt nhỏ. Đã có ý kiến cho rằng người bị cảm nhiễm nguyên phát bởi loài RVA và bệnh ở các động vật khác do các loài từ A đến I gây

ra [133]. Tuy nhiên, cũng có những ý kiến khác cho rằng RV nhóm A (RVA) bao gồm các mầm bệnh quan trọng ở người, bò và các động vật khác; RV nhóm B (RVB) hiếm khi tác động đến bê, cừu non, lợn con và người; RV nhóm C (RVC) có thể tác động đến lợn và đôi khi đến người; nhóm D, F và G có thể tác động đến gia cầm, còn nhóm E (tuy không được coi là một “loài” bởi ICTV như được nêu ở trên đây) có thể tác động đến lợn [226, 245]. Tuy vậy, RVA là nguyên nhân chủ yếu của cảm nhiễm RV ở động vật nuôi, mặc dù cũng có RV không điển hình (thuộc về các nhóm khác) đã được phân lập trong một số trường hợp [93, 225, 226]. Trong số đó, riêng RVA đã được nghiên cứu nhiều và một hệ thống phân loại khác (bổ sung với hệ thống G-P) dựa trên trình tự nucleotide đầy đủ toàn bộ các đoạn của bộ gene đã được sử dụng để xác định đặc trưng các chủng RVA và để suy diễn nguồn gốc của các chủng không điển hình [246]. Từ đó, RVA được xếp thành nhóm theo các kiểu gene G_x-P[x]-I_x-R_x-C_x-M_x-A_x-N_x-T_x-E_x-H_x, trong đó x là một chữ số, biểu diễn các protein được mã hoá theo trình tự tương ứng là VP7-VP4-VP6-VP1-VP2-VP3-NSP1-NSP2-NSP3-NSP4-NSP5/6 [155]. Đến cuối năm 2021, 41 type G và 57 type P đã được mô tả ở người và các loài động vật khác nhau, cùng với 31 I, 27 R, 23 C, 23 M, 38 A, 26 N, 27 T, 31 E và 27 H (RCWG: <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagénomics/virus-classification/rcwg>). Như vậy, chỉ riêng trong nhóm RVA, nhờ sự tổ hợp các gene là các đoạn rời rạc một cách ngẫu nhiên, số biến chủng có thể có của virus này là rất lớn. Tuy chưa có dữ liệu về trình tự nucleotide đầy đủ của toàn bộ các đoạn gene của RV ngoài nhóm RVA, quan niệm có 11 nhóm RV, hay 11 “loài” RV, dựa vào tính kháng nguyên của protein VP6 đã trở nên không chắc chắn khi có đến 31 kiểu gene I (mã hoá VP6) tồn tại trong “loài” RVA. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu cho thấy tổ hợp các gene I_x-R_x-C_x-M_x-A_x-N_x-T_x-E_x-H_x là khá bảo thủ, tức là các biến thể của tổ hợp này được coi là khung sườn của các chùm nhóm kiểu gene (genogroup constellation), hay chùm kiểu gene (genotype constellation). Với toàn bộ các gene được giải trình tự, RVA ký sinh ở người được chia thành ba chùm nhóm kiểu gene, bao gồm DS-1-like, Wa-like và AU-1-like [156]. Phân tích toàn bộ bộ gene ở RVA của người và động vật cho thấy rằng chùm kiểu gene DS-1-like ở người (G2-P[4]-I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2) có mối quan hệ tiến hoá gần gũi với các chủng RVA bò. Một chùm kiểu gene RV bò đặc trưng thường được diễn tả với các type G6, G8 hoặc G10 kết hợp với P[1], P[5] hoặc P[11] và với một khung sườn chùm genotype hoặc DS-1-like (I2-R2-C2-M2-A2-N2-T2-E2-H2) hoặc AU-1-like (I2-R2-C2-M2-A3/A11-N2-T6-E2-H3), tương tự các chủng có nguồn gốc từ các loài khác trong bộ có vú gấu chẵn [156, 157].

Nhờ kỹ thuật điện di trong keo polyacrylamide áp dụng với RNA (RNA-PAGE technique), tất cả 11 đoạn gene của RV có thể tách ra một cách dễ dàng; trong bản keo sau khi đã điện di, các đoạn RNA này phân bố tụ tập hay tách rời tương đối với nhau tùy thuộc vào độ lớn của chúng. Sự phân bố đó tạo nên sự khác biệt giữa các chủng, phân biệt thành các “kiểu mẫu điện di” khác nhau. Nhờ được quan sát dễ dàng bằng mắt thường, các kiểu mẫu đó, gồm các băng sản phẩm trên mỗi làn điện di, đã giúp đề xuất phân chia RV thành các type (dạng) điện di RNA (RNA

electropherotype), hay gọi đơn giản là các type điện di (electropherotype) [47, 226]. Dựa trên kiểu mẫu này, các virus nhóm A có kiểu mẫu dịch chuyển 4–2–3–2 đoạn, nhóm B có kiểu 4–2–2–3 đoạn và nhóm C có kiểu 4–3–2–2 đoạn [225, 226]. Ngoài ra, RV nhóm B được biết là có các dạng điện di ngắn hơn so với kiểu mẫu điện di của RV nhóm A. Việc phát hiện các dạng điện di khác nhau trong một vụ dịch có thể là chỉ báo của những chủng mới hay mới nổi [226].

2.2 Quá trình tái sản và cơ chế sinh bệnh của virus

Rotavirus ổn định ở khoảng pH rộng và tính đệm của sữa trong đường ruột của động vật non, sống sót trong điều kiện khắc nghiệt của đường dạ dày và ruột, để xâm nhập tiếp vào các tế bào niêm mạc ruột [103, 175]. Virus này nhân lên trong tế bào chất của các tế bào biểu mô của các lông nhung ruột non [108, 175]. Sự không có năng lực sinh sản của nó bên ngoài đường ruột hoặc xâm nhập vào các mô sâu hơn để gây bệnh toàn thân có thể là một cơ chế tiến hoá làm tăng năng lực bài xuất và lây truyền mà không tạo các hiệu ứng gây hại cho vật chủ. Tuy nhiên, giả thuyết này đã được thay đổi, do đã có công bố rằng RV cũng có thể gây nhiễm toàn thân ở động vật sơ sinh [30, 201].

Rotavirus tái sản chủ yếu trong ruột [99], xâm nhiễm các tế bào ruột (enterocyte) của các vi nhung mao của ruột non, dẫn đến các biến đổi về cấu trúc và chức năng của biểu mô ruột [98], mặc dù cũng có những bằng chứng ở người và ở các mô hình động vật về sự phát tán ngoài ruột của RV đến các cơ quan và các tế bào đại thực bào [59]. Sau khi xâm nhập qua đường miệng, RV nhân lên trong các tế bào biểu mô nhung mao ruột thành thực (enterocyte). Để khu trú và gây nhiễm thành công, virus phải tách và lột bỏ vỏ capsid thông qua các enzyme protease chymotrypsin [66, 201]. Điều này đã được chứng minh bằng sự gia tăng gây nhiễm của virus nhờ vào xử lý trypsin trong các lứa cấy tế bào [226]. Một số nghiên cứu cho phép suy luận rằng các virus có thể chiếm được cửa xâm nhập vào trong các enterocyte hấp thu nhờ ẩm bào (pinocytosis) hoặc xâm nhập trực tiếp [66, 103]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho rằng các thụ thể dựa trên acid sialic hoặc galactose có thể có vai trò nhất định trong cơ chế nhập bào (endocytosis) bên cạnh các đồng thụ thể như integrin [66, 175, 227]. Bệnh lý bắt đầu từ ngay sau khi virus bắt đầu nhân lên trong các tế bào biểu mô của ruột non.

Chứng tiêu chảy do nhiều hoạt động của virus gây ra [201]. Rối loạn hấp thụ xảy ra vì sự phá huỷ của các tế bào ruột enterocyte. Protein độc NSP4 của RV gây cảm ứng tiết xuất chloride và ion calcium, phá vỡ sự tái hấp thu nước thông qua protein enzyme vận chuyển NGLT1 (sodium/glucose cotransporter 2) làm giảm rõ rệt hoạt động của các enzyme disaccharidase màng rìa bàn chải niêm mạc ruột và hoạt hoá các phản xạ phân tiết phụ thuộc vào ion calcium của hệ thống thần kinh ruột [120]. Nồng độ tăng cao của các ion calcium trong tế bào chất (cần cho việc lắp ráp các hạt virus thế hệ mới) xuất hiện nhờ NSP4 hoạt động như viroporin (lỗ khổng virus).

Sự gia tăng ion calcium này dẫn đến sự tự thực (autophagy), tức tự huỷ hoại, của các enterocyte [119]. Không dừng lại trong tế bào chất, sau khi được tổng hợp, các NSP4 cũng được tiết xuất. Dạng ngoại bào được các enzyme protease trong ruột biến đổi và trở thành một enterotoxin hoạt động trên các tế bào thông qua các thụ thể integrin là những yếu tố gây tăng nồng độ ion calcium nội bào, tiêu chảy và tự thực [23]. Nôn, một đặc trưng của viêm ruột do RV, do các virus đang gây nhiễm các tế bào enterochromaffin (tức các tế bào Kulchitsky, một dạng tế bào nội tiết ruột [enteroendocrine cell] và nội tiết thần kinh [neuroendocrine cell]) gây ra, có vai trò điều hòa dạ dày ruột, đặc biệt là nhu động và tiết xuất của ruột, trên lớp trái của đường tiêu hoá. Cảm nhiễm RV còn kích thích sự hình thành 5'-hydroxytryptamine (serotonin). Chất này hoạt hoá các dây thần kinh hướng tâm phế vị, dẫn đến hoạt hoá các tế bào của trục não kiểm soát phản xạ nôn [102]. Các enterocyte có chức năng tiết xuất lactase vào ruột non để tiêu hoá đường lactose trong sữa. Thiếu lactase ở đường ruột dẫn đến sự không dung nạp sữa [80]. Trẻ ăn sữa trở lại sau một thời gian không bú sữa thường bị tiêu chảy là do thiếu enzyme này [13]. Khi bị cảm nhiễm RV, các enterocyte đã bị huỷ hoại do tự thực [119], dẫn đến tiêu chảy có thể dai dẳng hàng tuần [183].

VP4 nhô ra khỏi lớp VP7 tạo nên các protein gai chủ yếu đóng góp vào việc gắn và xâm nhập của virus [69]. Vùng VP8 của protein gai VP4 tương tác với các glycan. VP8, một sản phẩm của sự phân cắt VP4 bởi trypsin, đóng vai trò quan trọng trong việc nhận diện các glycan. Sự nhận diện các đường nhóm này của RVA phụ thuộc vào kháng nguyên P. Các glycan, bao gồm sialic acid, các ganglioside, các lõi mucin và các kháng nguyên nhóm mô máu (HBGA: histo-blood group antigens), tương tác với VP8 của RV [228]. Sialic acid được coi là yếu tố gắn tế bào then chốt của RV, nhưng nhiều chủng RV lại gắn một cách đặc hiệu chúng với phức thể đường (glycoconjugate), gọi là các kháng nguyên nhóm mô máu. Biểu hiện của nhóm mô máu do di truyền quyết định và được điều hòa trong quá trình phát triển. Sự khác biệt giữa các chủng RV trong việc gắn với glycan có liên quan về mặt sinh học, sinh bệnh học virus, sự lây truyền giữa các loài, phổ ký chủ và ái lực mô [83, 200].

Sự hấp phụ của virus lên tế bào chủ được khởi đầu bằng cách VP4 gắn vào các phân tử glycan trên bề mặt của tế bào [206]. Virus xâm nhập tế bào nhờ cơ chế nhập bào (endocytosis) thông qua thụ thể và hình thành cấu trúc hạt gọi là một thể nội bào (endosome) hoặc chọc thủng màng tế bào chất nhờ cơ chế dung hợp màng VP5 của protein VP4 [230]. Các protein trong lớp thứ ba của vỏ capsid (VP7 và gai VP4) phá vỡ màng của thể nội bào, làm thay đổi nồng độ calcium. Điều này dẫn đến sự phá vỡ tam phân VP7 thành các tiểu đơn vị protein đơn, để lại các vỏ protein VP2 và VP6 xung quanh RNA sợi đôi của virus, hình thành hạt hai lớp [15, 230]. Cả 11 sợi RNA hai mạch ở lại trong vòng bảo vệ của hai vỏ protein, còn enzyme trùng hợp RNA phụ thuộc RNA virus xúc tác tạo ra các phiên bản mRNA của bộ gene virus sợi đôi. Bằng cách ở lại trong lõi, RNA virus tránh được đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, bao gồm sự can nhiễu (interfering, tức kích hoạt hình thành interferon bảo vệ tế bào) thường khởi phát khi có mặt RNA sợi đôi [12].

Trong quá trình cảm nhiễm, RV sản sinh ra mRNA cho cả việc sinh tổng hợp protein và tái bản gene. Đa số các protein RV tích lũy trong viroplasm (“xường virus”), nơi RNA được tái sản và các hạt hai lớp vỏ (DLP) được lắp ráp. Sự nhân lên của virus xảy ra sau khi loại bỏ các protein ở vỏ capsid ngoài. Điều này dẫn đến sự hoạt hoá của RNA-polymerase phụ thuộc RNA (VP1). Sau đó, tổ hợp phiên mã VP1-VP3 tạo ra các phân tử RNA sợi dương hoạt động như các RNA thông tin (mRNA) và được dịch mã trong tế bào chất hoặc làm sợi khuôn cho việc tái sản RNA virus [66, 175]. Trong viroplasm, các RNA nghĩa dương của virus được bảo vệ khỏi sự phân huỷ của Rnase dưới sự cảm ứng của RNA nhỏ gây cản nhiễm (siRNA) [225]. Ở đó, chúng được sử dụng làm khuôn để tổng hợp RNA hai sợi của bộ gene virus. Sau đó, các protein VP1, VP2, VP3 và VP6 cùng với các NSP khác được thêm vào và, cuối cùng, diễn ra sự nảy chồi qua mạng lưới nội chất, nơi các protein VP4 và VP7 gắn vào các hạt mà hình thành lớp vỏ capsid ngoài; từ đây, các virion được phóng thích thông qua việc dung giải tế bào [66]. Các viroplasm hình thành quanh nhân tế bào khoảng hai giờ sau cảm nhiễm virus được cho là cấu tạo từ hai protein phi cấu trúc NSP2 và NSP5. Sự ức chế của NSP5 do can thiệp RNA *in vitro* dẫn đến sự sụt giảm mạnh tái sản của virus. Các virus con cháu được phóng thích nhờ dung giải tế bào [122, 189, 210].

Trong khi quá trình tái sản đang tiến triển, nhiều tế bào ruột thành thực bị bong tróc và các tế bào chưa thành thực từ phần chìm (hốc thành ruột) thay thế vị trí che phủ bề mặt vi nhung mao. Các tế bào được thay thế có dạng khối vuông hoặc dạng vảy thiếu các hoạt động chức năng như hấp thụ, vận chuyển natri gắn glucose và tiết xuất enzyme lactase [108, 226], tạo nên sự thay đổi đột ngột về tỷ suất hấp thụ và tiết xuất, dẫn đến sự tích lũy chất dịch trong lòng của ruột [103, 108, 175, 201]. Việc mất các tế bào ruột thành thực còn dẫn đến sự mất đi các muối bicarbonate, natri, kali, chloride và nước, dần dần dẫn đến toan hoá (acidosis) [108]. Sự lên men của sữa chưa tiêu hoá là một yếu tố quan trọng khác liên quan đến sự tiến triển của toan hoá [163]. Ngoài ra, việc ăn sữa của động vật sơ sinh đã giảm lactase có thể tiếp tục làm trầm trọng rối loạn điều hòa thẩm thấu [103, 226]. Tất cả các yếu tố đó cùng với những thay đổi viêm trong biểu mô ruột góp phần dẫn đến sự tăng động và sinh ra những đợt tiêu chảy ở động vật non [103, 154, 226].

Tiêu chảy do RV có thể cũng có thể do các cơ chế như rối loạn hấp thụ do sự phá huỷ các tế bào ruột enterocyte và sự hoạt hoá hệ thống thần kinh ruột của các nhân tố từ tế bào bị huỷ hoại, hoặc do sự tiết xuất của một độc tố ruột (tức enterotoxin), như NSP4, làm thay đổi tính thẩm thấu của tế bào phụ thuộc vào calcium và làm tăng tiết xuất chloride [42, 66, 76]. Cũng có ý kiến cho rằng sau khi tế bào dung giải, protein NSP4 của virus được phóng thích ra không gian ngoài tế bào và ở đó chất này gắn với các tế bào bên cạnh theo cách thức cận bào [66]. Vai trò của NSP4 như là một yếu tố quyết định chính trong sinh bệnh đã được khẳng định nhờ việc sử dụng các kháng thể đặc hiệu NSP4 để phong tỏa hoặc làm giảm mức độ trầm trọng của tiêu chảy do RV ở động vật thí nghiệm [42, 66, 75]. Các công bố dựa trên đánh giá biểu hiện gene nhờ sử dụng các

chip đồng loạt (microarrays) cũng đã gợi ý một cơ chế lẫn tránh miễn dịch của RV thông qua điều hòa hạ thấp interferon và các cytokine khác [5].

Trong các giai đoạn muộn hơn của diễn tiến bệnh, các enterocyte được tái sản sinh đồng thời với sự phục hồi của các vi nhung mao. Vì vậy, cảm nhiễm RV được coi là cảm nhiễm tự giới hạn nếu sự mất nước là không đáng kể đến mức gây chết ở động vật non [108, 226]. Động vật non bị nhiễm, nếu đã hồi phục khỏi tiêu chảy, có thể trở lại thể trọng bình thường trong vòng 10–28 ngày sau cảm nhiễm. Cũng có ý kiến cho rằng các tế bào lympho T gây độc tế bào CD8+ (CTL) có những vai trò trong loại bỏ cảm nhiễm RV [42, 43, 67]. Các tế bào T giúp CD4+ (T_H) cũng đóng một vai trò trong loại bỏ RV bằng cách gây cảm ứng đáp ứng của tế bào B [145]. Như vậy, cả tế bào lympho B lẫn T được huy động vào việc tạo miễn dịch chống RV, trong đó các tế bào B tiết các kháng thể IgA và IgG đặc hiệu RV, còn các CTL trực tiếp loại bỏ virus nhờ huỷ diệt tế bào mang virus. Ngoài ra, cảm nhiễm nguyên phát ở động vật non còn sản sinh các tế bào B và T nhớ miễn dịch đặc hiệu RV, giúp làm giảm mức độ trầm trọng của bệnh trong các lần cảm nhiễm sau. Hoạt tính của các collectin (CL-43) chống RV đã được công bố, cho thấy vai trò tiềm năng của chúng trong bảo vệ vật chủ chống cảm nhiễm [203].

2.3 Bệnh cảm nhiễm rotavirus ở động vật nuôi và người

Rotavirus cảm nhiễm nhiều loài động vật non và là tác nhân gây bệnh đường ruột với biểu hiện viêm ruột và rối loạn tiêu hoá, tiêu chảy ở nhiều gia súc và gia cầm non [68, 86, 108, 146, 147, 159], ở động vật nuôi cũng như động vật hoang dã trên thế giới [73]. Còn ở người, từ thời kỳ mới phát hiện được virus RV gây bệnh, năm công bố cho biết gần hai triệu trẻ em phải nhập viện vì tiêu chảy do RV [223] và 215.000 trường hợp khác bị tử vong vì bệnh này trên toàn thế giới [235].

Bệnh ở bò

Rotavirus bò (BRV – bovine rotavirus) là những RV đầu tiên được nuôi cấy thích nghi thành công trong các lứa cấy tế bào mô động vật [161]. Chúng gây cảm nhiễm tại chỗ trong ruột non của bê (bò con) bằng cách phá vỡ các bề mặt hấp thu dinh dưỡng và nước, dẫn đến tiêu chảy [49, 145, 172].

Rotavirus gây cảm ứng tiêu chảy ở bê sơ sinh đã phơi nhiễm với sữa, nước uống và thức ăn nhiễm virus [108, 145, 226]. Vì các động vật bị nhiễm bài xuất một số lượng lớn virus thông qua phân và lượng phân cần thiết để gây nhiễm thường rất nhỏ, cho nên ô nhiễm môi trường tối thiểu có thể gây cảm nhiễm lan rộng ở bê [49, 108]. Sự tụ tập bê có thể làm tăng nhanh sự lây truyền thông qua tiếp xúc trực tiếp [49], còn bò hoặc trâu cái có thể bài xuất virus trong phân trong các giai đoạn muộn của thai kỳ, vì vậy tạo ra một nguồn cảm nhiễm đến các con của chúng.

Tuy nhiên, cũng có ý kiến cho rằng cách thức lây lan chủ yếu là từ các con bê bị nhiễm đến các bê thụ cảm khác. Bê con bài xuất virus này thông qua phân từ ngày cảm nhiễm thứ hai và tiếp tục trong 7–8 ngày; từ đó, bê 2–3 tuần tuổi có thể bị mắc bệnh [22, 108, 175, 226]. Sau ba tháng tuổi, bê con thường không bị nhiễm [68]. Tuy nhiên, ở nghé (trâu non), cảm nhiễm đã được ghi nhận đến sáu tháng tuổi [172].

Tiêu chảy do RV ở bê là một bệnh cấp tính có thời gian nung bệnh rất ngắn, khoảng từ 12 giờ đến 96 giờ [49, 226]. Triệu chứng của bệnh này thường là sốt nhẹ, nếu không bị trầm trọng thêm do các mầm bệnh thứ cấp. Rotavirus gây bệnh ở bê trong tuần đầu đời là những virus có độc lực thấp, còn những virus gây bệnh ở các lứa tuổi cao hơn là những virus độc lực cao [32]. Tuy nhiên, mức độ nặng của bệnh ở bê, theo người tổng quan, có thể liên quan đến mức kháng thể thụ động từ bò mẹ. Ở bê sơ sinh, tỷ lệ chết do tiêu chảy RV có thể lên đến 80%, nhưng đa số các công bố cho thấy tỷ lệ này là khoảng 5–20% [49]. Tỷ lệ chết có thể cao hơn ở bê nhận không đủ lượng sữa đầu và trong điều kiện bị căng thẳng (stress). Trong khi gây bệnh ở vật chủ, virus này phát triển nhanh chóng và sản sinh một lượng lớn các virion, hướng tới hoàn thành vòng truyền lây trước khi các cơ chế miễn dịch của vật chủ có thể can thiệp. Bê bị tác động biểu lộ tiêu chảy nặng, mất nước, bỏ ăn và lười vận động [108, 175, 232, 253, 255]. Phân tiêu chảy thường không có máu hoặc chất nhầy, nếu không bị cảm nhiễm thứ phát do vi khuẩn [226]. Các đợt tiêu chảy lặp lại thường gây chậm lớn và tử vong có thể xảy ra do mất nước trầm trọng vì cơ thể bê sơ sinh chỉ có ít chất dịch dự trữ nên dễ nhạy cảm hơn [175]. Thông thường, các vết tổn thương không ổn định nhưng có thể nhận thấy do các cảm nhiễm thứ phát trong đường tiêu hoá. Những biến đổi vi mô thường ít đặc trưng đối với viêm ruột do virus, bộc lộ các vi nhung mao cùn và ngắn trong ruột non, mất các tế bào biểu mô hình trụ rìa bàn chải, thay thế bằng các tế bào hình khối và tế bào hình vảy từ tầng ẩn (crypt), có sự xâm nhiễm của các tế bào viêm đơn nhân trong lớp bản thực (lamina propria) của thành ruột [108, 161]. RV bò có tính đặc hiệu loài và lập thành các nhóm kiểu gene, thể hiện tính đa dạng đáng kể nhờ xen dịch di truyền, tái sắp xếp gene, hay sự trao đổi qua lại của các phân đoạn [175, 218, 221, 226].

Để chẩn đoán xác nhận bệnh do RV, việc phân lập trong các tế bào thận bê sơ khởi hoặc các dòng tế bào như MA104, MDBK hoặc PK-15 [49, 108, 226] và phát hiện trực tiếp các hạt virus nhờ kính hiển vi điện tử [48, 162, 226], cũng như xác định type điện di dựa trên kỹ thuật điện di trong gel polyacrylamide (PAGE), xét nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn enzyme (ELISA), thâm đốm miễn dịch, trắc nghiệm huỳnh quang miễn dịch (IFT), trắc nghiệm peroxidase miễn dịch (IPT), ngưng kết hồng cầu gián tiếp (IHA), xét nghiệm ngưng kết latex (LAT) và lai thắm, đã được tiến hành [44–47, 50, 51, 104, 105, 145, 175, 226].

Trong phòng ngừa và kiểm soát bệnh RV ở bê, thực hành quản lý và vệ sinh tốt có thể giúp giảm phát sinh mới tiêu chảy do RV ở động vật trang trại [49, 108, 226]. Các thuốc kháng sinh để

kiểm soát cảm nhiễm vi khuẩn thứ cấp và các liệu pháp truyền dịch và điện giải để hồi phục nguồn chất dịch cần phải được thực hiện để giảm tỷ lệ bê chết đến mức thấp nhất [175, 226]. Để phòng cảm nhiễm, miễn dịch tại chỗ hay miễn dịch niêm mạc cần phải được tăng cường bởi vì chúng thiết yếu hơn trong việc bảo đảm sự đề kháng đối với cảm nhiễm. Các kháng thể chống RV truyền qua sữa đầu là yếu tố then chốt trong bảo vệ trẻ sơ sinh [3, 68, 212]. Khi các kháng thể sữa đầu đi vào tuần hoàn, chúng thường được coi là ít hiệu lực trong bảo vệ trẻ nhỏ so với những kháng thể có mặt trong lòng ruột [212]. Tuy vậy, hiệu giá kháng thể ở huyết thanh bê có thể được coi là một chỉ báo bảo vệ chống tiêu chảy do rotavirus [134]. Để khởi hoạt mức kháng thể trong sữa đầu, bò mẹ phải được tiếp chủng vaccine RV mấy tuần trước khi sinh, nhờ đó có thể tăng cường mức độ bảo vệ ở động vật sơ sinh [3, 18, 108, 212, 226]. Ở bê sơ sinh, bảo vệ chống bệnh trước hết phụ thuộc vào sự có mặt của các kháng thể đặc hiệu RV trong lòng ruột [3, 40, 226]. Điều này đã được xác minh lại một cách chắc chắn khi bê được cho uống sữa đầu gom lại từ những con bò cái không bị tiêu chảy và bài xuất virus. Ngoài ra, bê sơ sinh được cho ăn năm ngày liên tiếp bằng sữa đầu thu gom từ bò cái đã được tiêm vaccine RV đã chống được các cảm nhiễm virus này [37]. Tuy nhiên, miễn dịch thụ động nhờ các kháng thể đặc hiệu trong sữa đầu có thể giảm sau khi sinh bê và có thể không đủ để chống một lượng lớn virus [134]. Do đó, bằng cách tiếp chủng vaccine, nếu kháng thể huyết thanh được sản sinh ở mức cao ở bò cái, sữa đầu sẽ tạo hiệu ứng bảo vệ đúng mức ở các động vật sơ sinh. Hơn nữa, khi tiếp chủng vaccine ở bò cái, việc kết hợp tiêm trong cơ và trong bầu vú có thể tăng cường hiệu giá kháng thể huyết thanh và sữa đầu [212]. Việc nuôi dưỡng bằng sữa đầu nhân tạo chứa các immunoglobulin đặc hiệu BRV, lúa mạch và dầu thực vật được coi là một chiến lược thay thế [174]. Các immunoglobulin lòng đỏ trứng gà có hiệu lực cao trong bảo vệ bê sơ sinh khỏi tiêu chảy do RV và việc cung cấp một quả trứng gà miễn dịch cao mỗi ngày cho bê sơ sinh có thể làm giảm mức nặng của tiêu chảy [26]. Hơn nữa, bổ sung các vi sinh vật có lợi (probiotics) cũng có thể ngăn ngừa tiêu chảy do RV cảm ứng ở bê [94]. Do các vaccine RV vô hoạt sử dụng cho bò cái đôi khi không an toàn, các nhà nghiên cứu đã phát triển thế hệ mới các vaccine hiệu quả cao và an toàn hơn [91, 132, 135]. Trong số những vaccine này, các vaccine hạt tương tự virus (VLPs – virus like particles), vaccine DNA plasmid, vaccine dưới đơn vị, vaccine ăn được có nguồn gốc thực vật là những nhân tố đi đầu. Sữa đầu từ những con bò cái được tiếp chủng bằng vaccine VLP có thể bảo vệ thụ động chống tiêu chảy và làm giảm bài xuất virus này ra môi trường [53, 81]. Tuy nhiên, vaccine VLP cần phải có các protein của ít nhất hai serotype khác nhau để tạo hiệu lực tối đa [132]. Tạo miễn dịch bằng cách sử dụng DNA plasmid mã hoá gene VP4 của RV có tác dụng gây cảm ứng đáp ứng miễn dịch dịch thể và trung gian tế bào, trong khi một vaccine DNA mã hoá gene VP6 cũng gây cảm ứng sinh các kháng thể IgA chống VP6 trong các tế bào lympho đường ruột [91]. Cũng đã có bằng chứng cho rằng các DNA plasmid chỉ định bằng đường miệng dạng viên nang có thể chống được cảm nhiễm RV [107, 132]. Người ta cũng đang nghiên cứu tạo vaccine BCG tái tổ hợp biểu hiện

protein VP6 [63], các dòng RV chứa các gene mục tiêu epitope tiềm năng nhờ di truyền ngược [135] để chế vaccine RV nhược độc, phát triển các vaccine ăn được từ thực vật [250] cũng như áp dụng thuộc tính của integrin alpha-2 beta-1 phong tỏa cảm nhiễm RV [96] trong chiến lược phòng chống bệnh RV.

Bệnh ở lợn

Lợn cũng chịu tác động từ tiêu chảy do RV và cảm nhiễm này xảy ra phổ biến ở lợn con một đến bốn tuần tuổi hoặc cai sữa. Rotavirus lợn (PRV – porcine rotavirus) có mặt trên toàn thế giới [108, 238]. Rotavirus lợn thuộc về các nhóm A, B, C và E, nhưng tương tự ở các động vật khác, RV nhóm A là những virus phổ biến nhất [108, 147, 149, 226]. Ở các đàn thành thực hoặc ở lợn con hơn một tháng tuổi, PRV có thể không gây bệnh lâm sàng nếu không bị biến chứng do các mầm bệnh thứ phát.

Để phòng ngừa có hiệu quả tiêu chảy do RV ở lợn con, cần hạn chế các yếu tố stress môi trường và cung cấp sữa đầu từ con nái đã được miễn dịch nhờ tiếp chủng vaccine [108]. Tương tự, các quy trình “cùng vào cùng ra” và làm sạch và tiêu độc chuồng lợn phải được tiếp tục sau đó bởi vì RV có sự đề kháng cao với môi trường. Hiện tại, các nhà nghiên cứu đang phát triển các chiến lược tiếp chủng vaccine mới để giải quyết vấn đề tiêu chảy do RV ở lợn. Một vaccine dưới đơn vị dựa trên các vi cầu VP6 tái tổ hợp đã được phát triển, có thể cung cấp miễn dịch niêm mạc bởi cảm ứng các kháng thể IgA đặc hiệu VP6 ở mức cao [132].

Bệnh ở chó và mèo

Tương tự gia súc, các động vật cảnh như chó và mèo cũng bị mắc bệnh tiêu chảy do RV gây ra [111, 125, 150, 151, 158, 166, 181]. Chó trưởng thành có thể có cảm nhiễm RV chó (CRV – canine rotavirus) mà không có triệu chứng, còn chó con nhỏ hơn ba tháng tuổi bị viêm ruột cấp tính với các biểu hiện tiêu chảy, bỏ ăn và nằm mê [114, 125, 151]. Cảm nhiễm này ở chó con mắc cảm có thể dẫn đến tiêu chảy cấp tính trong vòng 20–24 giờ. Virus này tạo ra những sự thay đổi vi thể bao gồm các tế bào biểu mô sung phồng và tăng sinh trong các vùng tá tràng và hồi tràng. Rotavirus nhóm A là căn bệnh chủ yếu gây tiêu chảy và được phân lập nhờ sử dụng các dòng tế bào MA104 hoặc MDCK (Madin Darby canine kidney) [89, 151] nhưng cũng gặp RV nhóm I ở mèo [194].

Chó con bị bệnh cần phải được truyền dịch phù hợp để ngăn ngừa mất nước gây ra do tiêu chảy không dứt. Chưa có nhiều vaccine để kiểm soát bệnh ở chó. Rotavirus chó bị mất độc lực trong quá trình làm yếu trong các lứa cấy tế bào, từ đó, các vaccine sống đặc hiệu nhóm kiểu gene có thể được phát triển nhằm ngăn ngừa tiêu chảy do RV ở chó con [151].

Ở mèo, chỉ có ít công bố về tiêu chảy do RV, có thể do các cảm nhiễm cận lâm sàng thường quan sát thấy ở loài này. Rotavirus là tác nhân gây các cảm nhiễm không triệu chứng hoặc có triệu chứng ở mèo con, đặc biệt là khi thiếu sữa đầu. Tiêu chảy thường nhẹ và thoáng qua, nhưng bệnh có thể nặng thêm do các cảm nhiễm thứ phát [111, 158]. Rotavirus mèo (FRV – feline rotavirus) thuộc nhóm A, trong đó serotype G3 là quan trọng nhất [111, 180].

Để chẩn đoán bệnh này ở mèo, người ta sử dụng kỹ thuật hiển vi điện tử dịch mẫu phân, phân lập FRV và phân tích RNA virus điện di trong gel acrylamide (PAGE). Rotavirus mèo, tương tự như RV dê và RV khi, ít phụ thuộc vào trypsin so với RV người, bò, lợn và chim [111]. Cũng có công bố cho rằng hai nhóm kiểu gene đang tồn tại trong RV ở mèo; một nhóm là các chủng từ mèo và một nhóm tương tự các chủng RV từ chó [180]. Một số bằng chứng dựa trên các điều tra dịch tễ học bài xuất RV ở mèo kết hợp với khảo sát ở người cho thấy rằng mèo có thể là một nguồn cảm nhiễm sang người, nhưng do phương pháp so sánh các type điện di (electropherotypes) không thể cung cấp được số đo về mối liên quan, nên khả năng truyền lây mèo sang người là chưa thể khẳng định [27]. Tuy nhiên, một nghiên cứu khác cho rằng các chủng FRV có chòm kiểu gene tương tự serotype G3 của RV người, củng cố quan điểm cho rằng RV đã lưu hành trong các quần thể người và mèo [166].

Bệnh ở dê

Sự lưu hành của rotavirus dê (CRV – caprine rotavirus) gây tiêu chảy ở dê con 2–3 ngày tuổi đã được công bố [165, 173]. Rotavirus dê gây tiêu chảy khốc liệt cùng với mất nước, biếng ăn và kiệt sức ở dê con sơ sinh [173].

Bệnh ở gia cầm

Tương tự RV ở gia súc, RV chim (ARV – avian rotavirus) đã được xác định là một trong số các yếu tố chủ yếu gây bệnh tiêu chảy và viêm ruột ở các loài chim [121, 159]. Ở gia cầm, cả gà đẻ trứng lẫn gà thịt, RV đã thiết lập một mầm bệnh biểu hiện biếng ăn, tiêu chảy, mất nước, giảm tăng trọng và suy dinh dưỡng. Điều đó có thể gây thiệt hại kinh tế nặng nề cho người chăn nuôi gia cầm [159, 245]. Cảm nhiễm RV được thấy phổ biến ở gà và gà tây và ARV cũng đã được phân lập từ các loài chim khác nhau [159, 257]. Gần đây, người ta cho rằng ARV cũng có thể gây hội chứng gầy còm (runting and stunting syndrome) ở gia cầm [182].

Rotavirus chim thuộc về nhóm D, F và G [159, 245] một cách đặc trưng, nhưng RV nhóm A đã được coi là mối đe dọa chính [34, 227, 245]. Ngược lại với động vật nuôi khác, gia cầm trưởng thành có thể cũng nhạy cảm như gia cầm non và khi so với gà thì gà tây bị tác động nhiều hơn [258]. Ở gia cầm, các nghiên cứu hoạt động gây độc tế bào *in vitro* đã gợi ý một vai trò cho tế

bào giết tự nhiên (NK) trong chống cảm nhiễm RV [176]. Vai trò của các globulin miễn dịch có nguồn gốc từ mẹ trong bảo vệ niêm mạc ruột lúc đầu đời cũng đã công bố [159, 220].

Một số điểm liên quan đến bệnh rotavirus ở người

Rotavirus là tác nhân phổ biến nhất của bệnh tiêu chảy ở trẻ sơ sinh và nhỏ tuổi [64] và thường được viết tắt là HRV (human rotavirus). Gần như mỗi đứa trẻ sinh ra đều bị nhiễm một RV ít nhất một lần trước khi đến năm tuổi [24, 185]. Rotavirus được coi là tác nhân đơn hàng đầu của tiêu chảy nặng ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, là nguyên nhân của khoảng 1/3 số trường hợp nhập viện [138] và gây ra 37% số tử vong quy thuộc cho tiêu chảy và 5% số tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi [236]. Trong năm 1973, RV đã làm chết 215.000 trẻ em, chiếm 37% ca tử vong của trẻ em do tiêu chảy trên toàn thế giới [235]. Ngoài ra, gần hai triệu trường hợp khác phải nhập viện [223]. Đa số ca tử vong xảy ra ở các nước đang phát triển [256]. Tuy được coi là một bệnh dễ quản lý, nhưng trước khi khởi đầu chương trình tiếp chủng vaccine RV vào những năm 2000, ở Mỹ, RV đã gây ra khoảng 2,7 triệu ca bệnh viêm dạ dày ruột nặng ở trẻ em; gần 60.000 ca nhập viện và khoảng 37 ca tử vong mỗi năm [82].

Bệnh do RV nhóm A (RVA) ở người là một bệnh sinh dịch trên toàn thế giới, chiếm hơn 90% trường hợp bệnh viêm dạ dày ruột ở người [139]. Bệnh xảy ra chủ yếu trong mùa lạnh khô [14, 136, 140]. Số lượng các bé trai nhập viện vì cảm nhiễm RV dường như gấp đôi số bé gái [205, 211]. Các vụ dịch tiêu chảy do RVA cũng khá phổ biến ở người già trong các nhà dưỡng lão [8, 213]. Nhóm máu có thể ảnh hưởng đến tính thụ cảm đối với các cảm nhiễm rotavirus [74]. Dịch tiêu chảy quy mô lớn đã xảy ra ở các cộng đồng sống cô lập không có miễn dịch chủ động [142] hoặc do virus đột biến kháng nguyên [35]. Ảnh hưởng của ô nhiễm thực phẩm đối với tỷ lệ bệnh này còn chưa rõ [136]. Nước máy công cộng bị nhiễm có thể là nguyên nhân phát sinh dịch tiêu chảy do RV ở diện rộng [109]. Miễn dịch phát triển sau khi bị cảm nhiễm, cho nên những lần nhiễm sau ít nặng hơn và người lớn ít khi bị bệnh [100]. Sau khi áp dụng vaccine RV ở Mỹ, tỷ lệ bệnh nhân nhập viện giảm đáng kể [138, 237].

Rotavirus B (RVB), còn gọi là RV tiêu chảy người lớn, hay ADRV (adult diarrhoea rotavirus), đã gây ra các vụ dịch tiêu chảy nặng, chủ yếu gây ảnh hưởng đến hàng ngàn người ở tất cả các độ tuổi ở Trung Quốc. Các vụ dịch này xảy ra do sự ô nhiễm nước thoát vào nước uống [79, 117]. Các cảm nhiễm RVB cũng đã xảy ra ở Ấn Độ năm vào 1998 [128] và Bangladesh vào năm 2000 và 2001 [4] do chủng RV với tên là CAL, gây dịch địa phương. Đến nay, chưa có thêm nghiên cứu dịch tễ học nào về RVB ngoài khảo sát huyết thanh học ở Trung Quốc [191]. Rotavirus C liên quan với các vụ tiêu chảy hiếm và lẻ tẻ ở trẻ em được khảo sát ở Hàn Quốc [168].

2.4 Lây chung giữa các loài và hệ lụy từ bộ gene gồm nhiều đoạn riêng biệt

Là một mầm bệnh của động vật nuôi, phổ biến ở bê và lợn con, RV gây thiệt hại kinh tế đối với các trang trại do chi phí điều trị và tỷ lệ chết cao, đồng thời còn có thể là nguồn gene dự trữ tiềm tàng cho sự trao đổi di truyền với RV người [148], làm cho cảm nhiễm virus này ở người trở nên ngày càng đa dạng.

Rotavirus tiêu chảy ở động vật được coi là nguồn gene quan trọng dẫn đến sự hình thành các biến chủng mới gây bệnh ở người [178]. Mặc dù còn có ý kiến cho rằng RV phân lập được từ động vật, kể cả những chủng không khác biệt nhiều so với RV ở người, hiếm khi gây bệnh tự nhiên ở trẻ sơ sinh [175], nhưng sự lây truyền giữa các loài và mối quan hệ gần gũi giữa RV người và động vật đã được công bố [1, 179]. Tác động của HRV đến bê hoặc lợn con cho thấy rằng lợn con bài xuất virus này mà không có dấu hiệu lâm sàng trong khi ở bê xuất hiện các vết tổn thương đường ruột [163, 194]. Bê được tiêm RV ngựa và RV người đã đề kháng công cường độc bằng RV bò cho thấy mối quan hệ gần gũi giữa chúng [252]. Tồn tại ít nhất một chủng RV chó tương tự, nếu không nói là đồng nhất, với ba chủng RV người [113]. Hơn nữa, sự có mặt của các kháng thể HRV đã được phát hiện trong sữa bò [259]. Rotavirus ngựa (ERV – equine rotavirus) có thể cũng có các mối quan hệ huyết thanh học và di truyền học gần gũi với HRV và PRV. Khi so sánh trình tự của NSP4 của các chủng ERV và PRV, người ta đã thấy rằng các chủng ERV có thể lây truyền từ lợn sang ngựa [54]. Các điều tra RV lưu hành ở quần thể người cho thấy tồn tại các serotype vốn không phổ biến ở người nhưng được phát hiện một cách phổ biến ở động vật nuôi [56, 145]. Các serotype G4, G5, G6 và G8 có quan hệ mật thiết với RV lưu hành ở người, bò và lạc đà và có thể suy ra rằng lợn có thể là nguồn dự trữ và nguồn phát sinh các chủng mới nổi thích ứng đối với người và các loài động vật khác [72, 186].

Khả năng lan truyền giữa các loài của RV động vật có vú đã được đánh giá qua sự có mặt của các kháng thể trung hòa và ngăn trở ngưng kết hồng cầu hoặc qua các nghiên cứu công cường độc với các RV khác nhau [38, 40, 106, 113, 215]. Cũng đã thấy có mối quan hệ kháng nguyên giữa RV bò và chuột [39] cũng như RV lợn, chuột, khỉ và ngựa [38, 163]. Bê cũng được công bố là miễn cảm với RV thỏ, và ngược lại thỏ cũng đã bị nhiễm bệnh khi gây nhiễm thực nghiệm với một chủng BRV [39]. Tương tự, cũng có tác giả cho rằng một số con bê đã cảm nhiễm RV có nguồn gốc từ khỉ, lợn hoặc thỏ [38]. Trong khi đó, các động vật cảnh như mèo và chó có thể bài xuất BRV và có vai trò trong việc nhân lên của BRV [218]. Các thí nghiệm lai RNA chuẩn bị từ RV thuộc các nhóm kiểu gene khác nhau đã được biến tính thành một sợi (và được cố định lên một nền rắn, như màng/vải mịn nylon hay nitrocellulose...) với các dò là đoạn phân tử RNA một sợi tương tự được gắn sẵn với một yếu tố (như luciferase...) có thể giúp phát hiện lại sau rửa bỏ yếu tố không đặc hiệu, cũng như việc phân tích trình tự gene đã đưa ra các bằng chứng về sự lây truyền giữa các loài trong quá trình tiến hoá của RV [184]. Một chủng phân lập BRV đã được

nhận thấy là khác biệt so với các chủng phân lập từ động vật có vú khác theo phương pháp phân tích dò RNA một sợi nhưng lại lai được với bộ gene của một chủng RV gà (ARV), cho thấy khả năng lây truyền của RV giữa các lớp động vật có xương sống [34]. Sự lây truyền của ARV của các loài vật nuôi sang các động vật thí nghiệm cũng đã được công bố [169, 208]. Các trường hợp lây truyền của RV động vật có vú sang các loài chim cũng đã được đăng tải [247].

Nguyên nhân chính của sự lây truyền giữa người và động vật là sự tiếp xúc trực tiếp, gia tăng sự phơi nhiễm với RV, đặc biệt trong các vùng có lũ lụt hoặc mưa lớn lặp đi lặp lại. Sự ô nhiễm RV động vật vào các nguồn nước và hoa màu thông qua các chất bài xuất của động vật cũng có thể là yếu tố nguy cơ. Tương tự, RV động vật có thể cũng lây truyền thông qua thức ăn sống, đặc biệt là thực vật [145, 231]. Hơn nữa, các chủng RV như G3 (thường gặp ở mèo, chó, lợn và ngựa), G5 (ở lợn và ngựa), G6, G8 và G10 (ở bò), G9 (ở lợn và cừu) đã được phân lập từ quần thể người từ các vùng khác nhau trên thế giới [65, 145, 199].

Rotavirus lưu hành trong một loài động vật là mối nguy đối với loài khác có thể do sự hình thành virus tái sắp xếp (reassortment) gene [130]. Các cảm nhiễm do các thể tái sắp xếp gene bò – người và sự có mặt của một số các chủng bất thường trong các trường hợp bệnh tiêu chảy trẻ sơ sinh cho rằng RV động vật có thể là tác nhân gây bệnh lây chung đáng kể [199]. Những RV động vật gây nhiễm ở người hoặc lây truyền trực tiếp hoặc qua việc đóng góp một hoặc một số đoạn RNA của bộ gene cho các thể tái sắp xếp gene với các chủng người [56, 71, 171, 221, 224, 225]. Dần dần, các nghiên cứu đã đưa thêm bằng chứng cho thấy việc hình thành những chủng RV mới ở người là do sự tái sắp xếp các đoạn gene của các chủng khác nhau, làm xuất hiện những biến chủng type G mới như G5, G6, G8 và G12 [57, 95, 110, 127, 152] và thành phần genotype G/P ngày càng tăng tính đa dạng [25, 123]. Dựa trên phân tích trình tự của các gene VP4 và VP7, người ta đã chứng minh rằng HRV có thể đã thu được các đoạn của bộ gene từ các chủng BRV nhờ hiện tượng tái sắp xếp gene [1]. Tương tự, các thí nghiệm lai với HRV đã cho thấy cho mối quan hệ gần gũi với RV mèo và chó [180]. Việc phân tích trình tự các gene VP6, VP7, VP4 và NSP4 của HRV ở Ý đã cung cấp manh mối liên quan về vai trò của RV chó trong việc đóng góp các đoạn gene cho việc tái sắp xếp với RV người [60]. Mối liên quan cũng đã được xác định với trường hợp RV lợn, khi các gene VP1, VP2, VP3, VP4, VP7 và NSP4 được đối chiếu với các gene của các chủng HRV [153, 238, 242]. Các nghiên cứu ở Malaysia, Ý và Dominica cho thấy xuất hiện chủng RV gây bệnh ở trẻ em có nguồn gốc từ ngựa [7, 31, 127]. Một cách tổng quát, những phát hiện đã chỉ ra rằng những sự kiện tái sắp xếp gene có thể dẫn đến sự hình thành các virus mới, các chủng tái sắp xếp gene, của người trong quá trình cảm nhiễm hỗn hợp và có thể vì vậy làm cảm nhiễm ở trẻ sơ sinh trầm trọng hơn.

3 Kết luận

Rotavirus là một loài virus không có áo ngoài nhưng có ba lớp vỏ protein bao bọc bộ gene trong lõi kết hợp với ít nhất 6 trong số 12 protein, cho nên chúng đề kháng cao với dung môi hữu cơ và nhiều yếu tố môi trường khác. Nhờ đó, virus này có thể tồn lưu lâu trong môi trường ngoài, dẫn đến tình trạng không có sự khác biệt lớn về tỷ lệ nhiễm virus ở các cộng đồng người có mức vệ sinh phòng bệnh khác nhau. Hệ thống protein cấu trúc và phi cấu trúc của virus bảo đảm cho virus bám dính, xâm nhập vào tế bào và ức chế các cơ chế đề kháng của tế bào giúp virus nhân lên thành công. Khả năng xâm nhập vào tế bào chủ của mỗi chủng rotavirus phụ thuộc chủ yếu vào tương tác phù hợp giữa gai VP4 trên bề mặt của hạt virus với thụ thể kháng nguyên mô – máu và một số thụ thể khác trên bề mặt tế bào vật chủ và sự phân cắt bằng trypsin chuyển VP4 thành VP5 và VP8. Cho nên, cơ quan đặc hữu mắc bệnh là ống tiêu hoá và cảm nhiễm chịu ảnh hưởng của biểu hiện gene của vật chủ vốn thường thay đổi theo độ tuổi. Khác với trẻ nhỏ và động vật non, người và động vật trưởng thành thường ít bị mắc bệnh, một mặt nhờ miễn dịch chủ động đã hình thành trong quá khứ và mặt khác nhờ sự thay đổi trong biểu hiện gene mã hoá kháng nguyên nhóm mô – máu trên bề mặt tế bào chủ. Đặc biệt, virus này có bộ gene chứa đến 11 đoạn RNA hai sợi tách biệt, mỗi đoạn mã hoá một gene; riêng đoạn số 11 mã hoá hai gene. Các nghiên cứu được tham khảo cho thấy sự hình thành những biến chủng mới của virus này xảy ra khá phổ biến nhờ 11 đoạn riêng biệt của bộ gene có nguồn gốc từ các chủng khác nhau tổ hợp với nhau một cách ngẫu nhiên mà thành những bộ gene mới của virus. Từ đó, các chủng rotavirus mới xuất hiện và nếu thích ứng tốt với động vật chủ thì tiếp tục phát triển và gây bệnh, trong đó có cảm nhiễm và phát bệnh ở các vật chủ thuộc loài mới. Nhiều bằng chứng cho thấy bệnh ở người và động vật khác nhau do một chủng loại rotavirus gây ra và cũng có những chủng rotavirus sẵn có từ một loài động vật có thể lây truyền sang động vật thuộc loài khác. Tuy nhiều kết quả nghiên cứu chỉ đưa ra những “bằng chứng” về sự giống nhau giữa rotavirus phân lập được từ các loài động vật chủ khác nhau (bao gồm người), nhưng nhiều thông tin thu thập được đã củng cố luận điểm rằng rotavirus là tác nhân truyền bệnh lây giữa nhiều loài cũng như là một loại mầm bệnh lây chung giữa người và động vật (zoonosis). Đồng thời, việc phân loại các chủng rotavirus thành chín “loài” từ A đến J, dựa vào tính kháng nguyên của protein VP6, có thể là bất cập, khi có đến 31 loại kiểu gene I (mã hoá VP6) được phát hiện và con số có thể cao hơn. Còn sự khác biệt tính kháng nguyên giữa các kiểu VP6 đó vẫn chưa được nghiên cứu, trong khi đoạn gene này cũng có thể đột biến và tham gia vào tái sắp xếp gene một cách độc lập, tương tự như các đoạn gene khác. Sự tiến hoá nhanh chóng thường thấy với rotavirus và sự xuất hiện của các biến thể mới cảnh báo cần phải có những điều tra dịch tễ học phân tử trước khi đưa ra các chương trình vaccine bất kỳ nhằm kiểm soát hiệu quả cảm nhiễm ở người và động vật.

Thông tin tài trợ

Bài báo này là một phần kết quả của đề tài khoa học mã số DHH2021-02-151 do Đại học Huế tài trợ.

Tài liệu tham khảo

1. Adah, M. I., Nagashima, S., Wakuda, M., Taniguchi, K. (2003), Close relationship between G8-serotype bovine and human rotaviruses isolated in Nigeria, *Journal of Clinical Microbiology*, 41, 3945–3950.
2. Afrikanova, I., Miozzo, M. C., Giambiagi, S., Burrone, O. (1996), Phosphorylation generates different forms of rotavirus NSP5, *Journal of General Virology*, 77(9), 2059–2065.
3. Agrawal, D. K., Singh, N. P., Chauhan, R. S. (2002), Colostral antibodies against rotavirus infection in neonatal calves, *Journal of Immunology and Immunopathology*, 4, 107–109.
4. Ahmed, M. U., Kobayashi, N., Wakuda, M., Sanekata, T., Taniguchi, K., Kader, A., et al. (2004), Genetic analysis of group B human rotaviruses detected in Bangladesh in 2000 and 2001, *Journal of Medical Virology*, 72(1), 149–155.
5. Aich, P., Wilson, H. L., Kaushik, R. S., Potter, A. A., Babiuk, L. A., Griebel, P. (2007), Comparative analysis of innate immune responses following infection of newborn calves with bovine rotavirus and bovine coronavirus, *Journal of General Virology*, 88, 2749–2761.
6. Alfieri, A. A., Parazzi, M. E., Takiuchi, E., Medici, K. C., Alfieri, A. F. (2006), Frequency of group A rotavirus in diarrhoeic calves in Brazilian cattle herds, 1998–2002, *Tropical Animal Health and Production*, 38, 521–526.
7. Amit, L. N., Mori, D., John, J. L., Chin, A. Z., Mosiun, A. K., Jeffree, M. S., et al. (2021), Emergence of equine-like G3 strains as the dominant rotavirus among children under five with diarrhea in Sabah, Malaysia during 2018-2019, *PloS one*, 16(7), e0254784.
8. Anderson, E. J., Weber, S. G. (2004), Rotavirus infection in adults, *The Lancet Infectious Diseases*, 4(2), 91–99.
9. Angel, J., Franco, M. A., Greenberg, H. B. (2009), In: Mahy B. W., Van Regenmortel M. H. (editors), *Desk Encyclopedia of Human and Medical Virology*, Boston: Academic Press, 277.
10. Aoki, S. T., Settembre, E. C., Trask, S. D., Greenberg, H. B., Harrison, S. C., Dormitzer, P. R. (2009), Structure of rotavirus outer-layer protein VP7 bound with a neutralizing Fab, *Science*, 324(5933), 1444–1447.
11. Arias, C. F., Isa, P., Guerrero, C. A., Méndez, E., Zárate, S., López, T., et al. (2002), Molecular biology of rotavirus cell entry, *Archives of Medical Research*, 33(4), 356–361.

12. Arnold, M. M. (2016), The Rotavirus Interferon Antagonist NSP1: Many Targets, Many Questions, *Journal of Virology*, 90(11), 5212–5215.
13. Arya, S. C. (1984), Rotaviral infection and intestinal lactase level, *Journal of Infectious Diseases*, 150(5), 791.
14. Atchison, C. J., Tam, C. C., Hajat, S., van Pelt, W., Cowden, J. M., Lopman, B. A. (2010), Temperature-dependent transmission of rotavirus in Great Britain and The Netherlands, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 277(1683), 933–942.
15. Baker, M., Prasad, B. V. (2010), Rotavirus cell entry. In: Johnson J. (editor), *Cell Entry by Non-Enveloped Viruses. Current Topics in Microbiology and Immunology*, 343, 121–48.
16. Banyai, K., Laszlo, B., Duque, J., Steele, A. D., Nelson, E. A., Gentsch, J. R., et al. (2012), Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs, *Vaccine*, 30(Suppl 1), A122–A130.
17. Barbosa, E. F., Figueiredo, H. C. P., Garcia, A. M., Lobato, Z. I. P., Lage, A. P. (1998), Group A rotavirus in calves in Minas Gerais State, Brazil, *Ciencia Rural*, 28, 435–439.
18. Barrandeguy, M., Parreno, V., Lagos Marmol, M., Pont Lezica, F., Rivas, C., Valle, C., et al. (1998), Prevention of rotavirus diarrhoea in foals by parenteral vaccination of the mares: field trial, *Development of Biological Standards*, 92, 253–257.
19. Beards, G. M., Brown, D. W. (1988), The antigenic diversity of rotaviruses: significance to epidemiology and vaccine strategies, *European Journal of Epidemiology*, 4(1), 1–11.
20. Beards, G. M., Campbell, A. D., Cottrell, N. R., Peiris, J. S., Rees, N., Sanders, R. C., et al. (1984), Enzyme-linked immunosorbent assays based on polyclonal and monoclonal antibodies for rotavirus detection (PDF), *Journal of Clinical Microbiology*, 19(2), 248–254.
21. Beards, G. M., Desselberger, U., Flewett, T. H. (1989), Temporal and geographical distributions of human rotavirus serotypes, 1983 to 1988, *Journal of Clinical Microbiology*, 27(12), 2827–2833.
22. Bendali, F., Bichet, H., Schelcher, F., Sanaa, M. (1999), Pattern of diarrhea in newborn beef calves in south-west France, *Veterinary Research*, 30, 61–74.
23. Berkova, Z., Crawford, S. E., Trugnan, G., Yoshimori, T., Morris, A. P., Estes, M. K. (2006), Rotavirus NSP4 induces a novel vesicular compartment regulated by calcium and associated with viroplasm, *Journal of Virology*, 80(12), 6061–6071.
24. Bernstein, D. I. (2009), Rotavirus overview, *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(Suppl 3): S50–S53.

25. Bezerra, D. A., Guerra, S. F., Serra, A. C., Fecury, P. C., Bandeira, R. S., Penha, E. T., et al. (2017), Analysis of a genotype G3P[9] rotavirus a strain that shows evidence of multiple reassortment events between animal and human rotaviruses, *Journal of Medical Virology*, 89, 974–981.
26. Bilbao, G. N., Chacana, P. A., Mendiburu, A., Rodriguez, E., Blackhall, J. O., Terzolo, H. R. (2006), Prophylaxis of neonatal diarrhoea in dairy calves using egg yolk immunoglobulins (IgY), *Revue Medicinia Veterinaria Buenos Aires*, 87, 135–139.
27. Birch, C. J., Heath, R. L., Marshall, J. A., Liu, S., Gust, I. D. (1985), Isolation of feline rotaviruses and their relationship to human and simian isolates by electropherotype and serotype, *Journal of General Virology*, 66, 2731–2735.
28. Bishop, R. (2009), Discovery of rotavirus: Implications for child health, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 24 (Suppl 3), S81–S85.
29. Bishop, R. F. (1996), Natural history of human rotavirus infection: Viral Gastroenteritis, *Archives of Virology*, 12, 119–128.
30. Blutt, S. E., Conner, M. E. (2007), Rotavirus: to the gut and beyond!, *Current Opinions in Gastroenterology*, 23, 39–43.
31. Bonura, F., Bányai, K., Mangiaracina, L., Bonura, C., Martella, V., Giammanco, G. M., et al. (2021), Emergence in 2017-2019 of novel reassortant equine-like G3 rotavirus strains in Palermo, Sicily, *Transboundary and Emerging Diseases*, 10.1111/tbed.14054. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/tbed.14054>.
32. Bridger, J. C. (1994), A definition of bovine rotavirus virulence, *Journal of General Virology*, 75, 2807–2812.
33. Bridger, J. C., Woode, G. N., Jones, J. M., Flewett, T. H., Bryden, A. S., Davies, H. (1975), Transmission of human rotaviruses to gnotobiotic piglets, *Journal of Medical Microbiology*, 8, 565–569.
34. Brussow, H., Nakagomi, O., Gerna, G., Eichhorn, W. (1992), Isolation of an avianlike group A rotavirus from a calf with diarrhea, *Journal of Clinical Microbiology*, 30, 67–73.
35. Bucardo, F., Karlsson, B., Nordgren, J., Paniagua, M., González, A., Amador, J. J., et al. (2007), Mutated G4P[8] rotavirus associated with a nationwide outbreak of gastroenteritis in Nicaragua in 2005, *Journal of Clinical Microbiology*, 45(3), 990–997.
36. Burke, R. M., Tate, J. E., Kirkwood, C. D., Steele, A. D., Parashar, U. D. (2019), Current and new rotavirus vaccines, *Current Opinion in Infectious Diseases*, 32, 435–444.

37. Castrucci, G., Frigeri, F., Ferrari, M., Aldrovandi, V., Tassini, F., Gatti, R. (1988), The protection of newborn calves against experimental rotavirus infection by feeding mammary secretions from vaccinated cows, *Microbiologica*, 11, 379–385.
38. Castrucci, G., Frigeri, F., Ferrari, M., Cilli, V., Aldrovandi, V., Gatti, R., et al. (1985), A comparison of rotavirus strains of bovine, simian and porcine origin, *European Journal of Epidemiology*, 1, 274–280.
39. Castrucci, G., Frigeri, F., Ferrari, M., Cilli, V., Aldrovandi, V., Caleffi, F., et al. (1984), Comparative study of rotavirus strains of bovine and rabbit origin, *Comparative Immunology and Microbiology*, 7, 171–178.
40. Castrucci, G., Frigeri, F., Ferrari, M., Cilli, V., Caleffi, F., Aldrovandi, V., et al. (1984), The efficacy of colostrum from cows vaccinated with rotavirus in protecting calves to experimentally induced rotavirus infection, *Comparative Immunology and Microbiology*, 7, 11–18.
41. Castrucci, G., Frigeri, F., Ferrari, M., Cilli, V., Gualandi, G. L., Aldrovandi, V. (1988), Neonatal calf diarrhea induced by rotavirus, *Comparative Immunology and Microbiology*, 11, 71–84.
42. Chauhan, R. S., Dhama, K., Mahendran, M. (2008), Pathobiology of rotaviral diarrhea in calves and its diagnosis and control: A review, *Journal of Immunology and Immunopathology*, 10, 1–13.
43. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1992), Cell-mediated immune response in rotavirus-infected calves: leucocyte migration inhibition assay, *Journal of Comparative Pathology*, 107, 115–118.
44. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1992), Cytopathology induced by rotavirus in fetal rhesus monkey kidney cells (MA104), *Indian Journal of Veterinary Pathology*, 16, 76–78.
45. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1992), Detection of rotavirus infection in calves employing immunofluorescence, *Journal of Applied Animal Research*, 1, 51–55.
46. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1992), Rapid diagnosis of rotavirus infection in calves by dot immunobinding assay, *Veterinary Record*, 130, 381.
47. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1993), Rotavirus infection in calves - Diagnosis by polyacrylamide gel electrophoresis, *Indian Journal of Animal Sciences*, 63, 1–3.
48. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1993), Rotavirus infection in calves - electron microscopic studies, *Israel Journal of Veterinary Research*, 48, 110–112.
49. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1996), Epidemiology of rotavirus infection in calves in India, *International Journal of Animal Sciences*, 11, 221–223.
50. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (1999), Detection of rotavirus in experimentally infected calves using immunoperoxidase technique, *Indian Journal of Animal Sciences*, 69, 239–291.

51. Chauhan, R. S., Singh, N. P. (2001), Demonstration of antirotavirus antibody producing cells in intestine of calves using immunoperoxidase technique, *Journal of Immunology and Immunopathology*, 3, 41–44.
52. Chinsangaram, J., Schore, C. E., Guterbock, W., Weaver, L. D., Osburn, B. I. (1995), Prevalence of group A and group B rotaviruses in the feces of neonatal dairy calves from California, *Comparative Immunology and Microbiology*, 18, 93–103.
53. Ciarlet, M., Crawford, S. E., Barone, C., Bertolotti-Ciarlet, A., Ramig, R. F., Estes, M. K., et al. (1998), Subunit rotavirus vaccine administered parenterally to rabbits induces active protective immunity, *Journal of Virology*, 72, 9233–9246.
54. Ciarlet, M., Ia, P., Conner, M. E., Liprandi, F. (2001), Antigenic and molecular analyses reveal that the equine rotavirus strain H-1 is closely related to porcine, but not equine, rotaviruses: interspecies transmission from pigs to horses?, *Virus Genes*, 22, 5–20.
55. Ciarlet, M., Pina, C. I., Garcia, O., Liprandi, F. (1997), Identification of bovine rotaviruses in Venezuela: antigenic and molecular characterization of a bovine rotavirus strain, *Research in Virology*, 148, 289–297.
56. Cook, N., Bridger, J., Kendall, K., Gomara, M. I., El-Attar, L., Gray, J. (2004), The zoonotic potential of rotavirus, *Journal of Infection*, 48, 289–302.
57. Cowley, D., Donato, C. M., Roczo-Farkas, S., Kirkwood, C. D. (2016), Emergence of a novel equine-like G3P[8] inter-genogroup reassortant rotavirus strain associated with gastroenteritis in Australian children, *Journal of Genetic Virology*, 97, 403–410.
58. Cowling, V. H. (2009), Regulation of mRNA cap methylation, *The Biochemical Journal*, 425(2), 295–302.
59. Crawford, S. E., Patel, D. G., Cheng, E., Berkova, Z., Hyser, J. M., Ciarlet, M., et al. (2006), Rotavirus viremia and extraintestinal viral infection in the neonatal rat model, *Journal of Virology*, 80(10), 4820–4832.
60. De Grazia, S., Martella, V., Giammanco, G. M., Gomara, M. I., Ramirez, S., Cascio, A., et al. (2007), Canine-origin G3P[3] rotavirus strain in child with acute gastroenteritis, *Emerging Infectious Diseases*, 13, 1091–1093.
61. De Leeuw, P. W., Ellens, D. J., Straver, P. J., Balken, J. A. M., Meerman, A., Baanvinger, T. (1980), Rotavirus infections in calves in dairy herds, *Research in Veterinary Science*, 29, 135–141.
62. De Verdier Klingenberg, K., Svensson, L. (1998), Group A rotavirus as a cause of neonatal calf enteritis in Sweden, *Acta Veterinaria Scandinavia*, 39, 195–199.

63. Dennehy, M., Bourn, W., Steele, D., Williamson, A. L. (2007), Evaluation of recombinant BCG expressing rotavirus VP6 as an anti-rotavirus vaccine, *Vaccine*, 25, 3646–3657.
64. Dennehy, P. H. (2015), Rotavirus Infection: A Disease of the Past?, *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(4), 617–635.
65. Desselberger, U., Iturriza-Gomara, M., Gray, J. J. (2001), Rotavirus epidemiology and surveillance. In: Chadwick D., Goode J. A. (editors), *Gastroenteritis viruses*, New York, USA: Wiley, 82–100.
66. Desselberger, U., Gray, J., Estes, M. K. (2005), Rotaviruses. In: Mahy B. W. J., Meulen V. T. (editors), *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial infections*, ASM Press, USA, 946–958.
67. Dharakul, T., Rott, L., Greenberg, H. B. (1990), Recovery from chronic rotavirus infection in mice with severe combined immunodeficiency: virus clearance mediated by adoptive transfer of immune CD8+T lymphocytes, *Journal of Virology*, 64, 4375–4382.
68. Dodet, B., Heseltine, E., Mary, C., Saliou, P. (1997), Rotaviruses in human and veterinary medicine, *Sante*, 7, 195–199.
69. Dormitzer, P. R., Sun, Z. Y., Wagner, G., Harrison, S. C. (2002), The Rhesus Rotavirus VP4 Sialic Acid Binding Domain Has a Galectin Fold with a Novel Carbohydrate Binding Site, *EMBO Journal*, 21(5), 885–897.
70. Dormitzer, P. R., Nason, E. B., Prasad, B. V., Harrison, S. C. (2004), Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus, *Nature*, 430(7003), 1053–1058.
71. Dóro, R., Farkas, S. L., Martella, V., Bányai, K. (2015), Zoonotic transmission of rotavirus: surveillance and control, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 13(11), 1337–1350.
72. Duan, Z., Li, D., Zhang, Q., Liu, N., Huang, C., Jiang, X., et al. (2007), Novel human rotavirus of genotype G5P[6] identified in a stool specimen from a Chinese girl with diarrhea, *Journal of Clinical Microbiology*, 45, 1614–1617.
73. Dubovi, E. J., MacLachlan, N. J. (2010), *Fenner's Veterinary Virology (4th ed.)*, Boston: Academic Press., 288.
74. Elhabyan, A., Elyaacoub, S., Sanad, E., Abukhadra, A., Elhabyan, A., Dinu, V. (2020), The role of host genetics in susceptibility to severe viral infections in humans and insights into host genetics of severe COVID-19: A systematic review, *Virus Research*, 289, 198163.
75. Estes, M. K. (2001), Rotaviruses and their replication, In: Knipe D. M., Howley P. M. (editors), *Field's Virology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 1747–1785.
76. Estes, M. K. (2003), The rotavirus NSP4 enterotoxin: current status and challenges, In: Desselberger, U., Gray, J. (editors), *Viral Gastroenteritis*, Elsevier Science, Amsterdam, Netherlands, 207–224.

77. Estes, M. K., Cohen, J. (1989), Rotavirus gene structure and function, *Microbiological Reviews*, 53(4), 410–449.
78. Estes, M. K., Greenberg, H. B. (2013), Rotaviruses, In: Knipe D. M., Howley P. M. (editors), *Fields Virology, 6th ed.*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1347–1401.
79. Fang, Z. Y., Ye, Q., Ho, M. S., Dong, H., Qing, S., Penaranda, M. E., et al. (1989), Investigation of an outbreak of adult diarrhea rotavirus in China, *Journal of Infectious Diseases*, 160(6), 948–953.
80. Farnworth, E. R. (2008), The evidence to support health claims for probiotics, *The Journal of Nutrition*, 138(6), 1250S–1254S.
81. Fernandez, F. M., Conner, M. E., Hodgins, D. C., Parwani, A. V., Nielsen, P. R., Crawford, S. E., et al. (1998), Passive immunity to bovine rotavirus in newborn calves fed colostrum supplements from cows immunized with recombinant SA11 rotavirus core-like particle (CLP) or virus-like particle (VLP) vaccines, *Vaccine*, 16, 507–516.
82. Fischer, T. K., Viboud, C., Parashar, U., Malek, M., Steiner, C., Glass, R., et al. (2007), Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children <5 years of age in the United States, 1993–2003, *The Journal of Infectious Diseases*, 195(8), 1117–1125.
83. Fleming, F. E., Bohm, R., Dang, V. T., Holloway, G., Haselhorst, T., Madge, P. D., et al. (2014), Relative Roles of GM1 Ganglioside, N-Acylneuraminic Acids, and $\alpha 2\beta 1$ Integrin in Mediating Rotavirus Infection, *Journal of Virology*, 88(8), 4558–4571.
84. Flewett, T. H., Bryden, A. S., Davies, H., Woode, G. N., Bridger, J. C., Derrick, J. M. (1974), Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves, *The Lancet*, 304(7872), 61–63.
85. Flewett, T. H., Woode, G. N. (1978), The rotaviruses, *Archives of Virology*, 57(1), 1–23.
86. Fukai, K., Saito, T., Fukuda, O., Hagiwara, A., Inoue, K., Sato, M. (2006), Molecular characterization of equine group A rotavirus, Nasuno, isolated in Tochigi Prefecture, Japan, *Veterinary Journal*, 172, 369–373.
87. Fukai, K., Sakai, T., Kamata, H. (1998), Distribution of G serotypes and P genotypes of bovine group A rotavirus isolated in Japan, *Australian Veterinary Journal*, 76, 418–422.
88. Fukai, K., Takahashi, T., Tajima, K., Koike, S., Iwane, K., Inoue, K. (2007), Molecular characterization of a novel bovine group A rotavirus, *Veterinary Microbiology*, 123, 217–224.
89. Fulton, R. W., Johnson, C. A., Pearson, J., Woode, G. N. (1981), Isolation of a rotavirus from a newborn dog with diarrhea, *American Journal of Veterinary Research*, 42, 841–843.

90. Garaicoechea, L., Bok, K., Jones, L. R., Combessies, G., Odeon, A., Fernandez, F., et al. (2006), Molecular characterization of bovine rotavirus circulating in beef and dairy herds in Argentina during a 10-year period (1994–2003), *Veterinary Microbiology*, 118, 1–11.
91. Garcia-Diaz, A., Lopez-Andujar, P., Rodriguez Diaz, J., Montava, R., Torres Barcelo, C., Ribes, J. M., et al. (2004), Nasal immunization of mice with a rotavirus DNA vaccine that induces protective intestinal IgA antibodies, *Vaccine*, 23, 489–498.
92. Gardet, A., Breton, M., Fontanges, P., Trugnan, G., Chwetzoff, S. (2006), Rotavirus spike protein VP4 binds to and remodels actin bundles of the epithelial brush border into actin bodies, *Journal of Virology*, 80(8), 3947–3956.
93. Ghosh, S., Varghese, V., Sinha, M., Kobayashi, N., Naik, T. N. (2007), Evidence for interstate transmission and increase in prevalence of bovine group B rotavirus strains with a novel VP7 genotype among diarrhoeic calves in Eastern and Northern states of India, *Epidemiology of Infections*, 135, 1324–1330.
94. Gill, H., Prasad, J. (2008), Probiotics, immunomodulation, and health benefits, *Advances in Experimental and Medical Biology*, 606, 423–454.
95. Gouvea, V., de Castro, L., Timenetsky, M. C., Greenberg, H., Santos, N. (1994), Rotavirus serotype G5 associated with diarrhea in Brazilian children, *Journal of Clinical Microbiology*, 32, 1408–1409.
96. Graham, K. L., Takada, Y., Coulson, B. S. (2006), Rotavirus spike protein VP5* binds alpha 2 beta 1 integrin on the cell surface and competes with virus for cell binding and infectivity, *Journal of General Virology*, 87, 1275–1283.
97. Gratia, M., Vende, P., Charpilienne, A., Baron, H. C., Laroche, C., Sarot, E., et al. (2016), Challenging the roles of NSP3 and untranslated regions in rotavirus mRNA translation, *PLOS ONE*, 11(1), e0145998.
98. Greenberg, H. B., Clark, H. F., Offit, P. A. (1994), Rotavirus pathology and pathophysiology, In: Ramig R. F. (editor), *Rotaviruses, Current Topics in Microbiology and Immunology*, 185. Springer, New York, 255–283.
99. Greenberg, H. B., Estes, M. K. (2009), Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination, *Gastroenterology*, 136(6), 1939–1951.
100. Grimwood, K., Lambert, S. B. (2009), Rotavirus vaccines: opportunities and challenges, *Human Vaccines*, 5(2), 57–69.
101. Gulati, B. R., Deepa, R., Singh, B. K., Rao, C. D. (2007), Diversity in Indian equine rotaviruses: identification of genotype G10, P6[1] and G1 strains and a new VP7 genotype (G16) strain in specimens from diarrheic foals in India, *Journal of Clinical Microbiology*, 45, 972–978.

102. Hagbom, M., Sharma, S., Lundgren, O., Svensson, L. (2012), Towards a human rotavirus disease model, *Current Opinion in Virology*, 2(4), 408–418.
103. Hall, G. A., Bridger, J. C., Parson, K. R., Cook, R. (1993), Variation in rotavirus virulence: a comparison of pathogenesis in calves between two rotavirus of different virulence, *Veterinary Pathology*, 30, 223–233.
104. Hall, G. A., Parsons, K. R., Reynolds, D. J., Morgan, J. H. (1985), Detection of enteropathogenic viruses in paraffin embedded intestinal tissue of calves by immunoperoxidase, *Journal of Medical Microbiology*, 19, 14.
105. Hammami, S., Castro, A. E., Osburn, B. I. (1990), Comparison of polyacrylamide gel electrophoresis, an enzyme-linked-immunosorbent assay, and an agglutination test for the direct identification of bovine rotavirus from feces and coelectrophoresis of viral RNAs, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2, 184–190.
106. Heinrich, H. W., Schirmeier, H., Lange, E., Granzow, H. (1983), Cross infection with rotavirus of different species, *Archives Experimental Veterinamedicine*, 37, 55–60.
107. Herrmann, J. E. (2006), DNA vaccines against enteric infections, *Vaccine*, 24, 3705–3708.
108. Holland, R. E. (1990), Some infectious causes of diarrhea in young farm animals, *Clinical Microbiological Reviews*, 3, 345–375.
109. Hopkins, R. S., Gaspard, G. B., Williams, F. P., Karlin, R. J., Cukor, G., Blacklow, N. R. (1984), A community waterborne gastroenteritis outbreak: evidence for rotavirus as the agent, *American Journal of Public Health*, 74(3), 263–265.
110. Hoque, S. A., Kobayashi, M., Takanashi, S., Anwar, K. S., Watanabe, T., Khamrin, P., et al. (2018), Role of rotavirus vaccination on an emerging G8P[8] rotavirus strain causing an outbreak in central Japan, *Vaccine*, 36, 43–49.
111. Hoshino, Y., Baldwin, C. A., Scott, F. W. (1981), Isolation and characterization of feline rotavirus, *Journal of General Virology*, 54, 313–323.
112. Hoshino, Y., Jones, R. W., Kapikian, A. Z. (2002), Characterization of neutralization specificities of outer capsid spike protein VP4 of selected murine, lapine, and human rotavirus strains, *Virology*, 299(1), 64–71.
113. Hoshino, Y., Wyatt, R. G., Greenberg, H. B., Kalica, A. R., Flores, J., Kapikian, A. Z. (1983), Serological comparison of canine rotavirus with various simian and human rotaviruses by plaque reduction neutralization and hemagglutination inhibition tests, *Infection and Immunity*, 41, 169–173.
114. Hoshino, Y., Wyatt, R. G., Scott, F. W., Appel, M. J. (1982), Isolation and characterization of a canine rotavirus, *Archives of Virology*, 72, 113–125.

115. Hua, J., Mansell, E. A., Patton, J. T. (1993), Comparative analysis of the rotavirus NS53 gene: conservation of basic and cysteine-rich regions in the protein and possible stem-loop structures in the RNA, *Virology*, 196(1), 372–378.
116. Huang, J. A., Nagesha, H. S., Snodgrass, D. R., Holmes, I. H. (1992), Molecular and serological analyses of two bovine rotaviruses (B-11 and B-60) causing calf scours in Australia, *Journal of Clinical Microbiology*, 30, 85–92.
117. Hung, T., Wang, C., Fang, Z., Chou, Z., Chang, X., Liang, X., et al. (1984), Waterborne outbreak of rotavirus diarrhea in adults in China caused by a novel rotavirus, *The Lancet*, 323(8387), 1139–1142.
118. Hussein, A. H., Cornaglia, E., Saber, M. S., el-Azhary, Y. (1995), Prevalence of serotypes G6 and G10 group A rotaviruses in dairy calves in Quebec, *Canadian Journal of Veterinary Research*, 59, 235–237.
119. Hyser, J. M., Collinson-Pautz, M. R., Utama, B., Estes, M. K. (2010), Rotavirus disrupts calcium homeostasis by NSP4 viroporin activity, *mBio*, 1(5).
120. Hyser, J. M., Estes, M. K. (2009), Rotavirus vaccines and pathogenesis: 2008, *Current Opinion in Gastroenterology*, 25(1), 36–43.
121. Jackwood, P. M. J., Spackman, E., Day, J. M., Rives, D. (2007), Periodic monitoring of commercial turkeys for enteric viruses indicates continuous presence of astrovirus and rotavirus on the farms, *Avian Diseases*, 51, 674–680.
122. Jayaram, H., Estes, M. K., Prasad, B. V. (2004), Emerging themes in rotavirus cell entry, genome organization, transcription and replication, *Virus Research*, 101(1), 67–81.
123. Johne, R., Reetz, J., Kaufer, B. B., Trojnar, E. (2016), Generation of an avian-mammalian rotavirus reassortant by using a helper virus-dependent reverse genetics system, *Journal of Virology*, 90, 1439–1443.
124. Kaminjolo, J. S., Adesiyun, A. A. (1994), Rotavirus infection in calves, piglets, lambs and goat kids in Trinidad, *British Veterinary Journal*, 150, 293–299.
125. Kang, B. K., Song, D. S., Jung, K. I., Lee, C. S., Park, S. J., Oh, J. S., et al. (2007), Genetic characterization of canine rotavirus isolated from a puppy in Korea and experimental reproduction of disease, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19, 78–83.
126. Kattoura, M. D., Chen, X., Patton, J. T. (1994), The rotavirus RNA-binding protein NS35 (NSP2) forms 10S multimers and interacts with the viral RNA polymerase, *Virology*, 202(2), 803–813.
127. Katz, E. M., Esona, M. D., Betrapally, N. S., De La Cruz De Leon, L. A., Neira, Y. R., Rey, G. J., et al. (2019), Whole-gene analysis of inter-genogroup reassortant rotaviruses from the

- Dominican Republic: Emergence of equine-like G3 strains and evidence of their reassortment with locally-circulating strains, *Virology*, 534, 114–131.
128. Kelkar, S. D., Zade, J. K. (2004), Group B rotaviruses similar to strain CAL-1, have been circulating in Western India since 1993, *Epidemiology and Infection*, 132(4), 745–749.
 129. Khamrin, P., Maneekarn, N., Peerakome, S., Chan-it, W., Yagyu, F., Okitsu, S., et al. (2007), Novel porcine rotavirus of genotype P[27] shares new phylogenetic lineage with G2 porcine rotavirus strain, *Virology*, 361, 243–252.
 130. Khamrin, P., Maneekarn, N., Peerakome, S., Yagyu, F., Okitsu, S., Ushijima, H. (2006), Molecular characterization of a rare G3P[3] human rotavirus reassortant strain reveals evidence for multiple human-animal interspecies transmissions, *Journal of Medical Virology*, 78, 986–994.
 131. Kharalambiev, K. H., Georgiev, G. K., Mitov, B. (1983), Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for detecting rotavirus, *Veterinary Bulletin*, 53, 5274.
 132. Kim, Y., Nielsen, P. R., Hodgins, D., Chang, K. O., Saif, L. J. (2002), Lactogenic antibody responses in cows vaccinated with recombinant bovine rotavirus-like particles (VLPs) of two serotypes or inactivated bovine rotavirus vaccines, *Vaccine*, 20, 1248–1258.
 133. Kirkwood, C. D. (2010), Genetic and antigenic diversity of human rotaviruses: potential impact on vaccination programs, *The Journal of Infectious Diseases*, 202(Suppl 1), S43–48.
 134. Kohara, J., Tsunemitsu, H. (2000), Correlation between maternal serum antibodies and protection against bovine rotavirus diarrhea in calves, *Journal of Veterinary Medical Science*, 62, 219–221.
 135. Komoto, S., Sasaki, J., Taniguchi, K. (2006), Reverse genetics system for introduction of site-specific mutations into the double-stranded RNA genome of infectious rotavirus, *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 103, 4646–4651.
 136. Koopmans, M., Brown, D. (1999), Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe, *Acta Paediatrica*, 88(Suppl 426), S14–19.
 137. Kosek, M., Bern, C., Guerrant, R. L. (2003), The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000, *Bulletin of the World Health Organization*, 81(3), 197–204.
 138. Leshem, E., Moritz, R. E., Curns, A. T., Zhou, F., Tate, J. E., Lopman, B. A., et al. (2014), Rotavirus vaccines and health care utilization for diarrhea in the United States (2007–2011), *Pediatrics*, 134(1), 15–23.
 139. Leung, A. K., Kellner, J. D., Davies, H. D. (2005), Rotavirus gastroenteritis, *Advances in Therapy*, 22 (5), 476–487.

140. Levy, K., Hubbard, A. E., Eisenberg, J. N. (2009), Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis, *International Journal of Epidemiology*, 38(6), 1487–1496.
141. Light, J. S., Hodes, H. L. (1943), Studies on epidemic diarrhea of the new-born: Isolation of a filtrable agent causing diarrhea in calves, *American Journal of Public Health and the Nation's Health*, 33(12), 1451–1454.
142. Linhares, A. C., Pinheiro, F. P., Freitas, R. B., Gabbay, Y. B., Shirley, J. A., Beards, G. M. (1981), An outbreak of rotavirus diarrhea among a non-immune, isolated South American Indian community, *American Journal of Epidemiology*, 113(6), 703–710.
143. López, S., Arias, C. F. (2012), Rotavirus-host cell interactions: an arms race, *Current Opinion in Virology*, 2(4), 389–398.
144. Luginbuhl, A., Reitt, K., Metzler, A., Kollbrunner, M., Corboz, L., Deplazes, P. (2005), Field study about prevalence and diagnostics of diarrhea causing agents in the new-born calf in a Swiss veterinary practice area, *Schweiz Arch Tierheilkd*, 147, 245–252.
145. Malik, S. V. S., Barbuddhe, S. B., Rawool, D. B., Vaidya, V. M., Sahare, A. M. (2005), Data sheet on rotaviruses (Global status of rotavirus infections in man and animals), In: *Animal Health and Production Compendium*, CAB International, Wallingford, UK.
146. Malik, S. V. S., Kumar, A., Bhilegaonkar, K. N. (1995), Rotavirus an emerging enteropathogen of man and animals: an overview, *Journal of Communicable Diseases*, 27, 199–207.
147. Martella, V., Banyai, K., Lorusso, E., Bellacicco, A. L., Decaro, N., Camero, M., et al. (2007), Prevalence of group C rotaviruses in weaning and post-weaning pigs with enteritis, *Veterinary Microbiology*, 123, 26–33.
148. Martella, V., Banyai, K., Matthijnsens, J., Buonavoglia, C., Ciarlet, M. (2010), Zoonotic aspects of rotaviruses, *Veterinary Microbiology*, 140(3–4), 246–255.
149. Martella, V., Ciarlet, M., Banyai, K., Lorusso, E., Arista, S., Lavazza, A., et al. (2007), Identification of group A porcine rotavirus strains bearing a novel VP4 (P) Genotype in Italian swine herds, *Journal of Clinical Microbiology*, 45, 577–580.
150. Martella, V., Pratelli, A., Elia, G., Decaro, N., Tempesta, M., Buonavoglia, C. (2001), Isolation and genetic characterization of two G3P5A [3] canine rotavirus strains in Italy, *Journal of Virological Methods*, 96, 43–49.
151. Martella, V., Pratelli, A., Greco, G., Gentile, M., Fiorente, P., Tempesta, M., et al. (2001), Nucleotide sequence variation of the VP7 gene of two G3-type rotaviruses isolated from dogs, *Virus Research*, 74, 17–25.

152. Martini, I. J., Gennari, G. M., Martins, S. S., Gouvea, V. S., Gatti, M. S. (2008), Changing distribution of human rotavirus serotypes during two epidemic outbreaks of gastroenteritis in Campinas, Sao Paulo, Brazil, 2003–2004: detection of G6 strains, *Journal of Clinical Virology*, 43, 244–246.
153. Mascarenhas, J. D., Leite, J. P., Lima, J. C., Heinemann, M. B., Oliveira, D. S., Araujo, I. T., et al. (2007), Detection of a neonatal human rotavirus strain with VP4 and NSP4 genes of porcine origin, *Journal of Medical Microbiology*, 56, 524–532.
154. Matthews, R. E. (1979), Third report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Classification and nomenclature of viruses, *Intervirology*, 12(3–5), 129–296.
155. Matthijnsens, J., Ciarlet, M., Heiman, E., Arijs, I., Delbeke, T., McDonald, S. M., et al. (2008), Full Genome-Based Classification of Rotaviruses Reveals a Common Origin between Human Wa-Like and Porcine Rotavirus Strains and Human DS-1-like and Bovine Rotavirus Strains, *Journal of Virology*, 82, 3204–3219.
156. Matthijnsens, J., Ciarlet, M., Rahman, M., Attoui, H., Bányai, K., Estes, M. K., et al. (2008), Recommendations for the classification of group A rotaviruses using all 11 genomic RNA segments, *Archive of Virology*, 153, 1621–1629.
157. Matthijnsens, J., Van Ranst, M. (2012), Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans, *Current Opinion in Virology*, 2, 426–433.
158. McNulty, M. S., Allan, G. M., Thompson, D. J., O’Boyle, J. D. (1978), Antibody to rotavirus in dogs and cats, *Veterinary Record*, 102, 534–535.
159. McNulty, M. S. (2003), Rotavirus infections, In: Saif, Y. M., Barnes, H. J., Glisson, J. R., Fadly, A. M., McDougald, L. R., Swayne, D. E. (editors), *Diseases of Poultry*, Iowa State Press, Ames, USA, 308–317.
160. Mebus, C. A., Kono, M., Underdahl, N. R., Twiehaus, M. J. (1971), Cell culture propagation of neonatal calf diarrhea (Scour) virus, *Canadian Veterinary Journal*, 12, 69–72.
161. Mebus, C. A., Stair, E. L., Underdahl, N. R., Twiehaus, M. J. (1971), Pathology of neonatal calf diarrhea induced by a reo-like virus, *Veterinary Pathology*, 8, 490–505.
162. Mebus, C. A., Underdahl, N. R., Rhodes, M. B., Twiehaus, M. J. (1969), Calf diarrhea (scours) reproduced with a virus from a field outbreak, *University of Nebraska Agriculture Research Bulletin*, 233, 1–16.
163. Mebus, C. A., Wyatt, R. G., Kapikian, A. Z. (1977), Intestinal lesions induced in gnotobiotic calves by the virus of human infantile gastroenteritis, *Veterinary Pathology*, 14, 273–282.

164. Mebus, C. A., Wyatt, R. G., Sharpee, R. L., Sereno, M. M., Kalica, A. R., Kapikian, A. Z., et al. (1976), Diarrhea in gnotobiotic calves caused by the reovirus-like agent of human infantile gastroenteritis (PDF), *Infection and Immunity*, 14(2), 471–474.
165. Mendes, V. M., De Beer, M. C., Goosen, G. H., Steele, A. D. (1994), Isolation and preliminary characterization of a caprine rotavirus, *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 61, 291–294.
166. Mochizuki, M., Nakagomi, T., Nakagomi, O. (1997), Isolation from diarrheal and asymptomatic kittens of three rotavirus strains that belong to the AU-1 genogroup of human rotaviruses, *Journal of Clinical Microbiology*, 35, 1272–1275.
167. Mohan, K. V., Atreya, C. D. (2001), Nucleotide sequence analysis of rotavirus gene 11 from two tissue culture-adapted ATCC strains, RRV and Wa, *Virus Genes*, 23(3), 321–329.
168. Moon, S., Humphrey, C. D., Kim, J. S., Baek, L. J., Song, J. W., Song, K. J., et al. (2011), First detection of group C rotavirus in children with acute gastroenteritis in South Korea, *Clinical Microbiology and Infection*, 17(2), 244–247.
169. Mori, Y., Sugiyama, M., Takayama, M., Atoji, Y., Masegi, T., Minamoto, N. (2001), Avian-to-mammal transmission of an avian rotavirus: analysis of its pathogenicity in a heterologous mouse model, *Virology*, 288, 63–70.
170. Moszynski, P. (2011), GAVI rolls out vaccines against child killers to more countries, *BMJ*, 343, d6217.
171. Müller, H., Johne, R. (2007), Rotaviruses: diversity and zoonotic potential—a brief review, *Berliner und Munchener Tierarztliche Wochenschrift*, 120(3–4), 108–112.
172. Muniappa, L., Georgiev, G. K., Kharalambiev, K. (1987), Rotavirus enteritis in buffaloes, *Veterinary Medicine Nauki*, 24, 10–14.
173. Munoz, M., Alvarez, M., Lanza, I., Carmenes, P. (1995), An outbreak of diarrhoea associated with atypical rotaviruses in goat kids, *Research in Veterinary Science*, 59, 180–182.
174. Murakami, T., Hirano, N., Inque, A., Chitose, K., Tsushiya, K., Ono, K., et al. (1986), Protective effects of orally administered immunoglobulins against experimental calf diarrhea, *Japanese Journal of Veterinary Science*, 48, 237–245.
175. Murphy, F. A., Gibbs, E. P. J., Horzinek, M. C., Studdert, M. J. (1999), Reoviridae. In: Murphy F.A., Gibbs E.P.J., Horzinek M.C., Studdert M.J. (editors), *Veterinary Virology*, Academic Press, USA, 391–404.
176. Myers, T. J., Schat, K. A. (1990), Natural killer cell activity of chicken intraepithelial leukocytes against rotavirus-infected target cells, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 26, 157–170.

177. Nair, N., Feng, N., Blum, L. K., Sanyal, M., Ding, S., Jiang, B., et al. (2017), VP4- and VP7-specific antibodies mediate heterotypic immunity to rotavirus in humans, *Science Translational Medicine*, 9(395), eaam5434.
178. Nakagomi, O., Mochizuki, M., Aboudy, Y., Shif, I., Silberstein, I., Nakagomi, T. (1992), Hemagglutination by a human rotavirus isolate as evidence for transmission of animal rotaviruses to humans, *Journal of Clinical Microbiology*, 30(4), 1011–1013.
179. Nakagomi, O., Nakagomi, T. (1991), Genetic diversity and similarity among mammalian rotaviruses in relation to interspecies transmission of rotavirus, *Archives of Virology*, 120, 43–55.
180. Nakagomi, O., Ohshima, A., Aboudy, Y., Shif, I., Mochizuki, M., Nakagomi, T., et al. (1990), Molecular identification by RNA-RNA hybridization of a human rotavirus that is closely related to rotaviruses of feline and canine origin, *Journal of Clinical Microbiology*, 28, 1198–1203.
181. Nakagomi, T., Matsuda, Y., Ohshima, A., Mochizuki, M., Nakagomi, O. (1989), Characterization of a canine rotavirus strain by neutralization and molecular hybridization assays, *Archives of Virology*, 106, 145–150.
182. Otto, P., Liebler-Tenorio, E. M., Elschner, M., Reetz, J., Lohren, U., Diller, R. (2006), Detection of rotaviruses and intestinal lesions in broiler chicks from flocks with runting and stunting syndrome (RSS), *Avian Diseases*, 50, 411–418.
183. Ouwehand, A., Vesterlund, S. (2003), Health aspects of probiotics, *Idrugs: The Investigational Drugs Journal*, 6(6), 573–580.
184. Palombo, E. A. (2002), Genetic analysis of Group A rotaviruses: evidence for interspecies transmission of rotavirus genes, *Virus Genes*, 24, 11–20.
185. Parashar, U. D., Gibson, C. J., Bresse, J. S., Glass, R. I. (2006), Rotavirus and severe childhood diarrhea, *Emerging Infectious Diseases*, 12(2), 304–306.
186. Parra, G. I., Vidales, G., Gomez, J. A., Fernandez, F. M., Parreno, V., Bok, K. (2008), Phylogenetic analysis of porcine rotavirus in Argentina: Increasing diversity of G4 strains and evidence of interspecies transmission, *Veterinary Microbiology*, 126, 243–250.
187. Patton, J. T. (1995), Structure and function of the rotavirus RNA-binding proteins, *The Journal of General Virology*, 76(11), 2633–2644.
188. Patton, J. T. (2012), Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world, *Discovery Medicine*, 13(68), 85–97.
189. Patton, J. T., Vasquez-Del Carpio, R., Spencer, E. (2004), Replication and transcription of the rotavirus genome, *Current Pharmaceutical Design*, 10(30), 3769–3777.

190. Paul, P. S., Lyoo, Y. S. (1993), Immunogens of rotaviruses, *Veterinary Microbiology*, 37, 299–317.
191. Penaranda, M. E., Ho, M. S., Fang, Z. Y., Dong, H., Bai, X. S., Duan, S. C., et al. (1989), Seroepidemiology of adult diarrhea rotavirus in China, 1977 to 1987, *Journal of Clinical Microbiology*, 27(10), 2180–2183.
192. Pesavento, J. B., Crawford, S. E., Estes, M. K., Prasad, B. V. (2006), Rotavirus proteins: structure and assembly, In: Roy P. (editor), *Reoviruses: Entry, Assembly and Morphogenesis, Current Topics in Microbiology and Immunology*, 309, 189–219, Springer, New York.
193. Phan, M. V., Anh, P. H., Cuong, N. V., Munnink, B. B., van der Hoek, L., My, P. T., et al. (2016), Unbiased whole-genome deep sequencing of human and porcine stool samples reveals circulation of multiple groups of rotaviruses and a putative zoonotic infection, *Virus Evolution*, 2(2), vew027.
194. Phan, T. G., Leutenegger, C. M., Chan, R., Delwart, E. (2017), Rotavirus I in feces of a cat with diarrhea, *Virus Genes*, 53(3), 487–490.
195. Pisanelli, G., Martella, V., Pagnini, U., DeMartino, L., Lorusso, E., Iovane, G., et al. (2005), Distribution of G (VP7) and P (VP4) genotypes in buffalo group A rotaviruses isolated in Southern Italy, *Veterinary Microbiology*, 110, 1–6.
196. Poncet, D., Aponte, C., Cohen, J. (1993), Rotavirus protein NSP3 (NS34) is bound to the 3' end consensus sequence of viral mRNAs in infected cells, *Journal of Virology*, 67(6), 3159–3165.
197. Prasad, B. V., Chiu, W. (1994), Structure of rotavirus. In: Ramig R. F. (editor). *Rotaviruses, Current Topics in Microbiology and Immunology*, 185, Springer, New York, 9–29.
198. Rainsford, E. W., McCrae, M. A. (2007), Characterization of the NSP6 protein product of rotavirus gene 11, *Virus Research*, 130(1–2), 193–201.
199. Ramani, S., Kang, P. (2007), Burden of disease and molecular epidemiology of group A rotavirus infections in India, *Indian Journal of Medical Research*, 125, 619–632.
200. Ramani, S., Hu, L., Venkataram Prasad, B. V., Estes, M. K. (2016), Diversity in rotavirus-host glycan interactions: A "sweet" spectrum, *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2(3), 263–273.
201. Ramig, R. F. (2004), Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection, *Journal of Virology*, 78, 10213–10220.
202. Rao, C. D., Gowda, K., Reddy, B. S. (2000), Sequence analysis of VP4 and VP7 genes of nontypeable strains identifies a new pair of outer capsid proteins representing novel P and G genotypes in bovine rotaviruses, *Virology*, 276, 104–113.

203. Reading, P. C., Holmskov, U., Anders, E. M. (1998), Antiviral activity of bovine collectins against rotaviruses, *Journal of General Virology*, 79, 2255–2263.
204. Reidy, N., Lennon, G., Fanning, S., Power, E., O’ Shea, H. (2006), Molecular characterization and analysis of bovine rotavirus strains circulating in Ireland 2002–2004, *Veterinary Microbiology*, 117, 242–247.
205. Rheingans, R. D., Heylen, J., Giaquinto, C. (2006), Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense?, *Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(Suppl 1), S48–S55.
206. Rodríguez, J. M., Luque, D. (2019), Structural Insights into Rotavirus Entry, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1215, 45–68.
207. Rodríguez, J. M., Chichón, F. J., Martín-Forero, E., González-Camacho, F., Carrascosa, J. L., Castón, J. R., et al. (2014), New insights into rotavirus entry machinery: stabilization of rotavirus spike conformation is independent of trypsin cleavage, *PLoS Pathology*, 10(5), e1004157.
208. Rohwedder, A., Schutz, K. I., Minamoto, N., Brussow, H. (1995), Sequence analysis of pigeon, turkey, and chicken rotavirus VP8* identifies rotavirus 993/83, isolated from calf feces, as a pigeon rotavirus, *Virology*, 210, 231–235.
209. Rubenstein, D., Milne, R. G., Buckland, R., Tyrrell, D. A. (1971), The growth of the virus of epidemic diarrhoea of infant mice (EDIM) in organ cultures of intestinal epithelium, *British Journal of Experimental Pathology*, 52(4), 442–445.
210. Ruiz, M. C., Leon, T., Diaz, Y., Michelangeli, F. (2009), Molecular biology of rotavirus entry and replication, *The Scientific World Journal*, 9, 1476–1497.
211. Ryan, M. J., Ramsay, M., Brown, D., Gay, N. J., Farrington, C. P., Wall, P. G. (1996), Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales, *Journal of Infectious Diseases*, 174(Suppl 1), S12–S18.
212. Saif, L. J., Fernandez, F. M. (1996), Group A rotavirus veterinary vaccines, *Journal of Infectious Diseases*, 174, 98–106.
213. Santos, N., Hoshino, Y. (2005), Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine, *Reviews in Medical Virology*, 15(1), 29–56.
214. Sassi, H. P., Sifuentes, L. Y., Koenig, D. W., Nichols, E., Clark-Greuel, J., Wong, L. F., et al. (2015), Control of the spread of viruses in a long-term care facility using hygiene protocols, *American Journal of Infection Control*, 43(7), 702–706.

215. Sato, K., Inaka, Y., Shinozaki, T., Matumoto, M. (1981), Neutralizing antibody to bovine rotavirus in various animal species, *Veterinary Microbiology*, 6, 259–261.
216. Schlafer, D. H., Scott, F. W. (1979), Prevalence of neutralizing antibody to the calf rotavirus in New York cattle, *Cornell Veterinarian*, 69, 262–271.
217. Schroeder, B. A., Street, J. E., Kalmakoff, J., Bellamy, A. R. (1982), Sequence relationships between the genome segments of human and animal rotavirus strains, *Journal of Virology*, 43, 379–385.
218. Schwers, A., Hoyois, P., Chappuis, G., Dagenais, L., Pastoret, P. P. (1982), Propagation of bovine rotavirus by cats and dogs, *Annals Research in Veterinary Science*, 13, 303–308.
219. Selim, S. A., Aziz, K. M., Sarker, A. J., Rahman, H. (1991), Rotavirus infection in calves in Bangladesh, *Veterinary Research Communications*, 15, 327–333.
220. Shawky, S. A., Saif, Y. M., Swayne, D. E. (1993), Role of circulating maternal antirotavirus IgG in protection of intestinal mucosal surface in turkey poult, *Avian Diseases*, 37, 1041–1050.
221. Shen, S., Burke, B., Desselberger, U. (1994), Rearrangement of VP6 gene of a group A rotavirus in combination with a point mutation affecting trimer stability, *Journal of Virology*, 68, 1682–1688.
222. Silvestri, L. S., Taraporewala, Z. F., Patton, J. T. (2004), Rotavirus replication: plus-sense templates for double-stranded RNA synthesis are made in viroplasm, *Journal of Virology*, 78(14), 7763–7774.
223. Simpson, E., Wittet, S., Bonilla, J., Gamazina, K., Cooley, L., Winkler, J. L. (2007), Use of formative research in developing a knowledge translation approach to rotavirus vaccine introduction in developing countries, *BMC Public Health*, 7, 281.
224. Snodgrass, D. R., Fitzgerald, T., Campbell, I., Scott, F. M., Browning, G. F., Miller, D. L., et al. (1990), Rotavirus serotypes 6 and 10 predominate in cattle, *Journal of Clinical Microbiology*, 28, 504–507.
225. Snodgrass, D. R., Herring, J. A., Campbell, I., Inglis, J. M., Hargreaves, F. D. (1984), Comparison of atypical rotavirus from calves, piglets, lambs and man, *Journal of General Virology*, 65, 909–914.
226. Steele, A. D., Geyer, A., Gerdes, G. H. (2004), Rotavirus infections. In: Coetzer J. A. W., Tustin R. C. (editors), *Infectious diseases of Livestock*, Oxford University Press, Southern Africa, pp. 1256–1264.
227. Sugiyama, M., Goto, K., Uemukai, H., Mori, Y., Ito, N., Minamoto, N. (2004), Attachment and infection to MA104 cells of avian rotaviruses require the presence of sialic acid on the cell surface, *Journal of Veterinary Medical Science*, 66, 461–463.

228. Sun, X., Li, D., Duan, Z. (2021), Structural Basis of Glycan Recognition of Rotavirus, *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 658029.
229. Sunil-Chandra, N. P., Mahalingam, S. (1994), Rotavirus-associated diarrhea in buffalo calves in Sri Lanka, *Research in Veterinary Science*, 56, 393–396.
230. Suzuki, H. (2019), Rotavirus replication: Gaps of knowledge on virus entry and morphogenesis, *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 248(4), 285–296.
231. Svensson, L. (2000), Diagnosis of foodborne viral infection in patients, *International Journal of Food Microbiology*, 59, 117–126.
232. Swain, P., Dhama, K. (1999), Calf diarrhea, *Indian Farming*, 48, 25–27.
233. Tan, J. A., Schnag, R. (1981), Inactivation of a rotavirus by disinfectants, *Medical Journal of Australia*, 1, 19–32.
234. Taraporewala, Z. F., Patton, J. T. (2004), Nonstructural proteins involved in genome packaging and replication of rotaviruses and other members of the Reoviridae, *Virus Research*, 101(1), 57–66.
235. Tate, J. E., Burton, A. H., Boschi-Pinto, C., Parashar, U. D. (2016), Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000-2013, *Clinical Infectious Diseases*, 62(Suppl 2), S96–S105.
236. Tate, J. E., Burton, A. H., Boschi-Pinto, C., Steele, A. D., Duque, J., Parashar, U. D. (2012), 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Infectious Diseases*, 12(2), 136–141.
237. Tate, J. E., Patel, M. M., Steele, A. D., Gentsch, J. R., Payne, D. C., Cortese, M. M., et al. (2010), Global impact of rotavirus vaccines, *Expert Review of Vaccines*, 9(4), 395–407.
238. Teodoroff, T. A., Tsunemitsu, H., Okamoto, K., Katsuda, K., Kohmoto, M., Kawashima, K., et al. (2005), Predominance of porcine rotavirus G9 in Japanese piglets with diarrhea: close relationship of their VP7 genes with those of recent human G9 strains, *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 1377–1378.
239. Trask, S. D., Ogden, K. M., Patton, J. T. (2012), Interactions among capsid proteins orchestrate rotavirus particle functions, *Current Opinion in Virology*, 2(4), 373–379.
240. Tzipori, S. (1985), The relative importance of enteric pathogens affecting neonates of domestic animals, *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine*, 29, 103–193.
241. Van Trang, N., Vu, H. T., Le, N. T., Huang, P., Jiang, X., Anh, D. D. (2014), Association between norovirus and rotavirus infection and histo-blood group antigen types in Vietnamese children, *Journal of Clinical Microbiology*, 52(5), 1366–1374.

242. Varghese, V., Ghosh, S., Das, S., Bhattacharya, S. K., Krishnan, T., Karmakar, P., et al. (2006), Characterization of VP1, VP2 and VP3 gene segments of a human rotavirus closely related to porcine strains, *Virus Genes*, 32, 241–247.
243. Vásquez-del Carpió, R., Morales, J. L., Barro, M., Ricardo, A., Spencer, E. (2006), Bioinformatic prediction of polymerase elements in the rotavirus VP1 protein, *Biological Research*, 39(4), 649–659.
244. Vende, P., Karoum, R., Manet, G., Rizet, C., Schelcher, F., Cohen, J., et al. (1999), Molecular epidemiology of bovine rotaviruses from the Charolais area, *Veterinary Research*, 30, 451–456.
245. Villarreal, L. Y. B., Uliana, G., Valenzuela, C., Chacon, J. L. V., Saidenberg, A. B. S., Sanches, A. A., et al. (2006), Rotavirus detection and isolation from chickens with or without symptoms, *Revue Brasilia Ciencia Avicola*, 8, 187–191.
246. Wakuda, M., Ide, T., Sasaki, J., Komoto, S., Ishii, J., Sanekata, T., et al. (2011), Porcine rotavirus closely related to novel group of human rotaviruses, *Emerging Infectious Diseases*, 17(8), 1491–1493.
247. Wani, S. A., Bhat, M. A., Ishaq, S. M., Ashrafi, M. A., Buchh, A. S., Haq, M. (2003), Detection of a mammalian-like group A rotavirus in diarrhoeic chicken, *Veterinary Microbiology*, 94, 13–18.
248. Wani, S. A., Bhat, M. A., Nawchoo, R., Munshi, Z. H., Bach, A. S. (2004), Evidence of rotavirus associated with neonatal lamb diarrhoea in India, *Tropical Animal Health and Production*, 36, 27–32.
249. Ward, R. L., Bernstein, D. I. (2009), Rotarix: a rotavirus vaccine for the world, *Clinical Infectious Diseases*, 48(2), 222–228.
250. Wigdorovitz, A., Mozgovoij, M., Santos, M. J. D., Parreno, V., Gomez, C., Perez-Filgueira, D. M., et al. (2004), Protective lactogenic immunity conferred by an edible peptide vaccine to bovine rotavirus produced in transgenic plants, *Journal of General Virology*, 85, 1825–1832.
251. Woode, G. N. (1976), Viral diarrhea in calves, *Veterinary Annual*, 16, 30–34.
252. Woode, G. N., Bew, M. E., Dennis, M. J. (1978), Studies on cross protection induced in calves by rotaviruses of calves, children and foals, *Veterinary Record*, 103, 32–34.
253. Woode, G. N., Bridger, J. C. (1975), Viral enteritis of calves, *Veterinary Record*, 96, 85–88.
254. Woode, G. N., Bridger, J. C., Jones, J. M., Flewett, T. H., Davies, H. A., Davis, H. A., et al. (1976), Morphological and antigenic relationships between viruses (rotaviruses) from acute gastroenteritis in children, calves, piglets, mice, and foals (PDF), *Infection and Immunity*, 14(3), 804–810.

-
255. Woode, G. N., Crouch, C. F. (1978), Naturally occurring and experimentally induced rotavirus infection of domestic and laboratory animals, *Journal of American Veterinary Medical Association*, 173, 522–526.
 256. World Health Organization (2015), Global Rotavirus Sentinel Hospital Surveillance Network (PDF).
 257. Yason, C. V., Schat, K. A. (1985), Isolation and characterization of avian rotaviruses, *Avian Diseases*, 29, 499–508.
 258. Yason, C. V., Schat, K. A. (1987), Pathogenesis of rotavirus infection in various age groups of chickens and turkeys: clinical signs and virology, *American Journal of Veterinary Research*, 48, 977–983.
 259. Yolken, R. H., Losonsky, G. A., Vonderfecht, S., Leister, F., Wee, S. B. (1985), Antibody to human rotavirus in cow's milk, *New England Journal of Medicine*, 312, 605–610.