

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-77-83

УДК 616.921.5(470)

Т.Н. Ильичева, А.А. Моисеева, К.И. Иванова, М.Ш. Азаев, В.Ю. Марченко

Серомониторинг маркеров вирусов гриппа с пандемическим потенциалом в Российской Федерации в 2021–2023 гг.*ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация*

В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора с 2005 г. проводится надзор за высокопатогенным гриппом. **Цель** работы – мониторинг маркеров вирусов гриппа с пандемическим потенциалом в сыворотках крови людей, имевших контакт с больной и/или погибшей птицей, а также жителей регионов, где наиболее вероятно появление новых вариантов вируса гриппа А. **Материалы и методы.** Сыворотки исследованы в реакции торможения гемагглютинации (РТГА). Положительные в РТГА сыворотки тестированы в реакции нейтрализации. **Результаты и обсуждение.** В 2021 г. было собрано 2076 образцов сыворотки крови в 19 регионах Российской Федерации. Только 7 образцов имели значимые титры в РТГА с вирусами А/Н5N8. В 2022 г. собрано 1620 образцов сыворотки крови в 23 регионах, 25 из них были положительными к вирусам гриппа А/Н5N8 и А/Н5N1. В январе – августе 2023 г. собрано 3335 образцов сыворотки в 31 регионе РФ, 28 из них были положительными к вирусам гриппа А/Н5N8 и А/Н5N1. Также проводится серомониторинг в отношении низкопатогенного вируса субтипа А/Н9N2. Количество серопозитивных образцов в 2021 г. было ниже 1 % (13 из 2076 образцов), в 2022 г. – 5,0 % (81 из 1620 образцов), в 2023 г. позитивных образцов – менее 1 % (31 из 3335 образцов). Полученные данные косвенно свидетельствуют, что в настоящее время среди населения Российской Федерации нет стабильной циркуляции вирусов зоонозного гриппа субтипов А/Н5N8 и А/Н5N1. Вирус гриппа субтипа А/Н9N2 широко распространен в многих странах мира и активно участвует в эволюции высокопатогенных субтипов вируса гриппа А/Н5Nx. В РФ наблюдается постепенное увеличение серопозитивности к вирусу А/Н9N2.

Ключевые слова: надзор за вирусами гриппа, сыворотки крови людей, антитела к вирусам зоонозного гриппа.

Корреспондирующий автор: Ильичева Татьяна Николаевна, e-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru.

Для цитирования: Ильичева Т.Н., Моисеева А.А., Иванова К.И., Азаев М.Ш., Марченко В.Ю. Серомониторинг маркеров вирусов гриппа с пандемическим потенциалом в Российской Федерации в 2021–2023 гг. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023; 4:77–83. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-77-83

Поступила 16.08.2023. Отправлена на доработку 20.09.2023. Принята к публ. 05.10.2023.

T.N. Ilyicheva, A.A. Moiseeva, K.I. Ivanova, M.Sh. Azaev, V.Yu. Marchenko

Serological Monitoring of Pandemic Influenza Virus Markers in the Russian Federation in 2021–2023*State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol'tsovo, Russian Federation*

Abstract. State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector” has been monitoring highly pathogenic influenza since 2005. **The aim** of this work was to track the markers of highly pathogenic influenza in the blood sera of people who had a contact with infected and/or deceased birds, as well as of residents from regions where emergence of new variants of influenza A virus is most likely to occur. **Materials and methods.** Sera were studied using hemagglutination inhibition test (HI test). HI-positive sera were subjected to virus neutralization reaction. **Results and discussion.** In 2021, 2076 blood serum samples from 19 regions of Russia were collected. Only 7 samples demonstrated significant titers in HI test with A/H5N8 viruses. In 2022, 1620 blood serum samples from 23 regions were obtained; 25 of them were positive for influenza A/H5N8 and A/H5N1 viruses. In 2023 (January–August), 3335 serum samples from 31 regions of the Russian Federation were collected. 28 samples were positive for influenza A/H5N8 and A/H5N1 viruses. Furthermore, we monitored blood sera for low-pathogenic A/H9N2 virus. The number of positive samples in 2021 was lower than 1 % (13 out of 2076); in 2022, it reached 5 % (81 out of 1620); in 2023, the share was lower than 1 % (31 out of 3335). The data obtained suggest indirectly that currently there is no stable circulation of zoonotic influenza A/H5N8 and A/H5N1 viruses in Russia. Influenza viruses A/H9N2 have widely spread in many countries of the world and actively participate in evolution of highly pathogenic influenza A/H5Nx viruses. The Russian Federation demonstrates a gradual increase in the number of blood serum samples with antibodies to A/H9N2 virus.

Key words: surveillance of influenza viruses, human blood sera, antibodies to zoonotic influenza viruses.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Tatiana N. Ilyicheva, e-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru.

Citation: Ilyicheva T.N., Moiseeva A.A., Ivanova K.I., Azaev M.Sh., Marchenko V.Yu. Serological Monitoring of Pandemic Influenza Virus Markers in the Russian Federation in 2021–2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2023; 4:77–83. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-77-83

Received 16.08.2023. Revised 20.09.2023. Accepted 05.10.2023.

Ilyicheva T.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-7688>
Azaev M.Sh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2587-4559>

Marchenko V.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-6732>

Естественным резервуаром вирусов гриппа А являются птицы водного и околородного ареалов, у которых болезнь протекает преимущественно в субклинической форме. В результате генетических изменений вирусы гриппа могут преодолевать видовой барьер и приобретать способность циркулировать среди новых хозяев. Иногда вирусы гриппа А становились эндемичными для других видов животных или человека.

Летом 2005 г. высокопатогенный вирус гриппа А(Н5N1) впервые выделен и охарактеризован в России. Тем не менее в 2005–2016 гг. ни в одном образце от людей вирус А(Н5Nх) не был обнаружен, и только единичные образцы сыворотки крови имели значимые титры в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и микронеutralизации с вирусами А(Н5N1), А(Н5N8), А(Н5N6) или А(Н9N2). За все время наблюдений ни одной сыворотки с антителами к высокопатогенному вирусу А(Н7N9) не обнаружено [1].

В 2016–2017 гг. зафиксирована масштабная эпизоотия среди диких и сельскохозяйственных птиц в европейской части России, вызванная высокопатогенным вирусом гриппа А(Н5N8). Наиболее крупные вспышки среди домашней птицы регистрировались на птицефабриках и частных подворьях республик Калмыкия, Татарстан, а также в Московской, Тульской, Нижегородской, Астраханской и Воронежской областях. В каждом регионе был проведен сбор образцов сывороток крови от людей, контактировавших с больной и павшей птицей (фермеры, сотрудники птицефабрик), для оценки уровня антител к высокопатогенному вирусу гриппа. Протестировано 760 образцов парных сывороток крови в РТГА с высокопатогенными штаммами вируса гриппа A/rook/Chany/32/2015 (Н5N1) и A/chicken/Sergiev Posad/38/2017 (Н5N8). Положительными в РТГА к штаммам А(Н5N1) и (Н5N8) были 28 и 61 образец соответственно. Сыворотки, положительные в РТГА, анализировали в реакции нейтрализации. Только 40 % образцов, положительных в РТГА, были положительными в реакции нейтрализации [2].

В декабре 2020 г. произошла вспышка высокопатогенного гриппа птиц А/Н5N8 на территории Владимирской птицефабрики в Астраханской области. Контактывали с мертвой птицей или находились на территории птицефабрики с начала вспышки 56 сельскохозяйственных рабочих. Собрано 56 образцов сыворотки и 37 мазков из носоглотки. Образцы сыворотки повторно брали через 14 и 44 дня после первого сбора. По данным районной больницы, у всех контактных в течение 21 дня наблюдения не было симптомов заболевания. Образцы сыворотки птицеводов тестировали в реакции нейтрализации в клетках MDCK, в реакции торможения гемагглютинации с эритроцитами лошади и биослойной интерферометрии (BLI). Наличие специфических антител IgG против вируса гриппа A/Astrakhan/3212/2020 (Н5N8), выделенного от сотрудника птицефабрики, под-

тверждено методом биослойной интерферометрии для 5 образцов сыворотки, полученных на 14-й день, и для всех образцов, полученных на 44-й день [3].

В зимний сезон 2016/17 г. высокопатогенный вирус гриппа птиц А(Н5Nх) клады 2.3.4.4 вызвал одну из крупнейших эпизоотий в Европе (2781 вспышка). Еще большее количество вспышек среди домашней птицы (3777) и случаев массовой гибели диких птиц произошли в 2020–2021 гг. Во время этой волны появлялись множественные реассортанты с участием высокопатогенных вирусов А(Н5Nх), они быстро диверсифицировались, что привело к совместной циркуляции 19 различных генотипов, принадлежащих к 5 различным подтипам (Н5N1, Н5N3, Н5N4, Н5N5 и Н5N8). Глобальное распространение и рекомбинация с различными местными низкопатогенными вирусами увеличивает множественность вирусов клады 2.3.4.4 и происходит намного быстрее и с более высокой скоростью, чем наблюдалось в прошлом для других ветвей вирусов Н5, Н7 или Н9.

В связи с этим целью работы являлся поиск маркеров вирусов гриппа с пандемическим потенциалом в сыворотках крови людей, имевших контакт с больной и/или погибшей птицей, и жителей регионов, расположенных на путях миграции дикой водоплавающей птицы.

Материалы и методы

Образцы сывороток крови людей собраны сотрудниками центров гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации. Данные о регионе и периоде сбора образцов представлены в табл. 1.

Сыворотки исследовали в реакции торможения гемагглютинации и реакции нейтрализации по общепринятым методикам [4]. В РТГА использовали антигенами, представляющими собой вирусодержащую культуральную жидкость, инактивированную β-пропиолактоном. Для приготовления антигенов использовали высокопатогенные штаммы A/chicken/Astrakhan/32105/2020 (Н5N8) и A/Астрахань/3212/2020 (Н5N8), выделенные от кур и человека соответственно во время вспышки зоонозного гриппа на птицефабрике в Астраханской области в 2020 г., высокопатогенный штамм A/chicken/Khabarovsk/24-12V/2022 (Н5N1), высокопатогенный штамм A/chicken/Nghe An/27VTC/2018 (Н5N6) и низкопатогенные штаммы A/chicken/NghiLoc/222VTC/2019 (Н9N2) и A/chicken/Primorsky Krai/03/2018 (Н9N2), выделенные из образцов, собранных во Вьетнаме и России соответственно. Все штаммы выделены в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Антигенная характеристика штаммов А/Н5 приведена в табл. 2.

Результаты и обсуждение

В 2021 г. нами было собрано 2076 образцов сыворотки крови в 19 регионах РФ от людей, кон-

Таблица 1 / Table 1

Данные о тестированных образцах сыворотки крови

Data on blood sera samples tested

Регион сбора Region of collection	Количество собранных образцов в году Number of samples collected per year			Регион сбора Region of collection	Количество собранных образцов в году Number of samples collected per year		
	2021	2022	2023		2021	2022	2023
Волгоградская область Volgograd Region	50		50	Рязанская область Ryazan Region		14	
Магаданская область Magadan Region	200	23	138	Орловская область Orel Region		6	
Костромская область Kostroma Region	50			Калужская область Kaluga Region		12	4
Сахалинская область Sakhalin Region	150		775	Белгородская область Belgorod Region		30	
Новосибирская область Novosibirsk Region	265			Челябинская область Chelyabinsk Region		17	
Республика Татарстан Republic of Tatarstan	100	8	100	Ямало-Ненецкий автономный округ Yamalo-Nenets Autonomous District		185	
Республика Крым Republic of Crimea	50	52	50	Ростовская область Rostov Region		10	
Астраханская область Astrakhan Region	87	49	112	Республика Ингушетия Republic of Ingushetia		25	50
Ханты-Мансийский автономный округ Khanty-Mansi Autonomous District	24		40	Пермский край Perm Territory			380
Республика Башкортостан Republic of Bashkortostan	200			Республика Калмыкия Republic of Kalmykia			125
Краснодарский край Krasnodar Territory	200			Приморский край Primorsk Territory			205
Пензенская область Penza Region	58			Амурская область Amur Region			50
Ставропольский край Stavropol Territory	50	74	200	Чеченская Республика Chechen Republic			50
Самарская область Samara Region	331	48		Республика Марий Эл Mari El Republic			80
Республика Дагестан Republic of Dagestan	6			Московская область Moscow Region			48
Оренбургская область Orenburg Region	100	220		Калининградская область Kaliningrad Region			10
Хабаровский край Khabarovsk Territory	100	72	250	Нижегородская область Nizhny Novgorod Region			29
Тюменская область Tyumen Region	10	260	134	Ярославская область Yaroslavl Region			154
Курская область Kursk Region		114		Смоленская область Smolensk Region			9
Саратовская область Saratov Region		65	77	Республика Коми Komi Republic			6
Курганская область Kurgan Region		5		Владимирская область Vladimir Region			18
Удмуртская Республика Udmurt Republic		5	60	Воронежская область Voronezh Region			2
Кировская область Kirov Region		274		Вологодская область Vologda Region			79
Республика Адыгея Republic of Adygea		52	50	Всего образцов Total number of samples	2076	1620	3335

Таблица 2 / Table 2

Антигенная характеристика штаммов вируса гриппа подтипа А/Н5 по данным РТГА

Antigenic characteristics of A/H5 subtype influenza virus strains according to HI test

Вирусы Viruses		Референс-сыворотки хорьков Reference sera of ferrets				
		A/gyrfalcon/ Washington/ 41088-6/2014	A/Astrakhan/ 3212/2020	A/chicken/ Nghe An/ 27VTC/2018	A/dalmatian pelican/ Astrakhan/ 213-2V/2022	A/chicken/ Khabarovsk/ 24-1V/2022
Референс-антигены Reference antigens	Субтип Subtype	Субклада Subclade				
		2.3.4.4c	2.3.4.4b	2.3.4.4f	2.3.4.4b	2.3.4.4b
A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014	H5N8	320	640	640	640	320
A/Astrakhan/3212/2020	H5N8	80	160	80	80	160
A/chicken/Astrakhan/32105/2020	H5N8	80	160	80	80	160
A/chicken/Nghe An/27VTC/2018	H5N6	320	640	640	640	320
A/dalmatian pelican/Astrakhan/213-2V/2022	H5N1	160	320	320	320	320
A/chicken/Khabarovsk/24-1V/2022	H5N1	20	80	80	80	320

тактировавших с домашней или сельскохозяйственной птицей. Только единичные образцы сыворотки крови имели значимые титры в РТГА с вирусами А/Н5Н8 (7 образцов, менее 1 %). В 2022 г. собрано 1620 образцов сыворотки крови в 23 регионах РФ от людей, контактировавших с домашней птицей. Положительными к вирусам гриппа А/Н5Н8 и А/Н5Н1 были 25 образцов (1,5 %). В январе – августе 2023 г. собрано 3335 образцов сыворотки в 31 регионе РФ, менее 1 % (28 шт.) были положительными к вирусам гриппа А/Н5Н8 и А/Н5Н1. Результаты представлены в табл. 3.

Положительные в РТГА образцы тестировали в реакции нейтрализации, все образцы были отрицательными (титр ниже 1:20).

Одна из проблем с тестированием сывороток на наличие антител к вирусам А/Н5Nx заключается в том, что часто антисыворотки против одного штамма не взаимодействуют в РТГА с другими штаммами того же субтипа, а иногда и той же субклады. Поэтому при тестировании сывороток приходится использовать несколько штаммов. При анализе вспышек птичьего гриппа мы используем в РТГА и вируснейтрализации штамм вируса, выделенный от птиц на этой территории и штамм(ы), наиболее ча-

сто выделяемые на территории России в последнее время, или антигенно сходные штаммы, выделенные в других регионах.

Кроме маркеров высокопатогенных вирусов субтипов А/Н5Nx, мы проводим серомониторинг в отношении низкопатогенного вируса субтипа А/Н9N2. В 2021 г. количество серопозитивных образцов было ниже 1 % (13 из 2076 сывороток крови), в 2022 г. серопозитивных к А/Н9 – уже 5,0 % (81 из 1620 сывороток крови). Возможно, это связано с меньшим количеством собранных образцов, так как в 2023 г. позитивных образцов опять было менее 1 % (31 из 3335 образцов) (см. табл. 1).

Все сыворотки, положительные в РТГА, исследовали в реакции нейтрализации. Все образцы, положительные в РТГА с вирусом А/Н9N2, в реакции нейтрализации были также положительными (титры выше 1:40).

Чтобы вызвать пандемию, вирус гриппа должен преодолеть два основных барьера: во-первых, он должен быть антигенно новым для человека, во-вторых, вирус должен передаваться напрямую от человека к человеку с высокой эффективностью.

Одновременное заражение человека вирусом сезонного гриппа А (оптимально адаптированно-

Таблица 3 / Table 3

Количество позитивных образцов сыворотки крови к вирусам А/Н5 и А/Н9 по данным РТГА в 2021–2023 гг.

The number of positive for A/H5 and A/H9 viruses blood sera samples according to HI test in 2021–2023

Период сбора образцов Years of sample collecting	Всего собранных образцов Total number of samples collected	Процент (количество) серопозитивных к А/Н5 образцов Percent (number) of A/H5 seropositive specimens	Процент (количество) серопозитивных к А/Н9N2 образцов Percent (number) of A/H9N2 seropositive specimens
2021	2076	<1 % (7)	<1 % (13)
2022	1620	1,5 % (25)	5 % (81)
2023 (январь – август) (January-August)	3335	<1 % (11)	0,9 % (31)

го к человеку) и вирусом гриппа птиц (или других животных) может привести к реассортации (пересортировке геномов). В этом случае увеличивается вероятность появления нового варианта вируса, антигенно отличающегося от человеческих штаммов (гены гемагглютинина и/или нейраминидазы от вируса гриппа животных) и способного размножаться в человеческих клетках (остальные РНК-сегменты от вируса гриппа человека). Но чтобы появился вирус, эффективно заражающий и передающийся от человека к человеку, необходима дальнейшая адаптация [5].

На всех этапах жизненного цикла вирус использует ферменты, другие молекулы или структуры клетки-хозяина, поэтому вирусу гриппа человека недостаточно «поменять» наружные гликопротеины на гликопротеины вирусов животных, чтобы появился пандемический вариант. Еще сложнее выглядит процесс постепенной адаптации вируса гриппа птиц к человеку.

Так, в прошлых пандемиях гриппа требовалось как минимум две адаптивные замены в рецептор-связывающем сайте, чтобы сместить предпочтение от $\alpha 2,3$ SA (рецептор для вируса гриппа птиц) к $\alpha 2,6$ SA (рецептор для вируса гриппа человека) [6]. Вирусный гемагглютинин синтезируется как неактивный предшественник, чтобы избежать преждевременной активации. Протеолитическое расщепление предшественника гемагглютинина (HA0) протеазами на субъединицы HA1 и HA2 делает возможным высвобождение вирусных молекул из эндосомы. Поскольку ферменты для разрезания HA0 не закодированы в геноме вируса, вирус использует протеазы клетки-хозяина. Доступность соответствующих протеаз хозяина имеет решающее значение для эффективной репликации вируса. Слияние вирусной и клеточной мембран происходит при кислом pH среды, после необратимого конформационного изменения HA [7]. Все вирусы гриппа А имеют pH активации HA от 5,0 до 6,0, при этом для птичьих вирусов (подтипы H5N1, H7N7, H7N9, H9N2) средний pH активации HA равен 5,7, а для вирусов человека (подтипы H1N1, H3N2) – 5,4.

Для проникновения рибонуклеопротеина в ядро вирус использует клеточный импортин α , в транскрипции и репликации используется белок ANP32A из семейства кислых ядерных фосфопротеинов, в трансляции мРНК сплайсированных вирусных генов участвует регулятор сплайсинга хозяина huTRA2A, при транскрипции генома вирус использует РНК-полимеразу II хозяина (Pol II), а рибосомы, комплекс Гольджи, цитоплазматический ретикулум задействованы в синтезе вирусных белков и транспорте их к местам сборки вирусных частиц. Кроме того, температура тела человека 37 °С, а водоплавающих птиц, например, 41–43 °С (утка) и 40–42 °С (гусь).

Даже краткое перечисление основных препятствий для репликации вируса гриппа животных в ор-

ганизме человека показывает, почему вирусы гриппа птиц не часто проникают в человеческую популяцию и вызывают значительные вспышки заболевания и даже пандемии. Тем не менее с определенной периодичностью пандемии гриппа случаются. Полагают, что в появлении пандемических вирусов задействованы два основных механизма: реассортация геномов вирусов гриппа человека и животных и/или постепенная адаптация к новому хозяину.

При любом механизме появления пандемических вариантов вируса есть предпандемический период, который необходим вирусу для оптимальной адаптации к человеку. Отследить этот процесс сложно, так как новые, промежуточные, варианты вируса могут не вызывать тяжелого заболевания человека и долго оставаться незамеченными. В таком случае понять, идет ли процесс адаптации, можно косвенно, по результатам анализа сывороток крови населения тех регионов, где наиболее вероятно появление вирусных вариантов с пандемическим потенциалом.

Ситуация в мире с заболеванием людей птичьим гриппом остается напряженной. Так, с января 2003 по сентябрь 2023 г. зарегистрировано в общей сложности 876 случаев заражения людей вирусом птичьего гриппа А(H5N1). Из них 458 – со смертельным исходом, в результате чего уровень летальности составил 53 %. С 2014 г. во Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) зарегистрировано в общей сложности 87 лабораторно подтвержденных случаев заражения людей вирусом гриппа А(H5N6), включая 33 случая летального исхода (уровень летальности – 38 %). Последний случай инфицирования человека вирусом А/Н5 зарегистрирован во Вьетнаме 22 октября 2022 г., подтип NA определить не удалось. С марта 2013 г. во всем мире зарегистрировано в общей сложности 1568 случаев заболевания людей птичьим гриппом А(H7N9), уровень летальности – более 40 %. Последний случай зарегистрирован 5 апреля 2019 г. С декабря 2015 г. ВОЗ зарегистрировано 90 случаев заражения людей птичьим гриппом А(H9N2), включая 2 смертельных случая (оба на фоне сопутствующих заболеваний). Из них 88 случаев – в Китае и 2 – в Камбодже. Последний случай зарегистрирован в Китае 22 июня 2023 г. [8]. До настоящего времени на территории России не зафиксировано ни одного случая заболевания человека, вызванного вирусами А(H5Nx), А(H7N9), А(H9N2).

В ГНЦ ВБ «Вектор» проводятся исследования высокопатогенного вируса гриппа, идентифицированного и/или выделенного на территории Российской Федерации. Частью этой программы является мониторинг маркеров вирусов гриппа с пандемическим потенциалом в сыворотках крови людей, имевших контакт с больной и/или погибшей птицей, а также жителей регионов, где наиболее вероятно появление вирусов с пандемическим потенциалом.

В 2021–2023 гг. на территории России зафиксированы вспышки высокопатогенного гриппа птиц, вызванные вирусом субтипа А(H5N1) клады

2.3.4.4 [9]. Тем не менее только единичные образцы сыворотки крови людей, собранные в 2021–2023 гг., взаимодействовали в РТГА с вирусами субтипов A/H5Nx, но были отрицательными в реакции нейтрализации. Это позволяет предположить, что на территории России нет стабильной циркуляции среди людей вирусов зоонозного гриппа субтипов A(H5N8) и A(H5N1).

Еще одна серьезная проблема для здравоохранения связана с низкопатогенным вирусом гриппа птиц A(H9N2). Большинство случаев заражения людей этим вирусом подтверждены у детей. В большинстве случаев контакт с домашней птицей подтвержден как вероятный источник патогена. Многочисленные данные показывают высокие уровни серопозитивности среди птицеводов во многих энзоотических странах, включая Индию, Камбоджу, Китай, Вьетнам, Египет, Гонконг, Иран, Таиланд и Пакистан [10].

По-видимому, в России инфекции A/H9N2 также протекают в основном в легкой форме или бессимптомно и не передаются дальше, что можно объяснить плохой (на сегодняшний день) адаптацией вирусов A(H9N2) к человеку. При этом положительные в РТГА образцы сыворотки крови, собранные в 2021–2023 гг., были положительными и в реакции нейтрализации.

Эксперты полагают, что с вирусом A/H9N2 может быть связано появление будущего пандемического штамма. Так, ретроспективно было показано, что вирус A/H5N1, вызвавший вспышку в 1997 г. в Гонконге, получил все гены, кроме генов NA и NA, от совместно циркулировавших вирусов A/H9N2. Начиная с 2013 г. рекомбинация между вирусами A/H9N2 генетической линии G57 и другими циркулирующими подтипами привела к образованию множества зоонозных вирусов гриппа H7N9, H10N8 и H5N6 с высокой смертностью при заболевании людей [11]. Каждый из этих вирусов содержит шесть генов вируса A/H9N2. Кроме того, несколько высокопатогенных вирусов A/H5Nx содержат один или несколько генов из A/H9N2. Помимо передачи своих генов, было несколько случаев, когда вирусы A/H9N2 получали отдельные или множественные комбинации генов от других вирусов птичьего гриппа. Например, известно, что преобладающая линия A/H9N2, циркулирующая в Пакистане и Бангладеш, получила несколько генов от высокопатогенных вирусов A/H7N3 и A/H5N1 [12]. По-видимому, широкое распространение вирусов A/H9N2 может способствовать появлению будущих пандемических штаммов вируса гриппа.

Несмотря на отсутствие устойчивой циркуляции вирусов гриппа A/H9N2 среди населения России, наблюдается постепенное увеличение количества образцов сыворотки крови людей, имеющих нейтрализующие антитела к этому субтипу вируса гриппа.

Таким образом, предотвратить появление новых вариантов вируса гриппа А мы не можем. Но отследить появление зоонозных вирусов, которые посте-

пенно адаптируются к человеку, – вполне посильная задача. Для этого Роспотребнадзором создана система надзора за появлением пандемических штаммов вируса гриппа, в которую составной частью входит исследование сывороток человека на присутствие антител к вирусам зоонозного гриппа.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Ilyicheva T., Sobolev I., Susloparov I., Kurskaya O., Durymanov A., Sharshov K., Shestopalov A. Monitoring of influenza viruses in Western Siberia in 2008–2012. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 20:177–87. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.08.025.
2. Ilyicheva T.N., Durymanov A.G., Svyatchenko S.V., Marchenko V.Y., Sobolev I.A., Bakulina A.Y., Goncharova N.I., Kolosova N.P., Susloparov I.M., Pyankova O.G., Ryzhikov A.B., Maksyutov R.A. Humoral immunity to influenza in an at-risk population and severe influenza cases in Russia in 2016–2017. *Arch. Virol.* 2018; 163(10):2675–85. DOI: 10.1007/s00705-018-3904-9.
3. Pyankova O.G., Susloparov I.M., Moiseeva A.A., Kolosova N.P., Onkhonova G.S., Danilenko A.V., Vakalova E.V., Shendo G.L., Nekeshina N.N., Noskova L.N., Demina J.V., Frolova N.V., Gavrilova E.V., Maksyutov R.A., Ryzhikov A.B. Isolation of clade 2.3.4.4b A(H5N8), a highly pathogenic avian influenza virus, from a worker during an outbreak on a poultry farm, Russia, December 2020. *Euro Surveill.* 2021; 26(24):2100439. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100439.
4. Ильичева Т.Н., Нетёсов С.В., Гуреев В.Н. Вирусы гриппа. Методы. Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2019. 258 с.
5. AbuBakar U., Amrani L., Kamarulzaman F.A., Karsani S.A., Hassandarvish P., Khairat J.E. Avian influenza virus tropism in humans. *Viruses*. 2023; 15(4):833. DOI: 10.3390/v15040833.
6. Lazniewski M., Dawson W.K., Szczepinska T., Plewczynski D. The structural variability of the influenza A hemagglutinin receptor-binding site. *Brief. Funct. Genom.* 2018; 17(6):415–27. DOI: 10.1093/bfpg/ely042.
7. Russell C.J., Hu M., Okda F.A. Influenza hemagglutinin protein stability, activation, and pandemic risk. *Trends Microbiol.* 2018; 26(10):841–53. DOI: 10.1016/j.tim.2018.03.005.
8. WHO. Avian Influenza Weekly Update Number 914. 22 September 2023. [Электронный ресурс]. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20230922.pdf?sfvrsn=5f006f99_120.
9. Марченко В.Ю., Святченко С.В., Онхонова Г.С., Гончарова Н.И., Рыжиков А.Б., Максютов Р.А., Гаврилова Е.В. Обзор эпизоотологической ситуации по высокопатогенному гриппу птиц в России и мире в 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 1:48–55. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-48-55.
10. Khan S.U., Anderson B.D., Heil G.L., Liang S., Gray G.C. A systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of influenza A(H9N2) infection among humans. *J. Infect. Dis.* 2015; 212(4):562–9. DOI: 10.1093/infdis/jiv109.
11. Liu K., Ding P., Pei Y., Gao R., Han W., Zheng H., Ji Z., Cai M., Gu J., Li X., Gu M., Hu J., Liu X., Hu S., Zhang P., Wang X., Wang X., Liu X. Emergence of a novel reassortant avian influenza virus (H10N3) in Eastern China with high pathogenicity and respiratory droplet transmissibility to mammals. *Sci. China. Life Sci.* 2022; 65(5):1024–35. DOI: 10.1007/s11427-020-1981-5.
12. Marinova-Petkova A., Shanmuganatham K., Feeroz M.M., Jones-Engel L., Hasan M.K., Akhtar S., Turner J., Walker D., Seiler P., Franks J., McKenzie P., Krauss S., Webby R.J., Webster R.G. The continuing evolution of H5N1 and H9N2 influenza viruses in Bangladesh between 2013 and 2014. *Avian Dis.* 2016; 60(1 Suppl.):108–17. DOI: 10.1637/11136-050815-Reg.

References

1. Ilyicheva T., Sobolev I., Susloparov I., Kurskaya O., Durymanov A., Sharshov K., Shestopalov A. Monitoring of influenza viruses in Western Siberia in 2008–2012. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 20:177–87. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.08.025.
2. Ilyicheva T.N., Durymanov A.G., Svyatchenko S.V., Marchenko V.Y., Sobolev I.A., Bakulina A.Y., Goncharova N.I., Kolosova N.P., Susloparov I.M., Pyankova O.G., Ryzhikov A.B., Maksyutov R.A. Humoral immunity to influenza in an at-risk popu-

lation and severe influenza cases in Russia in 2016–2017. *Arch. Virol.* 2018; 163(10):2675–85. DOI: 10.1007/s00705-018-3904-9.

3. Pyankova O.G., Susloparov I.M., Moiseeva A.A., Kolosova N.P., Onkhonova G.S., Danilenko A.V., Vakalova E.V., Shendo G.L., Nekeshina N.N., Noskova L.N., Demina J.V., Frolova N.V., Gavrilova E.V., Maksyutov R.A., Ryzhikov A.B. Isolation of clade 2.3.4.4b A(H5N8), a highly pathogenic avian influenza virus, from a worker during an outbreak on a poultry farm, Russia, December 2020. *Euro Surveill.* 2021; 26(24):2100439. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100439.

4. Ilyicheva T.N., Netesov S.V., Gureev V.N. [Influenza Viruses. Methods]. Novosibirsk: Printing and Publishing House of Novosibirsk State University; 2019. 258 p.

5. AbuBakar U., Amrani L., Kamarulzaman F.A., Karsani S.A., Hassandarvish P., Khairat J.E. Avian influenza virus tropism in humans. *Viruses.* 2023; 15(4):833. DOI: 10.3390/v15040833.

6. Lazniewski M., Dawson W.K., Szczepinska T., Plewczynski D. The structural variability of the influenza A hemagglutinin receptor-binding site. *Brief. Funct. Genom.* 2018; 17(6):415–27. DOI: 10.1093/bfpg/ely042.

7. Russell C.J., Hu M., Okda F.A. Influenza hemagglutinin protein stability, activation, and pandemic risk. *Trends Microbiol.* 2018; 26(10):841–53. DOI: 10.1016/j.tim.2018.03.005.

8. WHO. Avian Influenza Weekly Update Number 914. 22 September 2023. [Internet]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro---documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20230922.pdf?sfvrsn=5f006f99_120.

9. Marchenko V.Yu., Svyatchenko S.V., Onkhonova G.S., Goncharova N.I., Ryzhikov A.B., Maksyutov R.A., Gavrilova E.V. [Review on the epizootiological situation on highly pathogenic avian influenza around the world and in Russia in 2022]. *Problemy Osobo*

Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; (1):48–55. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-48-55.

10. Khan S.U., Anderson B.D., Heil G.L., Liang S., Gray G.C. A systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of influenza A(H9N2) infection among humans. *J. Infect. Dis.* 2015; 212(4):562–9. DOI: 10.1093/infdis/jiv109.

11. Liu K., Ding P., Pei Y., Gao R., Han W., Zheng H., Ji Z., Cai M., Gu J., Li X., Gu M., Hu J., Liu X., Hu S., Zhang P., Wang X., Wang X., Liu X. Emergence of a novel reassortant avian influenza virus (H10N3) in Eastern China with high pathogenicity and respiratory droplet transmissibility to mammals. *Sci. China. Life Sci.* 2022; 65(5):1024–35. DOI: 10.1007/s11427-020-1981-5.

12. Marinova-Petkova A., Shanmuganatham K., Feeroz M.M., Jones-Engel L., Hasan M.K., Akhtar S., Turner J., Walker D., Seiler P., Franks J., McKenzie P., Krauss S., Webby R.J., Webster R.G. The continuing evolution of H5N1 and H9N2 influenza viruses in Bangladesh between 2013 and 2014. *Avian Dis.* 2016; 60(1 Suppl.):108–17. DOI: 10.1637/11136-050815-Reg.

Authors:

Ilyicheva T.N., Moiseeva A.A., Ivanova K.I., Azaev M.Sh., Marchenko V.Yu. State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”. Kol’tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Об авторах:

Ильичева Т.Н., Моисеева А.А., Иванова К.И., Азаев М.Ш., Марченко В.Ю. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., р.п. Колцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.