

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-88-93

УДК 616.921.5:614.4

Т.Н. Ильичева, К.И. Иванова, Н.Д. Болдырев, А.В. Даниленко, А.А. Моисеева, Н.П. Колосова,
В.Ю. Марченко, А.Б. Рыжиков

Популяционный иммунитет к гриппу и опасность появления вируса с пандемическим потенциалом

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация

Популяционный иммунитет является определяющим фактором в отношении распространения различных вариантов вируса гриппа, поэтому имеет большое значение для прогнозирования эпидемий, характеристики эпидемического процесса и оценки эффективности вакцинальных кампаний. **Целью** работы явился мониторинг маркеров сезонных вирусов гриппа и вирусов гриппа птиц в сыворотках крови жителей Российской Федерации в 2023–2024 гг. **Материалы и методы.** Образцы сывороток крови здоровых доноров собраны в Сибирском федеральном округе (СФО) Российской Федерации в октябре – ноябре 2023 г. Кроме того, в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и вируснейтрализации исследованы сыворотки крови людей, имевших контакт с больной и/или погибшей птицей, и жителей регионов, расположенных на путях миграции дикой водоплавающей птицы. **Результаты и обсуждение.** Показано, что накануне эпидемического сезона 2023/2024 гг. в СФО популяционный иммунитет к гриппу был на уровне, рекомендованном Всемирной организацией здравоохранения, – не менее 50 % иммунного населения. Однако среди лиц, имевших контакт с больной и/или погибшей птицей, гуморальный иммунитет к сезонному гриппу был существенно ниже – от 5 до 30 % серопозитивных в зависимости от региона. В РТГА с вирусами гриппа птиц А/Н5Nх и А/Н9N2 положительными были 0 и 3,7 % образцов соответственно. Риск возникновения пандемического вируса гриппа можно снизить путем 75–100%-й вакцинации против сезонного гриппа и контроля уровня антител у работников птицефабрик и других организаций, непосредственно связанных с разведением и переработкой птицы.

Ключевые слова: надзор за вирусами гриппа птиц, 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., Иванова К.И., Болдырев Н.Д., Даниленко А.В., Моисеева А.А., Колосова Н.П., Марченко В.Ю., Рыжиков А.Б. Популяционный иммунитет к гриппу и опасность появления вируса с пандемическим потенциалом. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 4:88–93. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-88-93

Поступила 12.07.2024. Отправлена на доработку 30.09.2024. Принята к публ. 04.10.2024.

T.N. Ilyicheva, K.I. Ivanova, N.D. Boldyrev, A.V. Danilenko, A.A. Moiseeva, N.P. Kolosova,
V.Yu. Marchenko, A.B. Ryzhikov

Population Immunity to Influenza and the Risk of Emergence of a Pandemic Virus

State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol'tsovo, Russian Federation

Abstract. Population immunity is a determining factor in relation to the spread of various variants of the influenza virus, and therefore is of great importance for predicting epidemics, characterizing the epidemic process and assessing the effectiveness of vaccination campaigns. **The aim** of the work was to monitor markers of seasonal influenza viruses and avian influenza viruses in the blood serum of residents of the Russian Federation in 2023–2024. **Materials and methods.** Blood serum samples from healthy donors were collected in the Siberian Federal District of the Russian Federation in October–November 2023. In addition, blood sera from people who had had contact with sick and/or dead birds and from residents of regions located on migration routes of wild waterfowl were studied in HI-test (hemagglutination inhibition) and virus neutralization. **Results and discussion.** It is shown that ahead of the epidemic season of 2023/2024, population immunity to influenza in the Siberian Federal District was at the level recommended by the World Health Organization (WHO) – at least 50 % of the immune population. However, among individuals who had had contact with sick and/or dead birds, humoral immunity to seasonal influenza was significantly lower – from 5 % to 30 % seropositive, depending on the region. HI-test on avian influenza viruses A/H5Nx and A/H9N2 has revealed 0 and 3.7 % of positive samples, respectively. The risk of a pandemic influenza virus emergence can be reduced by 75–100 % vaccination against seasonal influenza and monitoring antibody levels in poultry farm workers and employees of other organizations directly involved in poultry breeding and processing.

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

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

Funding: The study was conducted as part of the implementation of a state assignment from the Rospotrebnadzor.

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

Citation: Ilyicheva T.N., Ivanova K.I., Boldyrev N.D., Danilenko A.V., Moiseeva A.A., Kolosova N.P., Marchenko V.Yu., Ryzhikov A.B. Population Immunity to Influenza and the Risk of Emergence of a Pandemic Virus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 4:88–93. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-88-93

Received 12.07.2024. Revised 30.09.2024. Accepted 04.10.2024.

Ilyicheva T.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-7688>
Ivanova K.I., ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3191-1360>
Boldyrev N.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8854-0287>
Danilenko A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3214-2794>

Kolosova N.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8855-8592>
Marchenko V.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-6732>
Ryzhikov A.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7009-0748>

Вирусы гриппа А представляют серьезную угрозу для здоровья людей. Вирусы гриппа А и В вызывают сезонные эпидемии, но только вирусы гриппа А вызывали в прошлом пандемии с большой смертностью и экономическими издержками [1, 2]. В настоящее время вирусы гриппа птиц ограничено реплицируются в клетках млекопитающих, но за счет накопления мутаций или генетической реассортации они могут преодолевать межвидовые барьеры. Дальнейшая адаптация этих вирусов к человеку может привести к появлению штаммов, эффективно передающихся воздушно-капельным путем, и, в конечном итоге, к появлению пандемического вируса.

Вирусы гриппа птиц дифференцируют на низко- и высокопатогенные штаммы. Низкопатогенные штаммы вируса вызывают лишь легкое заболевание у домашних птиц, высокопатогенные штаммы, такие как H5Nx и H7N9, могут вызывать заболевания со 100 % смертностью птиц [3, 4]. Как правило, высокопатогенные вирусы возникают из низкопатогенных штаммов в результате реассортации [5].

В 2023 г. наблюдалось наиболее масштабное за последние годы географическое распространение высокопатогенного вируса гриппа в Российской Федерации. Вспышки регистрировались среди дикой и домашней птицы на территории 23 регионов, а также зафиксирована вспышка, вызванная вирусом гриппа птиц, среди морских котиков в Сахалинской области. Все вспышки вызваны штаммами вируса гриппа А(H5N1) генетической клады 2.3.4.4b. Антигенно и генетически они соответствовали предложенным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) кандидатным вакцинным штаммам A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8), A/chicken/Ghana/AVL-763_21VIR7050-39/2021 (H5N1) и A/American Wigeon/South Carolina/22-000345-001/2021 (H5N1) [6].

Популяционное исследование иммунитета – это инструмент прогнозирования развития эпидемиологической ситуации, а также планирования мероприятий по вакцинопрофилактике гриппа. Популяционное исследование позволяет решать широкий круг задач, в том числе характеризовать иммунитет к различным вариантам вирусов гриппа, планировать профилактические мероприятия, выявлять группы риска, контролировать вирусы гриппа животных у людей, контактирующих с ними, и др.

В связи с этим целью нашей работы явился мониторинг маркеров сезонных вирусов гриппа и вирусов гриппа птиц в сыворотках крови жителей Российской Федерации в 2023–2024 гг.

Материалы и методы

Мы проводим мониторинг коллективного иммунитета к вакцинным штаммам вируса гриппа и отслеживаем появление маркеров вируса гриппа

с пандемическим потенциалом (А/Н5Nx, А/Н7N9, А/Н9N2) в сыворотках крови человека во время вспышек птичьего гриппа в индивидуальных хозяйствах и на предприятиях по разведению и переработке птицы, а также круглогодично среди людей, проживающих в местах концентрации диких водоплавающих птиц.

Образцы сывороток крови здоровых доноров собраны сотрудниками центров гигиены и эпидемиологии в Сибирском федеральном округе (СФО) Российской Федерации в октябре – ноябре 2023 г. Сбор сывороток, транспортировка материала в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора и методика реакции торможения гемагглютинации (РТГА) выполнялись, как описано в [7].

Кроме того, исследованы сыворотки крови людей, имевших контакт с больной и/или погибшей птицей, и жителей регионов, расположенных на путях миграции дикой водоплавающей птицы. Образцы сыворотки крови людей исследовали в РТГА и вируснейтрализации, как описано в [8]. В РТГА использовали штаммы А/Астрахань/3212/2020 (H5N8), A/chicken/Khabarovsk/24-12V/2022 (H5N1), A/chicken/Voronezh_oblast/193-1V/2024 (H5N1) и низкопатогенные штаммы A/chicken/NghiLoc/222VTC/2019 (H9N2) и A/chicken/Primorsky Krai/03/2018 (H9N2), обработанные бета-пропиолактоном. Все штаммы выделены в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Результаты и обсуждение

В октябре – ноябре 2023 г. собрано 1327 сывороток крови от здоровых доноров в СФО, в основном от городского населения. Сыворотки исследованы в РТГА с вакцинными штаммами A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09, A/Darwin/9/2021 (H3N2), B/Austria/1359417/2021 (линия B/Victoria). Результаты представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, популяционный иммунитет к вирусам гриппа А у городского населения в СФО

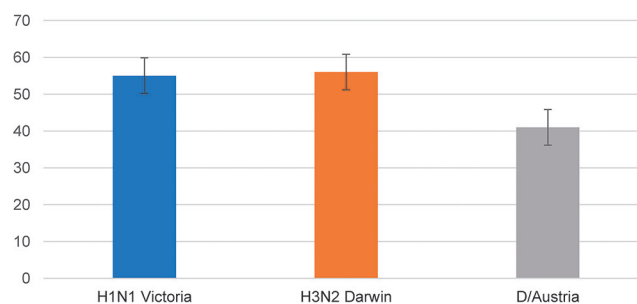


Рис. 1. Процент положительных образцов к вакцинным штаммам вируса гриппа в СФО в октябре – ноябре 2023 г.

Fig. 1. Percentage of positive samples for vaccine influenza viruses in the Siberian Federal District in October–November, 2023

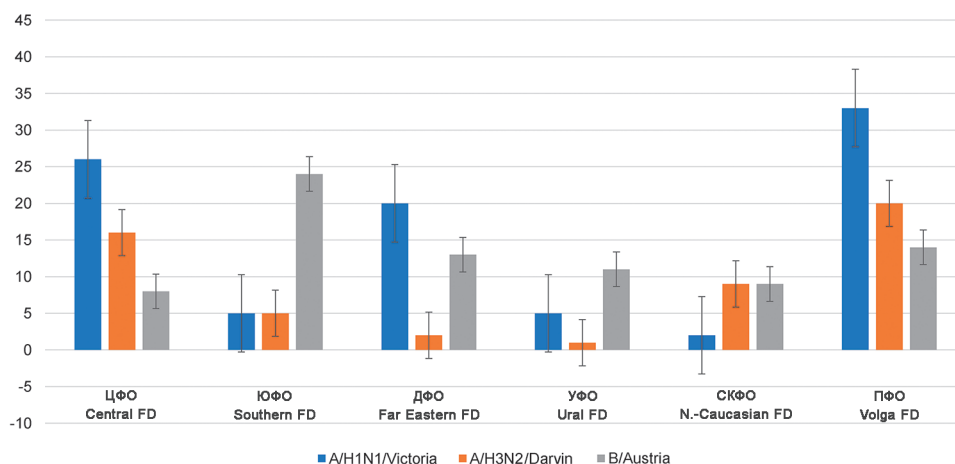


Рис. 2. Гуморальный иммунитет к сезонному гриппу у людей, занимающихся разведением и переработкой домашней птицы. Октябрь – ноябрь 2023 г.

Fig. 2. Humoral immunity to seasonal influenza in people involved in breeding and processing of poultry. October – November, 2023

накануне эпидемического сезона 2023/2024 гг. был на уровне, рекомендованном ВОЗ, – не менее 50 %.

Иная картина наблюдалась при исследовании гуморального иммунитета у людей, связанных с разведением и переработкой домашней птицы, а также жителей регионов, расположенных на путях миграции дикой водоплавающей птицы. Против вакцинных штаммов вирусов гриппа нами протестировано 1266 образцов, собранных в разных регионах Российской Федерации. Результаты представлены на рис. 2.

ВОЗ рекомендует вакцинировать не менее 75 % людей из групп риска (дети, беременные женщины, пожилые люди, а также страдающие диабетом, сердечно-сосудистыми и другими хроническими заболеваниями) [9]. Работники птицефабрик, на наш взгляд, также должны быть отнесены к группе риска из-за опасности возможного появления пандемического штамма вируса гриппа в результате реассортации, если происходит одновременное заражение человека вирусом гриппа птиц и эпидемическим вирусом гриппа [10].

С целью контроля за появлением вирусов гриппа с пандемическим потенциалом мы проводим мониторинг антител к вирусам гриппа птиц в сыворотках людей. С октября 2023 по май 2024 г. нами получено 4346 образцов сыворотки крови людей из 40 регионов РФ, из них не было ни одного положительного в РТГА и вируснейтрализации к вирусу гриппа A/H5N8 и/или A/H5N1. К вирусу гриппа A/H9N2 положительных в РТГА образцов было 159 (3,7 %), более 90 % из них (144 образца) были положительными и в реакции вируснейтрализации. Ни один из образцов сыворотки не прореагировал с вирусом A(H7N9) в РТГА, даже в разведении 1:10.

В конце декабря 2023 – январе 2024 г. на птицефабрике в Воронежской области произошла вспышка высокопатогенного вируса гриппа A/H5N1. Методом ПЦР-РВ нами обнаружена РНК вируса гриппа A/H5 в образцах от птиц. Также в одном образце от человека выявлен генетический материал вируса A/H3N2 (Ct H3=33,08; Ct N2=29,96). От погибшей птицы нами выделен вирус A/chicken/Voronezh_oblast/193-

1V/2024 (H5N1) генетической клады 2.3.4.4b (EPI_ISL_18830915). Секвенирование генома вируса A/H3N2 из образца от сотрудника птицефабрики показало, что гемагглютинин вируса A/H3N2 относится к кладе 2a.3a.1.

Проведено NGS-секвенирование положительных по H5N1 образцов от птиц. В результате получено 10 полных геномов. Все вирусы, для которых определена генетическая последовательность, принадлежали субтипу A/H5N1 клады 2.3.4.4b.

Во время вспышки высокопатогенного гриппа на птицефабрике в Воронежской области в конце декабря 2023 – начале января 2024 г. в России продолжалась эпидемия сезонного гриппа, среди циркулировавших штаммов значительно преобладали варианты вируса A(H3N2). Сыворотки крови работников птицефабрики, контактировавших с больной и/или погибшей птицей (442 шт.), мы исследовали в РТГА и вируснейтрализации с вирусами A/chicken/Voronezh_oblast/193-1V/2024 (H5N1) и A/chicken/NghiLoc/222VTC/2019 (H9N2). Всего обнаружено 26 образцов, которые в РТГА оказались положительными с одним или обоими штаммами. Все эти образцы исследованы в РТГА с вакцинным штаммом A/Darwin/9/2021 (H3N2). Результаты представлены в таблице.

Как видно из представленных данных, из 26 образцов, в которых обнаружены антитела к вирусам гриппа птиц A/chicken/Voronezh_oblast/193-1V/2024 (H5N1) и/или A/chicken/NghiLoc/222VTC/2019 (H9N2), только в 5 образцах (менее 20 %) выявлены антитела к вакцинному штамму A/Darwin/9/2021 (H3N2).

Эти факты еще раз свидетельствуют о низком уровне вакцинации персонала птицефабрик и других организаций, занимающихся разведением и переработкой птицы. Вакцинация от сезонного гриппа должна охватывать не менее 75 % сотрудников.

Несмотря на достижения науки и медицины, грипп остается угрозой для здоровья людей и животных. Широкий круг хозяев обеспечивает вирусам гриппа A большую вероятность генетической реассортации, что может привести к появлению зооноз-

Титры в РТГА сывороток, положительных к вирусу
A/chicken/Voronezh-oblast/193-1V/2024 (H5N1) и/или A/chicken/NghiLoc/222VTC/2019 (H9N2)

HI-titers of sera positive
for the A/chicken/Voronezh-oblast/193-1V/2024 (H5N1) virus and/or A/chicken/NghiLoc/222VTC/2019 (H9N2) virus

Шифр сыворотки Serum cypher	Титр в РТГА HI-titer			Шифр сыворотки Serum cypher	Титр в РТГА HI-titer		
	H5N1	H9N2	H3N2		H5N1	H9N2	H3N2
213	–	160	–	56	40	–	–
185	–	40	–	229	20	–	–
437	–	160	–	230	20	–	–
439	–	160	–	305	80	160	40
442	–	160	–	326	40	–	40
235	–	40	80	371	20	–	–
236	–	80	160	278	20	–	–
301	–	160	–	435	20	160	40
302	–	160	–	377	–	40	–
394	–	40	–	333	–	40	–
5	20	–	–	322	–	40	–
6	20	–	–	10	–	40	–
21	20	–	–	167	–	40	–
55	40	–	–				

Примечания:
С антигенами H5N1 и H9N2 положительной считали сыворотку с обратным титром в РТГА ≥ 20 . Каждую сыворотку тестировали трижды с эритроцитами индейки; результаты различались не более чем в 2 раза, за титр сыворотки принимали меньшее значение.
Все сыворотки, положительные в РТГА с антигеном A/chicken/Voronezh-oblast/193-1V/2024 (H5N1), оказались отрицательными в реакции вируснейтрализации с живым вирусом в клетках MDCK.
В РТГА с антигеном A/Darwin/9/2021 (H3N2) серопозитивными считали образцы с обратным титром в РТГА ≥ 40 , каждую сыворотку тестировали трижды с эритроцитами морской свинки.

Notes:
For H5N1 and H9N2 viruses, serum with a reverse HI-titer ≥ 20 was considered positive. Each serum was tested three times with turkey red blood cells; the results differed by no more than two-fold; the lower value was taken as the serum titer.
All sera that were positive in the HI-test with the A/chicken/Voronezh-oblast/193-1V/2024 (H5N1) virus turned out to be negative in the virus neutralization reaction with live virus in MDCK cells.
In the HI-test with the A/Darwin/9/2021 (H3N2) virus, samples with a reverse titer ≥ 40 were considered seropositive; each serum was tested three times with guinea pig red blood cells.

ных штаммов, способных распространиться на человеческую популяцию. Это происходит, хоть и редко, обычно с ограниченной возможностью передачи от человека к человеку. Наибольшее беспокойство в настоящее время вызывает продолжающееся распространение птичьего вируса A/H5Nx, H7N9, A/H9N2 на тех, кто контактирует с домашней птицей.
Геном вируса гриппа А состоит из восьми одноцепочечных сегментов РНК с отрицательным смыслом. Совместное инфицирование одного хозяина разными штаммами иногда приводит к реассортации геномов, что увеличивает вирусное разнообразие и быструю эволюцию [11]. Следует отметить, что из четырех пандемий гриппа в прошлом три были вызваны штаммами, возникшими в результате реассортации [12]. Феномен несоответствия сегментов (включая несоответствие РНК и белков между коинфицирующими вирусами) приводит к образованию потомства дефектных вирусов [13]. И наоборот, реассортантные вирусы с высоким уровнем генетической совместимости РНК-сегментов и вирусных белков могут повысить адаптивность, патогенность и трансмиссивность вируса и даже приобрести спо-

собность передаваться воздушно-капельным путем. Реассортантный вирус H7N6 с генами внутренних белков, вероятно, полученными из H7N9 и H5N6, продемонстрировал сопоставимую аффинность связывания как с птичьими, так и с человеческими рецепторами и эффективную передачу воздушно-капельным путем среди морских свинок [14]. Новый реассортантный вирус H10N3, гены внутренних белков которого хорошо сочетаются и происходят от вируса H9N2, передается между морскими свинками при прямом контакте и воздушно-капельным путем [15]. Кроме того, обнаружено, что соответствие поверхностных гликопротеинов HA и NA с РНК-сегментами 1, 2, 3, 5 (белки PB2, PB1, PA, NP) имеет решающее значение для того, будут ли вирусы гриппа А успешно передаваться среди людей [16, 17].
В 2023–2024 гг. среди собранных нами образцов сыворотки крови 0 и 3,7 % проб оказались положительными в РТГА к вирусам гриппа A/H5Nx и A/H9N2 соответственно. Более 90 % образцов сыворотки, положительных в РТГА, оказались положительными в реакции нейтрализации. За все время наблюдения (начиная с 2005 г.) не обнаружено ни

одного образца сыворотки крови человека, положительного к вирусу гриппа A/H7N9.

Российская система мониторинга вирусов гриппа с пандемическим потенциалом включает анализ сывороток крови человека на наличие антител к вирусам сезонного и зоонозного гриппа [9]. В связи с этим мы надеемся, что продолжение настоящего исследования поможет своевременно отслеживать появление новых вариантов вируса гриппа с пандемическим потенциалом на территории Российской Федерации.

Мы полагаем, что риск возникновения пандемического вируса гриппа можно снизить путем 75–100%-й вакцинации против сезонного гриппа и контроля уровня антител у работников птицефабрик и других организаций, непосредственно связанных с разведением и переработкой птицы.

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

Финансирование. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания Роспотребнадзора.

Список литературы

1. Fukuyama S., Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Curr. Opin. Immunol.* 2011; 23(4):481–6. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.016.
2. Doran A., Colvin C.L., McLaughlin E. What can we learn from historical pandemics? A systematic review of the literature. *Soc. Sci. Med.* 2024; 342:116534. DOI: 10.1016/j.socscimed.2023.116534.
3. de Bruin A.C.M., Funk M., Spronken M.I., Gultyaev A.P., Fouchier R.A.M., Richard M. Hemagglutinin subtype specificity and mechanisms of highly pathogenic avian influenza virus genesis. *Viruses.* 2022; 14(7):1566. DOI: 10.3390/v14071566.
4. Lee D.H., Criado M.F., Swayne D.E. Pathobiological origins and evolutionary history of highly pathogenic avian influenza viruses. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2021; 11(2):a038679. DOI: 10.1101/cshperspect.a038679.
5. Escalera-Zamudio M., Golden M., Gutiérrez B., Théze J., Keown J.R., Carrique L., Bowden T.A., Pybus O.G. Parallel evolution in the emergence of highly pathogenic avian influenza A viruses. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):5511. DOI: 10.1038/s41467-020-19364-x. Erratum in: *Nat. Commun.* 2020; 11(1):6070. DOI: 10.1038/s41467-020-20006-5.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. 364 с.
7. Ilyicheva T., Durymanov A., Susloparov I., Kolosova N., Goncharova N., Svyatchenko S., Petrova O., Bondar A., Mikheev V., Ryzhikov A. Fatal cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0165332. DOI: 10.1371/journal.pone.0165332.
8. WHO. Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2011. [Электронный ресурс]. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090_eng.pdf?sequence=1.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf>.
10. Ильячева 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.
11. Ganti K., Bagga A., Carnaccini S., Ferreri L.M., Geiger G., Joaquin Caceres C., Seibert B., Li Y., Wang L., Kwon T., Li Yu., Morozov I., Ma W., Richt J., Perez D., Koelle K., Lowen A.C.

Influenza A virus reassortment in mammals gives rise to genetically distinct within-host subpopulations. *Nat. Commun.* 2022; 13(1):6846. DOI: 10.1038/s41467-022-34611-z.

12. Li C., Chen H. Enhancement of influenza virus transmission by gene reassortment. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014; 385:185–204. DOI: 10.1007/82_2014_389.

13. White M.C., Lowen A.C. Implications of segment mismatch for influenza A virus evolution. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(1):3–16. DOI: 10.1099/jgv.0.000989.

14. Zhao Z., Liu L., Guo Z., Zhang C., Wang Z., Wen G., Zhang W., Shang Y., Zhang T., Jiao Z., Chen L., Zhang C., Cui H., Jin M., Wang C., Luo Q., Shao H. A novel reassortant avian H7N6 influenza virus is transmissible in guinea pigs via respiratory droplets. *Front. Microbiol.* 2019; 10:18. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00018.

15. 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.

16. Xu R., Zhu X., McBride R., Nycholat C.M., Yu W., Paulson J.C., Wilson I.A. Functional balance of the hemagglutinin and neuraminidase activities accompanies the emergence of the 2009 H1N1 influenza pandemic. *J. Virol.* 2012; 86(17):9221–32. DOI: 10.1128/JVI.00697-12.

17. Octaviani C.P., Goto H., Kawaoka Y. Reassortment between seasonal H1N1 and pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses is restricted by limited compatibility among polymerase subunits. *J. Virol.* 2011; 85(16):8449–52. DOI: 10.1128/JVI.05054-11.

References

1. Fukuyama S., Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Curr. Opin. Immunol.* 2011; 23(4):481–6. DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.016.
2. Doran A., Colvin C.L., McLaughlin E. What can we learn from historical pandemics? A systematic review of the literature. *Soc. Sci. Med.* 2024; 342:116534. DOI: 10.1016/j.socscimed.2023.116534.
3. de Bruin A.C.M., Funk M., Spronken M.I., Gultyaev A.P., Fouchier R.A.M., Richard M. Hemagglutinin subtype specificity and mechanisms of highly pathogenic avian influenza virus genesis. *Viruses.* 2022; 14(7):1566. DOI: 10.3390/v14071566.
4. Lee D.H., Criado M.F., Swayne D.E. Pathobiological origins and evolutionary history of highly pathogenic avian influenza viruses. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2021; 11(2):a038679. DOI: 10.1101/cshperspect.a038679.
5. Escalera-Zamudio M., Golden M., Gutiérrez B., Théze J., Keown J.R., Carrique L., Bowden T.A., Pybus O.G. Parallel evolution in the emergence of highly pathogenic avian influenza A viruses. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):5511. DOI: 10.1038/s41467-020-19364-x. Erratum in: *Nat. Commun.* 2020; 11(1):6070. DOI: 10.1038/s41467-020-20006-5.
6. [On the State of Sanitary and Epidemiological Well-being of the Population in the Russian Federation in 2023: State Report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumers Rights Protection and Human Wellbeing; 2024. 364 p.
7. Ilyicheva T., Durymanov A., Susloparov I., Kolosova N., Goncharova N., Svyatchenko S., Petrova O., Bondar A., Mikheev V., Ryzhikov A. Fatal cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016. *PLoS One.* 2016; 11(10):e0165332. DOI: 10.1371/journal.pone.0165332.
8. WHO. Global Influenza Surveillance Network: Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2011. [Internet]. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44518/9789241548090_eng.pdf?sequence=1.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. Stockholm: ECDC; 2018. [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf>.
10. 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. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-77-83.
11. Ganti K., Bagga A., Carnaccini S., Ferreri L.M., Geiger G., Joaquin Caceres C., Seibert B., Li Y., Wang L., Kwon T., Li Yu., Morozov I., Ma W., Richt J., Perez D., Koelle K., Lowen A.C.

13. White M.C., Lowen A.C. Implications of segment mismatch for influenza A virus evolution. *J. Gen. Virol.* 2018; 99(1):3–16. DOI: 10.1099/jgv.0.000989.

14. Zhao Z., Liu L., Guo Z., Zhang C., Wang Z., Wen G., Zhang W., Shang Y., Zhang T., Jiao Z., Chen L., Zhang C., Cui H., Jin M., Wang C., Luo Q., Shao H. A novel reassortant avian H7N6 influenza virus is transmissible in guinea pigs via respiratory droplets. *Front. Microbiol.* 2019; 10:18. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00018.

15. 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.

16. Xu R., Zhu X., McBride R., Nycholat C.M., Yu W., Paulson J.C., Wilson I.A. Functional balance of the hemagglutinin and neuraminidase activities accompanies the emergence of the 2009 H1N1 influenza pandemic. *J. Virol.* 2012; 86(17):9221–32. DOI: 10.1128/JVI.00697-12.

17. Octaviani C.P., Goto H., Kawaoka Y. Reassortment between seasonal H1N1 and pandemic (H1N1) 2009 influenza viruses is restricted by limited compatibility among polymerase subunits. *J. Virol.* 2011; 85(16):8449–52. DOI: 10.1128/JVI.05054-11.

Authors:

Ilyicheva T.N., Ivanova K.I., Boldyrev N.D., Danilenko A.V., Moiseeva A.A., Kolosova N.P., Marchenko V.Yu., Ryzhikov A.B. 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., Иванова К.И., Болдырев Н.Д., Даниленко А.В., Моисеева А.А., Колосова Н.П., Марченко В.Ю., Рыжиков А.Б. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., р.п. Колыцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.