

В. І. Задорожна, Т. А. Сергеева, Л. С. Некрасова*

Державна установа “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України”, 03680 Київ
Державний заклад “Український центр з контролю та моніторингу захворювань
МОЗ України”, 04071 Київ

НОВІ ВІРУСИ ГРИПУ ТА ПОВ’ЯЗАНІ З НИМИ РИЗИКИ (огляд літератури та власних досліджень)

(Представлено чл.-кор. НАМН України М. А. Андрейчиним)

Розглянуто проблему утворення нових антигенних та генетичних варіантів вірусів грипу та пов’язаних з ними епідемічних та патогенних ризиків. Надано характеристику вірусів грипу свиней *A(H1N1)*, *A(H1N2)* та *A(H3N2)*, високопатогенних пташиних вірусів грипу *A(H5N1)*, *A(H5N6)*, *A(H9N2)*, *A(H7N9)*, *A(H10N8)*, *A(H7N7)*, *A(H7N3)* та проаналізовано зумовлену ними захворюваність у людей. Розглянуто значення реасортації генів в еволюції вірусів грипу. За результатами аналізу захворюваності на грип в Україні показано зростання патогенного потенціалу вірусу *A(H1N1)pdm09* в епідемічному сезоні 2015-2016 рр. на фоні збереження ним антигенних властивостей, які співпадали з антигенними властивостями вакцинного штаму. Показано необхідність постійного вірусологічного моніторингу грипу для контролю за появою нових вірусів-реасортантів, отримання штамів-кандидатів для вакцин, зокрема при загрозі набуття тим чи іншим вірусом грипу пандемічного потенціалу.

Ключові слова: вірус грипу *A(H1N1)pdm09*, грип у людей, викликаний вірусами птахів і свиней.

Кінець ХХ — початок ХХІ сторіч характеризуються появою низки нових для людини збудників вірусних інфекційних хвороб (емерджентні віруси, від англ. *emergency* — непередбаченість, надзвичайність) та зміною властивостей давно відомих, зокрема набуттям ними нехарактерного раніше епідемічного та патогенного потенціалу (ремерджентні віруси).

Поява кожного нового вірусу розглядається як надзвичайна ситуація у світовому масштабі, оскільки невідомими є його наслідки для здоров’я людства та глобальної стабільності. Щорічно виявляють щонайменше 2 нових віруси, і за прогностичними даними їх кількість у майбутньому може збільшитися на десятки-сотні видів [54]. Для того, щоб передбачити їх епідемічний, патогенний потенціал, розробити заходи реагування (зокрема специфічну терапію та профілактику) необхідна адекватна система епідеміологічного нагляду із

сучасною інформаційною підсистемою, яка б дозволила виявляти випадки нових інфекційних хвороб, формувати доказову базу, здійснювати глибокі епідеміологічні, молекулярно-генетичні, молекулярно-епідеміологічні та клінічні дослідження.

Однією з надзвичайно актуальних проблем залишається швидка еволюція вірусів грипу, що зумовлено будовою їх геному, який складається з 8 сегментів, великою кількістю серо- та генотипів вірусів, високим потенціалом щодо реасортації генів, широким спектром хазяїв збудника, які задіяні у функціонуванні цієї паразитарної системи. Нові віруси грипу можуть формуватися в результаті циркуляції серед людей, шляхом прямої передачі від ссавців і птахів як джерел збудника, в організмі яких відбувається утворення вірусів-реасортантів із підвищеним потенціалом щодо подолання міжвидового бар’єру.

Віруси грипу належать до родини *Orthomyxoviridae*, що складається з 3 родів (*Influenzavirus A*,

В. І. Задорожна — директор інституту, д.м.н., професор

Т. А. Сергеева — заст директора інституту з наукової роботи, д.м.н. (tas1960@ukr.net)

Л. С. Некрасова — головний лікар ДЗ “Український центр з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України”, к.м.н.

B i C), до кожного з яких входять по 1 виду вірусу (відповідно, *Influenza A virus*, *Influenza B virus*, *Influenza C virus*) [24]. Діаметр віріону складає 80-120 нм. Геном вірусу представлений одноланцюговою РНК(-), має ліпопротеїдну оболонку, на поверхні якої розташовані так звані шипи, що утворені поверхневими глікопротеїнами — гемаглютиніном (*HA*) та нейрамінідазою (*NA*). Саме *HA* та *NA* є головними протективними антигенами, на які в організмі формується специфічна імунна відповідь. Комбінація *HA* та *NA* зумовлює серотип вірусу. Найбільш виражений потенціал щодо мінливості та утворення нових вірусів є у *Influenza A virus*.

Далеко не всі віруси грипу, у тому числі й нові, які формуються в популяції птахів і ссавців, здатні подолати міжвидовий бар'єр, та, тим більше, адаптуватися до людської популяції з набуттям здатності передаватися від людини до людини. Відрізняються вони також і за патогенним потенціалом. Однак, як показав час, саме щодо вірусів грипу найважче надавати прогнози навіть за умов використання найсучасніших молекулярно-генетичних методів дослідження та методів математичного моделювання. Періодична поява вірусу з новими антигенними характеристиками, здатного до циркуляції в людській популяції, супроводжується виникненням пандемії. Їх кількість, починаючи з 1675 р., становила 14. Найбільш масові пандемії спостерігалися в 1889-90 та 1918-20 рр.

Серед найбільш актуальних нових вірусів грипу, патогенних для людини, що з'явилися останнього часу, слід відзначити вірус пандемічного грипу *A(H1N1)pdm09* (2009 р.), пташині віруси грипу *A(H5N1)* (1997 р.), *A(H9N2)* (1998 р.), *A(H7N7)* (2003 р.), *A(H7N3)* (2004 р.), *A(H7N9)*, *A(H10N8)* (2013 р.), *A(H5N6)* (2014 р.).

У зв'язку з постійною загрозою формування нових вірусів грипу функціонує світова лабораторна мережа, діяльність якої спрямована на вірусологічний моніторинг з метою швидкого їх виявлення або ідентифікації суттєвих генетичних змін у сезонних вірусів. Постійно проводяться роботи з визначення штамів-кандидатів для вакцин проти грипу.

Вірус грипу *A(H1N1)pdm09*. Остання пандемія грипу 2009-10 рр. була викликана новим вірусом *A(H1N1)pdm09*, що є четверним реасортантом, 5 сегментів генома якого походять від свинячого вірусу, 2 — пташиного, 1 — людського [4, 16]. Спочатку цей вірус розглядався як зоонозний варіант вірусу *A(H1N1)v* або свинячого вірусу *A(H1N1)sw*. Відсутність крос-імунітету серед більшості населення, певні генетичні особливості збудника зумовили відмінності клінічного перебігу викликаних ним захворювань, а саме розвиток дистрес-синдро-

му, енцефалопатій тощо. Хоча перший штам *A(H1N1)pdm09* ізолювано в квітні 2009 р., до кінця того ж року було виготовлено кілька вакцин і щеплено близько 78 млн людей. Підвищення патогенності вірусу в процесі циркуляції не відбулося, а сам збудник переведено до категорії вірусів сезонного грипу і, починаючи від 2010/2011 рр., включено до складу 3- та 4-валентних сезонних вакцин. Щороку збільшується кількість країн, що ввели імунопрофілактику грипу до національних календарів щеплень. Наприклад, у США щорічно вакцинації підлягає все населення країни, починаючи з 6-місячного віку, у тому числі вагітні [1, 7, 42].

Оскільки вірус *A(H1N1)pdm09* продовжував циркулювати одночасно з іншими збудниками сезонного грипу (*A(H3N2)* та *B*), проявляючи різну активність на різних територіях протягом 2011-14 рр., та враховуючи широке застосування вакцинопрофілактики грипу в розвинутих країнах, значна частка населення планети натепер уже набула імунітету до цієї інфекції.

Після виявлення першого штаму вірусу в 2009 р. у цього збудника намітився певний генетичний дрейф і було визначено кілька його генетичних груп. Дані оцінки ризику для нинішнього сезону, представлені ECDC і Європейським регіональним бюро ВООЗ, свідчать про те, що незважаючи на генетичну еволюцію вірусів *A(H1N1)pdm09*, більшість циркулюючих зараз вірусів підгенотипу 6B, у тому числі і в нових підгрупах, за антигенними властивостями залишаються схожими з вакцинним вірусом [13].

У сезоні 2015-16 рр. вірус *A(H1N1)pdm09* знов став домінуючим в Європейському регіоні, зокрема в Україні, та почав викликати захворювання з тяжким клінічним перебігом. Порівнюючи інтенсивність епідемічного процесу цього сезону з попередніми після пандемічного періоду (2012-15 рр.), слід відзначити більш ранній різкий підйом захворюваності (від 2-го тижня, зазвичай від 5-го) і піком захворюваності на 3-5-му тижнях (зазвичай частіше на 7-10-му тижнях) (рис. 1) [2].

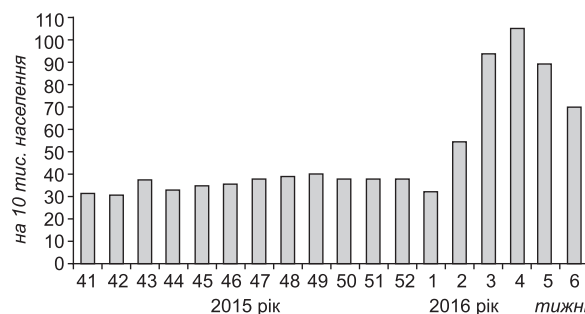


Рис. 1. Динаміка захворюваності на грип та ГРВІ в Україні в епідсезон 2015-16 рр. [2].

Крім того, рівні захворюваності були вищими, ніж у попередні роки. За даними 8 контрольних міст України найвищий рівень захворюваності становив близько 100 випадків на 10 тис. населення (4-й тиждень), тоді як у попередній епідемічній сезоні вони не перевищували 80 на 10 тис. населення. Епідемію грипу було об'явлено на 4-му тижні 2016 р., коли середній рівень захворюваності майже вдвічі перевищив епідемічний поріг і досяг рівня 93,3 на 10 тис. населення, а в 12 областях ці показники були ще вищими (рис. 2) [2].

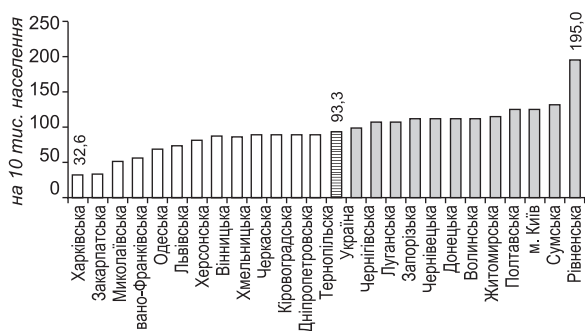


Рис. 2. Захворюваність на грип та ГРВІ по регіонах України на 4-й тиждень 2016 р. [2].

Під час епідемії серед госпіталізованих з тяжким перебігом захворювання різко зростає частка дорослих (рис. 3) [2]. На 22.02.2016 р. в Україні було зареєстровано понад 4 млн випадків ГРВІ та грипу, зокрема 336 летальних (у т. ч. 5 дітей та 2 вагітні). В етіології цих захворювань превалював вірус грипу *A(H1N1)pdm09*. Ці дані свідчать про підвищення патогенного потенціалу цього вірусу на фоні збереження антигенних властивостей, що потребує ретельного молекулярно-генетичного дослідження ізолятів, отриманих протягом цього епідемічного сезону, зокрема в Україні.

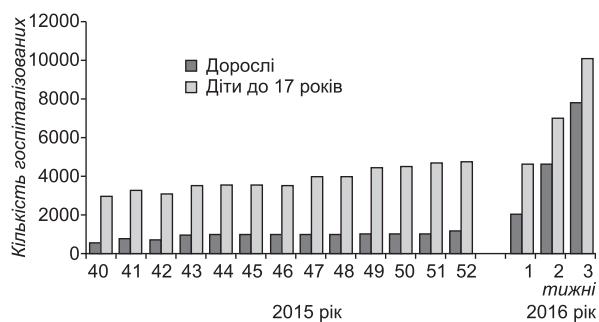


Рис. 3. Динаміка госпіталізації осіб, які захворіли на грип та ГРВІ в Україні в епідсезон 2015-16 рр. [2].

Для профілактики сезонного грипу існують високоефективні і низькорезактогенні вакцини, які лишаються найбільш дієвим засобом захисту від грипу.

До складу вакцин для північної півкулі сезону 2015-16 рр. входили такі 3 штами вірусів грипу [43]: *A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus*, *A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-like virus* та *B/Phuket/3073/2013-like virus*.

Щодо вірусу грипу *B*, то до 3-валентних вакцин було включено штами, подібні до штаму *B/Phuket/3073/2013*, який належить до лінії вірусів *B/Yamagata/16/88*.

Проте для південної півкулі на сезон 2016 р. відбулася заміна в рекомендованих штаммах вірусів грипу *A(H3N2)* на *A/HongKong/4801/2014 (H3N2)-like virus* та *B* на *B/Brisbane/60/2008-like virus*, які належать до лінії вірусів *B/Victoria/2/87* [43]. Штам серотипа *A(H1N1)* залишився тим самим, що і у попередні роки (*A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus*).

Відбір штамів вірусів грипу для вакцин наступного епідемічного сезону відбувається на підставі вірусологічного моніторингу попереднього сезону, молекулярно-генетичних досліджень великої кількості ізолятів, отриманих в різних країнах, визначенні їх антигенних та імуногенних властивостей та прогнозу щодо циркулюючих вірусів на найближчий сезон. Згідно з інформацією Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC), віруси всіх типів, що циркулюють в Європейському регіоні, за антигенними властивостями відповідають тим штамам, що входять до складу вакцин. Це є свідченням ефективності грипозних вакцин цього сезону. На жаль, в Україні на 21.02.2016 р. щепилося лише 128 750 осіб, що становить 0,3 % населення. Такий рівень охоплення щепленнями ніяким чином не може вплинути на інтенсивність епідемічного процесу грипу, а лише забезпечує індивідуальний захист щеплених.

Зоонозні віруси грипу варіантів *A(H1N1)*, *A(H1N2)* та *A(H3N2)*

Віруси грипу варіантів *A(H1N1)*, *A(H1N2)* та *A(H3N2)* (*A(H1N1)v*, *A(H1N2)v*, *A(H3N2)v*) циркулюють у популяції свиней в різних регіонах світу. Залежно від географічного розповсюдження вони відрізняються і за генетичними характеристиками.

Інфікування людей свинячими вірусами *A(H1)* реєструється протягом багатьох років [5]. За період 24.02-21.09.2015 р. у США мало місце 2 випадки інфікування вірусами *A(H1N1)v* людей, які мали контакт зі свинями. Фатальний випадок стався в Огайо. Другий випадок із тяжким клінічним перебігом, що потребував госпіталізації, зареєстровано в Айові. За генами *HA* обидва ізоляти належали до класичних свинячих вірусів гамма-лінії, але були генетично віддалені від штаму пандемічного грипу *A/California/7/2009 (H1N1)pdm09*. Натепер штами

вірусів *A(H1N1)*, подібні до штаму *A/Ohio/9/2015*, визначені як кандидати для вакцини на випадок набуття вірусом пандемічного потенціалу. Оскільки віруси *A(H1N1)v* продовжують достатньо швидко еволюціонувати, надалі вакцинними кандидатами можуть стати віруси з іншими антигенними характеристиками.

Перший ізолят *A(H1N2)v* було визначено у свиней в Японії в 1980 р. [28]. Він виявився реасортантом класичного свинячого вірусу *A(H1N1)*, який мав ген *NA* від вірусу людини *A(H3N2)*. Пізніше віруси *A(H1N2)* було виділено від свиней у Франції (1987 р.), Великій Британії (1994 р.). Останній набув уже потрійної рекомбінації і в подальшому став ендемічним для європейської популяції свиней. Віруси ідентифікували і в інших країнах світу. Вірус, ізолюваний у 1999 р. у США, виявився реасортантом другої генерації, оскільки мав ген *HA* від класичного свинячого вірусу *A(H1N1)*, а інші гени — від вірусу-реасортанта *A(H3N2)*. У 2005 р. у свиней було визначено ще одну лінію вірусу *A(H3N2)* з геном *HA* від сезонного вірусу *A(H1N1)* та іншими генами — від потрійного реасортанта *A(H3N2)*. Після широкого розповсюдження пандемічного вірусу *A(H1N1)pdm09* серед людей у популяції свиней почали знаходити віруси-реасортанти *A(H1N2)*, які мали ті чи інші гени від пандемічного вірусу. У 2012 р. новий реасортант *A(H1N2)* було визначено в Австралії. Таким чином, віруси *A(H1N2)* достатньо широко циркулюють серед свиней, продовжуючи утворювати мультиреасортанти за рахунок генетичного матеріалу вірусів грипу свиней, птахів та людей.

Віруси *A(H1N2)* періодично виділяють від людей, починаючи з 1989 р., але у своїй більшості вони є реасортантами сезонних людських вірусів і не набувають широкого розповсюдження, оскільки циркулюють одночасно з ними, співпадають за *HA* і *NA* із сезонними вірусами та штамами, що входять до складу сезонних вакцин.

У 2012 р. віруси *A(H1N2)v* свинячого походження було визначено у 4 людей у США, які мали контакти зі свинями [32]. Віруси виявилися реасортантами потрійного свинячого реасортанта *A(H3N2)*, що циркулював у США, та вірусу *A(H1N1)pdm09*. Віруси мали ген матричного протеїну від вірусу *A(H1N1)pdm09*, що теоретично збільшує їх потенціал для передачі від людини до людини.

Протягом 24.02-21.09.2015 р. у США мало місце 2 випадки інфікування людей вірусами *A(H3N2)v*, при яких також підтверджено контакти зі свинями [5]. Пацієнт із Мічигану видужав після лікування озельтамівіром. У другого хворого з Міннесоти грип протікав із симптомами гострого респіраторного захворювання. Згідно з результатами філогене-

тичного аналізу за геном *HA* ізоляти належали до різних груп, а саме штаму *A/Michigan/39/2015* — до кластера IV-A, штаму *A/Minnesota/38/2015* — до кластера IV-B. Генетично споріднені з цими штамами віруси *A(H3N2)v* циркулювали у США в період 2014-2015 рр. Що стосується вакцинних штамів-кандидатів, то натеper вивчаються штами-реасортанти, які були отримані раніше — *A/Minnesota/11/2010* (NYMCX-203) та *A/Indiana/10/2011* (NYMCX-213).

Високопатогенні віруси пташиного грипу

Протягом останніх 20 років пташині віруси грипу викликають постійне хвилювання серед медичної спільноти з позиції ризику нової пандемії. Періодично формуються нові реасортанти, що долають видовий бар'єр. Поряд з важливою медичною проблемою пташиний грип становить надзвичайно серйозну економічну проблему, оскільки є загрозою для птахівництва в масштабах світу. Під час спалахів у пташиних господарствах у відповідності з міжнародними та національними вимогами проводиться знищення всього поголів'я птиці. Обсяги таких заходів можуть сягати мільйонів птахів. У зв'язку з цим постійно проводяться роботи щодо отримання ветеринарних грипозних вакцин, у тому числі рекомбінантних, застосування яких значно зменшує ризику спалахів та економічні збитки.

Загалом віруси грипу птахів розподіляють на 16 підтипів на основі *HA* і 9 підтипів на основі *NA* [55], за рахунок чого пояснюється існуюче розмаїття цих вірусів та ризик формування нових збудників.

Вірус грипу *A(H5N1)*. Перші випадки інфікування людей вірусом цього підтипу були зареєстровані в Гонконзі в 1997 р. під час спалаху серед домашньої птиці [3]. Надалі вірус поширився на територію Африки та Європи, набувши ендемічності для деяких країн у зв'язку з постійною циркуляцією серед диких та домашніх птахів та, починаючи з 2003 р., періодично викликає захворювання серед людей. Загалом протягом 2003-2015 рр. зареєстровано 844 випадки цієї хвороби, зокрема 488 летальних (53 %) (рис. 4, 5) [10].

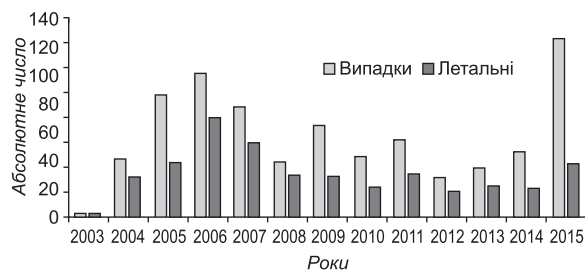


Рис. 4. Динаміка випадків пташиного грипу у людей, етіологічно пов'язаного з вірусом *A(H5N1)*, зокрема летальних [10].

Випадки серед людей мали місце в 16 країнах світу. Привертає увагу той факт, що в 2015 р. різко зросла кількість випадків (143, зокрема 42 летальних — 29,4 %), головним чином, за рахунок великого спалаху в Єгипті (136 випадків, зокрема 39 летальних — 28,7 %). Враховуючи, що протягом попередніх 5 років (2010-2014 рр.) реєстрували від 32 (2012 р.) до 62 випадків (2011 р.), а летальність коливалася у межах 42-62,5 %, ріст захворюваності на зниження летальності в 2015 р. можна пов'язувати, з одного боку, з розширенням епідеміологічного нагляду та виявленням легких клінічних форм захворювання, з іншого боку, не можна виключити зростання адаптивного потенціалу вірусу до людської популяції. Останнє припущення потребує ретельного дослідження ізолятів вірусу, отриманих під час цього спалаху.

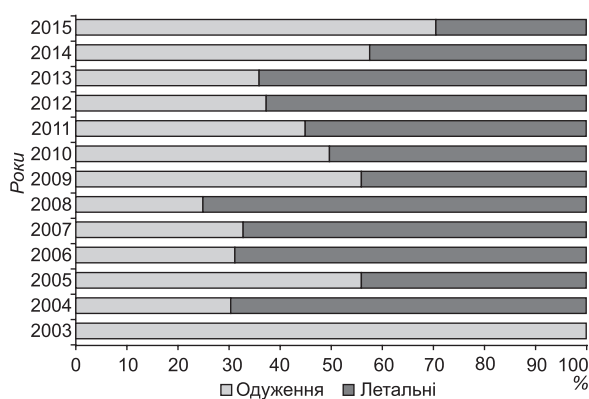


Рис. 5. Летальність серед пацієнтів із пташиним грипом, етіологічно пов'язаним із вірусом A(H5N1), протягом 2003-2015 рр. [10].

Головним чином, хворіють люди, які мають контакти з домашньою птицею. Вікову групу ризику становлять діти та дорослі віком до 40 років [19]. Найвища летальність зареєстрована серед дітей вікової групи 10 років і старше та у дорослих молодого віку. Хвороба має переважно тяжкий перебіг, часто супроводжується пневмонією та дихальною недостатністю. Більшість захворілих звертаються за медичною допомогою в пізні строки, що сприяє підвищенню летальності. Тим не менш, були зареєстровані й клінічно легкі випадки, особливо у дітей.

У літературі протягом багатьох років обговорюється питання ризиків набуття вірусом грипу A(H5N1) пандемічного потенціалу за умов адаптації до нового біологічного хазяїна — людини, тобто здатності до широкої передачі збудника від людини до людини [8, 11, 34-36, 53]. У той же час, механізм такої адаптації до кінця нез'ясований. Періодично з'являються повідомлення про поодинокі випадки передачі вірусу A(H5N1) серед

людей. Так, у Таїланді в 2004 р. від пацієнтки заразилися 2 її родичів, що доглядали за хворою, та не мали в анамнезі будь-яких контактів із птахами [52]. Діагноз було підтверджено методом полімеразної ланцюгової реакції. Подальша передача вірусу серед людей не відбулася. Також за результатами секвенування вірусних генів не було виявлено змін у рецепторзв'язуючому сайті HA та інших істотних відмінностей у геномі цих вірусів у порівнянні з останніми пташиними ізолятами, що на той час визначали в Таїланді. Однак у подальшому інші дослідники неодноразово повідомляли про штами-мутанти, які мали певні зміни в HA. За рахунок змін N158D, N224K, Q226L, T318I та H110Y, T160A, Q226L, G228S, відповідно, штами A/VietNam/1203/2004(Viet04) та A/Indonesia/5/2005(Ind05) набули здатності до повітряно-крапельної передачі вірусу у тхорів [18, 23]. Більш пізні HA-мутанти, а саме штами A/chicken/VietNam/NCVD-093/2008 (мутації N224K, Q226L, N158D та делеція L133a) та A/duck/Egypt/10185SS/2010 (єдина мутація Q226L), мали більш виражену афінність HA до α 2-6-сіалових рецепторів, подібних до людських, ніж до α 2-3-сіалових рецепторів, подібних до пташиних [58]. Автори наголошують на необхідності безперервного моніторингу та оцінки потенціалу передачі вірусу H5N1 від людини до людини.

Проте крім HA-мутацій в адаптації до "нового" хазяїна мають значення й зміни в інших сегментах генома, зокрема в PB2 субодиниці полімерази [14]. Найбільш значущі з цих мутацій локалізуються в С-кінцевій області PB2, включаючи амінокислотні заміни E627K і D701N. В експерименті для обох мутацій була доведена їх здатність підсилювати патогенність вірусу для мишей та індукувати його передачу серед мурчаків. Також було показано роль мутації E627K в набутті вірусом здатності до повітряно-крапельної передачі серед тхорів. В інших дослідженнях мутація D701N у штамі A/duck/Guangdong/357/2008 також підсилювала патогенність вірусу для мишей, реплікативну активність в організмі мурчаків, але не сприяла передачі вірусу серед них [25]. Також не можна недооцінювати роль адаптивних мутацій в ядерному експортному білку (NEP) для подолання міжвидового бар'єра, які сприяють реплікативній активності вірусу в клітинах ссавців [33].

Враховуючи постійну настороженість щодо ризику набуття вірусом A(H5N1) пандемічного потенціалу, постійно проводяться дослідження щодо визначення штамів-кандидатів для отримання вакцин у разі виникнення такої потреби. Одними з таких рекомендованих ВООЗ штамів на тепер є штами, подібні до A/duck/VietNam/NCVD-1584/2012-like [5].

Вірус грипу A(H5N6). Цей вірус як низькопатогенний пташиний збудник відомий багато років [6]. Його періодично виділяли від птахів у різних країнах світу (США, 1975; Німеччина, 1984; Швеція, 2002; США, 2013). Але тоді для птахівництва вірус A(H5N6) не мав будь-яких негативних наслідків. Перші повідомлення про цей вірус, як високопатогенний, пов'язані зі спалахом серед свійської птиці в Китаї та Лаосі на початку травня 2014 р. На той час було виявлено лише 1 випадок захворювання людини (пацієнт помер від пневмонії через кілька днів після госпіталізації). Не було виявлено вірусу серед обстежених контактних із хворим осіб. Ураховуючи широке розповсюдження вірусу серед птахів у Східній Азії та єдиний випадок інфікування людини, ВООЗ було зроблено припущення, що передача збудника від птахів до людей буде обмеженою. Однак, як показали подальші дослідження, це був новий азіатський варіант вірусу A(H5N6) (потрійний реасортант), який циркулював протягом декількох попередніх місяців перед тим, як почав викликати пташині спалахи. За геном *HA* вірус був подібним до типу *H5* клайду 2.3.4.4. Ізоляти вірусів з аналогічним геном *HA* було визначено у В'єтнамі (вірус A(H5N1)), Республіці Кореї та Японії (вірус A(H5N8)). За геном *NA* вірус був подібним до групи вірусів A(H6N6), які циркулювали серед домашніх качок у Північному Китаї. Внутрішні гени мали високу спорідненість з аналогічними генами штаму вірусу A(H5N1) *A/wildduck/Fujian/11/2011*, який належить до клайду 2.3.2.1.b. На підставі отриманих даних було зроблено висновок, що новий вірус A(H5N6) є високопатогенним пташиним вірусом грипу; за амінокислотними послідовностями *HA* має більш виражену афінність до α 2-3-сіалових рецепторів, подібних до пташиних. Однак на тепер вже можна говорити про існування генетичного різноманіття в межах нового вірусу A(H5N6).

На тепер відомо про 9 випадків грипу у людей, викликаного вірусом A(H5N6) (із них 2 випадки – у 2014 р.), із них щонайменше 4 летальних. Щодо перспективи отримання відповідної вакцини, то на тепер штаму вірусу *A/Sichuan/26221/2014 (IDCDC-RG42A)* поки що у стадії вивчення як єдиний вакцинний кандидат [5]. Ураховуючи той факт, що вже в 2016 р. зареєстровано декілька випадків цієї інфекції серед людей у Китаї та великий спалах серед домашньої птиці у В'єтнамі (загинуло понад 1000 птахів), епідеміологічний нагляд за грипом, що викликається високопатогенним пташиним вірусом A(H5N6), має бути обов'язковим.

Віруси грипу A(H9N2), A(H7N9), A(H10N8)

Ці віруси грипу доцільно розглядати в одному підрозділі, оскільки, як показали останні до-

слідження, крім того, що вірус грипу A(H9N2) здатний викликати захворювання у людини, він є також донором генів для інших пташиних вірусів грипу, зокрема таких патогенних для людей, як A(H7N9) і A(H10N8) [50].

Вірус грипу A(H9N2) має давню історію, починаючи від 1966 р., коли він вперше був виділений від індичок у США [9]. У 1998 р. його ізолювали від свиней, а також від пацієнтів з грипоподібними захворюваннями в Гонконзі та Китаї. Вірус A(H9N2) продовжує широко циркулювати, зокрема в доквіллі, періодично викликаючи захворювання серед людей. Він є ензоотичним у популяціях домашніх птахів в деяких районах Африки, Азії та Близького Сходу [5]. Більшість секвенованих ізолятів були подібними до штамів *A/quail/HongKong/G1/97 (G1)*, *A/chicken/Beijing/1/94 (Y280/G9)* євроазіатських клайдів. Протягом 24.02-21.09.2015 р. було зареєстровано 4 випадки інфікування цим вірусом людей, які закінчилися видужанням пацієнтів. Ізолят із Китаю за генетичними та антигенними ознаками належав до вірусів Y280-лінії, що циркулюють серед птахів у цій країні. Ізолят, отриманий від дитини в Бангладеш, належав до вірусів G1-лінії, і разом з іншими вірусами A(H9N2), виділеними від домашньої птиці, був подібним до штаму *A/Bangladesh/0994/2011*. Інші 2 випадки грипу, викликані цим вірусом, мали місце в Єгипті. Один із досліджених ізолятів виявився генетично спорідненим з вірусами G1-лінії, які раніше визначали в Єгипті.

Згідно з одним із повідомлень, вірус A(H9N2) було ізолювано від 7-річного хлопчика з грипоподібним захворюванням у 2013 р. в Китаї на фоні епідемічного підйому грипу, етіологічно пов'язаного з новим вірусом A(H7N9) [21, 22]. 18 % зразків, відібраних з місцевих ринків живої птиці, виявилися позитивними на вірус A(H9N2). Штаму, виділений від пацієнта, виявився на 98,5-99,8 % спорідненим за всіма генами з одним із ізолятів від птахів. Заслужує особливої уваги те, що цей вірус виявив спорідненість на 95,7-99,5 % за 6 генами з новими вірусами A(H7N9) та A(H10N8), що на той час циркулювали в Китаї. Зазначене свідчить про надзвичайно великий потенціал до реасортації генів для одночасно циркулюючих пташиних вірусів грипу та необхідності постійного моніторингу цих процесів.

На прикладі пташиних ізолятів A(H9N2) показані унікальні амінокислотні заміни в *HA*, які дозволяють вірусу уникати специфічного імунного впливу, у тому числі й післявакцинального [37]. На підставі порівняльного аналізу і структурного картування показано наявність 2 нових, дискретних антигенних сайтів "H9-A" і "H9-B". Крім того, визначені мутанти, які мали делеції в ділянці зв'язування рецептора *HA*. Разом із тим, ураховуючи

широке розповсюдження вірусу *A(H9N2)* та непередбачуваність його подальшої еволюції, натепер визначено 6 вакцинних штамів-кандидатів, зокрема *A/HongKong/308/2014* [49].

Вірус грипу *A(H7N9)*. Перші випадки грипу серед людей, етіологічно пов'язані з цим вірусом, почали реєструватися в Китаї з лютого 2013 р. На 16.02.2016 р. зареєстровано 729 лабораторно підтверджених випадків, зокрема 282 летальних (38,7 %). Більшість захворілих людей мали в анамнезі контакти з інфікованою домашньою птицею або контамінованими об'єктами довкілля, у тому числі на ринках, де продається жива птиця. Протягом 1-4-ої хвиль підйому захворюваності на цю інфекцію спостерігається тенденція до зменшення кількості захворілих (рис. 6) [17].

Епідеміологічний аналіз, проведений на обмеженій кількості пацієнтів (139 осіб), показав, що їх середній вік становив 61 рік (від 2 до 91 року) [30]. Серед хворих переважали особи чоловічої статі (71 %) та жителі міст (73 %). 82 % пацієнтів мали в анамнезі контакт з курчатами. 99 % захворілих були госпіталізовані. У 4 сімейних кластерах не можна виключити можливість передачі вірусу від людини до людини. У 90 % пацієнтів захворювання супроводжувалося пневмонією або дихальною недостатністю, 63 % осіб із цією патологією було госпіталізовано у відділення інтенсивної терапії. 34 % хворих померло протягом 21 доби хвороби. У той же час, є повідомлення про більш легкий перебіг захворювань у дітей. Натепер вже досліджено 71920 проб, відібраних від птахів та з об'єктів довкілля, серед яких 1728 (2,4 %) виявилися позитивними (1215 проб з об'єктів довкілля, 501 — від курей, 1 — від гусака і 1 — від польового горобця) [17, 56]. До теперішнього часу випадки цього грипу реєструються лише в Китаї та у мандрівників, що повернулися з Китаю, але вірус має високий потенціал до адаптації.

Вірус є потрійним реасортантом пташиних вірусів, 6 генів якого, що кодують внутрішні протеї-

ни, мають найбільшу ідентичність з *A/brambling/Beijing/16/2012*-подібними штамми *A(H9N2)*, ген *NA* — з *A/wildbird/Korea/A14/2011* (*H7N9*, субтип *KO 14*), ген *HA* — з *A/duck/Zhejiang/12/2011* (*H7N3*, субтип *ZJ12*) [15]. За іншими даними ген *NA* є на 96 % подібним зі штамом *A/mallard/CzechRepublic/13438-29K/2010* (*H11N9*) [27]. Результати аналізу амінокислотної послідовності протеїнів нового вірусу свідчать на користь процесу адаптації збудника до організму ссавців (*E627K* у полімеразі *PB2*), збільшення зв'язування з рецепторами клітин людини (*S138A*, *T160A*, *G186V*, *Q226L* у *HA*) та вірулентності для мишей (делеції *69-73* у *NA*; *N30D*, *T215A* у *M1*; *P42S* у *NS1*). В інших дослідженнях [47] усі ізоляти від людей мали мутацію *Ser31Asn* у *M*-білку (пов'язану з резистентністю до адамантану), але заміщення *Arg292Lys* у гені *NA*, пов'язаного з резистентністю до озельтамівіру і занамівіру, виявлено не було, що дозволяє говорити про доцільність застосування цих лікарських засобів при грипі, викликаному вірусом *A(H7N9)*.

Натепер є кілька повідомлень про підозру передачі вірусу від людини до людини, зокрема недавнє повідомлення про ймовірність внутрішньолікарняного зараження [12]. Хоча такі факти офіційно не підтверджено, згідно з висновком міжнародної групи експертів вірус визнано як надзвичайно небезпечний, а ситуацію такою, що потребує вивчення і контролю.

Серед штамів, виділених в останній час від людей, птахів та з об'єктів довкілля, спостерігається збільшення гетерогенності генів *HA* та *NA*. Визначено 8 штамів-кандидатів для *A(H7N9)*-вакцин (наприклад, *A/Anhui/1/2013* (*H7N9*) *IDCDC-RG33A*) [5]. Продовольча та сільськогосподарська організація ООН (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) повідомила, що натепер задіяні 8,1 млн доларів США для забезпечення епідеміологічного нагляду та готовності до відповідних заходів у країнах ризику (Південної та Південно-Східної Азії) [17].

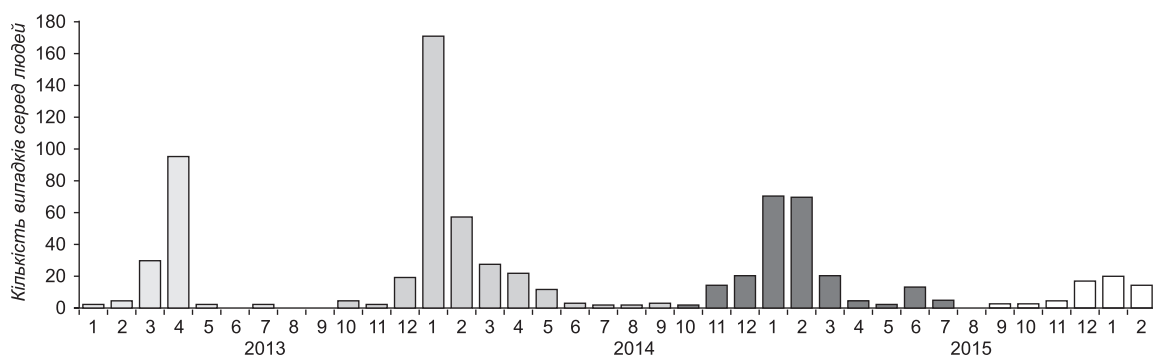


Рис. 6. Динаміка випадків пташиного грипу *A(H7N9)* у людей протягом 1-4-ої хвиль підйому захворюваності (адаптовано за [17]).

Вірус грипу A(H10N8). Вірус вперше був ізолюваний ще в 1965 р. в Італії, потім у 2007 та 2012 рр. у Китаї (відповідно, з навколишнього середовища та від качки) [40, 41, 48, 57]. Випадки інфікування людей зареєстровані у Китаї в 2013 та 2014 рр. (3 випадки, зокрема 2 летальних). У подальшому вірус виділяли від домашньої птиці. Також були знайдені специфічні антитіла в сироватках крові здичавілих собак, що мешкали поблизу пташиних ринків. Геномний аналіз штамів, ізолюваних від хворої людини (*A/Jiangxi-Donghu/346/2013* (H10N8)) і курчат (*A/chicken/Jiangxi/77/2014* та *A/chicken/Jiangxi/B15/2014*), показав їх ідентичність понад 99 % за всіма генами. На підставі філогенетичного аналізу було виявлено, що гени *HA* пташиних штамів належать до Євразійської пташиної лінії, тоді як гени *NA* — до Південноамериканської. Всі 3 штами мали нуклеотидні відмінності тільки в 5 амінокислотних замінах у *HA* (*Met80Tyr*, *Asn116Asp*, *Thr188Ile*, *Lys415Met* і *Phe536Val*) та були на 100 % ідентичними за амінокислотними послідовностями *NA*. За 6 внутрішніми генами ізоляти мали тісну спорідненість з вірусами *A(H9N2)*, виділеними у провінції Цзянси (Китай) у 2010 і 2011 рр. Рецепторзв'язуючі сайти *HA* людського та пташиного ізолятів слабо взаємодіяли з рецепторами людини, але мали виражену спорідненість до пташиноподібних рецепторів.

Незважаючи на те, що кількість зареєстрованих випадків захворювання серед людей на тепер є незначною, привертає увагу повідомлення про формування у вірусу резистентності до озельтамівіру після 4 днів прийому цього препарату пацієнтом внаслідок мутації *R292K* у протеїні *NA* [40]. Це становить ризик укорінення змінених вірусів *A(H10N8)* серед домашньої птиці, а їх генетична різноманітність може бути набагато вищою за ту, що спостерігається тепер. Зазначене потребує постійного моніторингу цього вірусу серед домашньої птиці, особливо курей, щодо його подальшої мінливості та визначення адаптивного потенціалу до нових хазяїв, зокрема ссавців.

Вірус грипу A(H7N7). Вперше випадки захворювання людей, викликані вірусом *A(H7N7)*, були зареєстровані в 2003 р. під час спалаху на 255 пташиних фермах у Нідерландах [29, 38]. Під час цього спалаху було вилучено близько 30 млн курчат. При обстеженні всіх робітників ферм та членів їх родин, які мали симптоми кон'юнктивіту чи грипоподібного захворювання, *A/H7*-етіологію підтверджено у 78 (26,8 %) пацієнтів із кон'юнктивітом, у 5 (9,4 %) — із кон'юнктивітом та грипоподібним захворюванням, у 2 (5,4 %) — тільки з грипоподібним захворюванням, у 4 (6 %) — з іншими симптомами. Загалом вірус було ідентифіковано у

89 обстежених. Автори підкреслили несподівано велику кількість інфікованих пташиним вірусом грипу *A(H7N7)* людей, які брали безпосередню участь в обробці зараженої домашньої птиці, і відзначили докази передачі цього збудника від людини до людини. Було наголошено на важливості адекватного епідеміологічного нагляду, забезпеченні готовності до таких спалахів і плануванні відповідних заходів на випадок пандемії.

Періодично з'являються повідомлення про випадки інфікування птахів цим вірусом та спалахи серед птиці у фермерських господарствах (Нідерланди, 2006; Великобританія, 2008, 2015; Іспанія, 2009; Італія, Китай, 2013).

Про випадки інфікування людей останнім часом повідомлялося лише в Італії (2013 р.) під час спалаху тривалістю 3 тижні в 6 фермерських господарствах, коли було вилучено понад 1 млн курчат [39]. Серед 200 робітників, які мали контакт з курками, захворіло усього 3 особи. Захворювання протікали без респіраторних симптомів і супроводжувалися лише кон'юнктивітом. Діагноз було підтверджено вірусологічно. Результати секвенування генома 1 із ізолятів (*A/Italy/3/2013*) підтвердили його генетичну спорідненість із вірусами, що циркулювали серед курчат під час спалаху. За даними філогенетичного аналізу, проведеного за геном *HA*, штам мав спорідненість до низькопатогенних вірусів *H7*, що циркулювали в Європі серед диких та домашніх птахів протягом останніх 3 років. Як і для інших високопатогенних пташиних вірусів грипу, необхідним є постійний моніторинг за розповсюдженням та еволюцією цього вірусу.

Вірус грипу A(H7N3). Вірус відомий з 1963 р. Перші випадки інфікування 2 людей високопатогенним пташиним вірусом *A(H7N3)* було зареєстровано в Канаді в 2004 р. під час спалаху серед домашньої птиці [20, 51]. Обидва пацієнти були робітниками, що мали контакт із хворою птицею. Захворювання характеризувалися грипоподібним перебігом та супроводжувалися кон'юнктивітом. Ще 10 робітників мали аналогічну симптоматику, але їх діагноз не був підтверджений вірусологічно. У 2012 р. 2 випадки кон'юнктивіту, викликаного вірусом *A(H7N3)*, мали місце в Мексиці під час спалахів на пташиних фермах [31]. У той же період у цій країні було показано інфікування вірусом *A(H7N3)* диких птахів виду *Quiscalus mexicanus*, що ставить нові питання відносно резервуара цього збудника в природі.

Проводяться розробки щодо отримання вакцини для людей проти грипу цієї етіології на випадок адаптації збудника до людської популяції. В експериментальних умовах створено температурозалежний штам-реасортант (*H7N3 BC 04ca*) для

живої вакцини, який містить гени *HA* і *NA* низькопатогенного штаму *A/chicken/BC/CN-6/04 (H7N3)* та 6 внутрішніх генів холодоадаптованого штаму *A/AnnArbor/6/60 ca (H2N2)* [26]. Штам-вакцинний кандидат пройшов доклінічні випробування щодо атенуації, імуногенності і безпеки. В інших дослідженнях штам-реасортант (*H7N3 LAIV*) як продуцент для живої вакцини було отримано на основі низькопатогенного штаму *A/mallard/Netherlands/00 (H7N3)* та штаму *A/Leningrad4/17/57 (H2N2)* [45].

Висновок

Проблема грипу, зокрема пов'язаного з емерджентними вірусами, залишається надзвичайно актуальною для охорони здоров'я в масштабах світу. У зв'язку з антигенними та генетичним різноманіттям вірусів грипу птахів, тварин і людини, високим потенціалом до реасортації їх генів, активними мігра-

ційними процесами постійно існує загроза утворення нових варіантів збудника, подолання ними міжвидового бар'єра, набуття потенціалу до пандемічного розповсюдження. Підтвердженням постійно існуючого ризику є 14 відомих пандемій, результати молекулярно-епідеміологічного моніторингу, що підтверджують швидку еволюцію вірусів грипу, періодична реєстрація випадків у людей, етіологічно пов'язаного з вірусами високопатогенного пташиного грипу *A(H5N1)*, *A(H7N9)*, *A(H5N6)* та іншими. Зазначене потребує постійного епідеміологічного нагляду як на національному рівні, так і у світовому масштабі, з відповідним вірусологічним моніторингом та відбором штамів-кандидатів для створення високо-ефективних вакцин у разі набуття тим чи іншим вірусом здатності до широкої передачі від людини до людини. Проблема нових вірусів грипу є складовою проблеми біобезпеки.

Список використаної літератури

1. *Задорожна В. І., Фролов А. Ф., Мойсєєва Г. В.* Імунопрофілактика грипу та її перспективи в сучасних умовах // Інфекційні хвороби. — 2009. — № 3. — С. 67-71.
2. *Некрасова Л. С., Свита В. М., Дихановська Т. А.* та ін. Грип та ГРВІ в Україні: Інформаційний бюлетень. — 03 тиждень (18-24.01.2016). — К., 2016. — 21 с.
3. *Птичий грип.* — Информационный бюллетень ВОЗ. — Март 2014 г. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/ru/.
4. *Фролов А. Ф., Задорожная В. И.* Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных болезней. — Киев: ДИА, 2010. — 280 с.
5. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2015. — **90**, № 42. — P. 561-571.
6. *Belot G., Claes F., Von Dobschuetz S.* et al. Avian influenza A(H5N6): the latest addition to emerging zoonotic avian influenza threats in East and Southeast Asia. // *EMPRES Watch.* — 2014. — **30**. — 6 p.
7. *CDC.* Immunization schedules. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>.
8. *Chandrasekaran A., Srinivasan A., Raman R.* et al. Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin // *Nature Biotechnol.* — 2008. — **26**, № 1. — P. 107-113.
9. *Chengjun L., Kangzhen Y., Guobin T.* et al. Evolution of H9N2 influenza viruses from domestic poultry in Mainland China // *Virology.* — 2005. — **340**, № 1. — P. 70-83.
10. *Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO.* [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2016_01_20_tableH5N1.pdf?ua=1.
11. *Das P., Li J., Royyuru A. K., Zhou R.* Free energy simulations reveal a double mutant avian H5N1 virus hemagglutinin with altered receptor binding specificity // *J. Comput. Chem.* — 2009. — **30**, № 11. — P. 1654-1663.
12. *Fang Ch.-F., Ma M.-J., Zhan B.-D.* et al. Nosocomial transmission of avian influenza A (H7N9) virus in China: epidemiological investigation // *Br. Med. J.* — 2015. — 351. — doi: 10.1136/bmj.h5765.
13. *Flu News Europe.* Joint ECDC-WHO/Europe weekly influenza update: Season 2015-2016. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://flunews europe.org/Archives>.
14. *Gabriel G., Czudai-Matwich V., Klenk H. D.* Adaptive mutations in the H5N1 polymerase complex // *Virus Res.* — 2013. — **178**, № 1. — P. 53-62.
15. *Gao R., Cao B., Hu Y.* et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus // *N. Eng. J. Med.* — 2013. — **368**, № 20. — P. 1888-1897.
16. *Garten R., Davis C., Russel C.* et al. Antigen and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus circulating in humans // *Science.* — 2009. — **325**, № 5937. — P. 197-201.
17. *H7N9 situation update.* 1 March 2016. — Food and Agriculture Organization of the United Nations. — 2016. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.fao.org/AG/AGAInfo/programmes/en/empres/7N9/situation_update.html.
18. *Herfst S., Schrauwen E. J., Linster M.* et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets // *Science.* — 2012. — **336**, № 6088. — P. 1534-1541.
19. *Highly pathogenic Asian avian influenza A (H5N1) in people.* — CDC, 2015. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.cdc.gov/flu/avianflu/h5n1-people.htm>.
20. *Hirst M., Astell C. R., Griffith M.* et al. Novel avian influenza H7N3 strain outbreak, British Columbia // *Emerg. Infec. Dis.* — 2004. — **10**, № 12. — P. 2192-2195.
21. *Huang Y., Li X., Zhang H.* et al. Human infection with an avian influenza A (H9N2) virus in the middle region of

- China // *J. Med. Virol.* — 2015. — **87**, № 10. — P. 1641-1648.
22. Huang Y., Zhang H., Li X. et al. Detection and genetic characteristics of H9N2 avian influenza viruses from live poultry markets in Hunan province, China // *PLoS ONE.* — 2015. — **10**. — doi:10.1371/journal.pone.0142584.
 23. Imai M., Watanabe T., Hatta M. et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets // *Nature.* — 2012. — **486**, № 7403. — P. 420-428.
 24. *International Committee on Taxonomy of Viruses.* Virus taxonomy 2014 release. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp/
 25. Jiao P., Wei L., Song Y. et al. D701N mutation in the PB2 protein contributes to the pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses but not transmissibility in guinea pigs // *Front. Microbiol.* — 2014. — **5**. — doi: 10.3389/fmicb.2014.00642.
 26. Joseph T., McAuliffe J., Lu B. et al. A live attenuated cold-adapted influenza A H7N3 virus vaccine provides protection against homologous and heterologous H7 viruses in mice and ferrets // *Virology.* — 2008. — **378**, № 1. — P. 123-132.
 27. Kagayama T., Fujisaki S., Takashita E. et al. Genetic analysis of novel avian A(H7N9) influenza viruses isolated from patients in China, February to April 2013 // *Eurosurveillance.* — 2013. — **18**. — № 15. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20453>.
 28. Komadina N., McVernon J., Hall R., Leder K. A historical perspective of influenza A(H1N2) virus // *Emerg. Infect. Dis.* — 2014. — **20**, № 1. — P. 6-12.
 29. Koopmans M., Wilbrink B., Conyn M. et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands // *Lancet.* — 2004. — **363**, № 9409. — P. 587-593.
 30. Li Q., Zhou L., Zhou M. et al. Epidemiology of human infections with avian influenza A(H7N9) virus in China // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — **370**, № 6. — P. 520-532.
 31. Lopez-Martinez I., Balish A., Barrera-Badillo G. et al. Highly pathogenic avian influenza A(H7N3) virus in poultry workers, Mexico, 2012 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2013. — **19**, № 9. — P. 1531-1534.
 32. Lorusso A., Vincent A. L., Gramer M. R. et al. Contemporary epidemiology of North American lineage triple reassortant influenza A viruses in pigs // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2013. — **370**. — P. 113-132.
 33. Mänz B., Brunotte L., Reuther P., Schwemmler M. Adaptive mutations in NEP compensate for defective H5N1 RNA replication in cultured human cells. *Nat. Commun.* 2012. — **3**. — doi: 10.1038/ncomms1804.
 34. Neumann G. H5N1 influenza virulence, pathogenicity and transmissibility: what do we know? // *Future Virol.* — 2015. — **10**, № 8. — P. 971-980.
 35. Obuchi M., Tashiro M. Current situation in human infections with highly pathogenic avian influenza viruses // *Nihon Rinsho.* — 2010. — **68**, № 9. — P. 1729-1735.
 36. Paulson J. C., de Vries R. P. H5N1 receptor specificity as a factor in pandemic risk // *Virus Res.* — 2013. — **178**, № 1. — P. 99-113.
 37. Peacock T., Reddy K., James J. et al. Antigenic mapping of an H9N2 avian influenza virus reveals two discrete antigenic sites and a novel mechanism of immune escape // *Sci. Rep.* — 2016. — **6**. — doi: 10.1038/srep18745.
 38. *Protecting poultry workers from avian influenza (Bird Flu)* // DHHS (NIOSH) Publication Number 2008-128 (supersedes 2008-113). — Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, 2008. — 32 p.
 39. Puzelli S., Rossini G., Facchini M. et al. Human infection with highly pathogenic A(H7N7) avian influenza virus, Italy, 2013 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2014. — **20**, № 10. — P. 1745-1749.
 40. Qi W., Zhou X., Shi W. et al. Genesis of the novel human-infecting influenza A(H10N8) virus and potential genetic diversity of the virus in poultry, China // *Eurosurveillance.* — 2014. — **19**, (25): pii=20841. Article DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.25.20841>
 41. Ramos L., Mansour M., Wohlbold T. J. et al. Hemagglutinin receptor binding of a human isolate of influenza A(H10N8) virus // *Emerg. Infect. Dis.* — 2015. — **21**, № 7. — P. 1197-1201.
 42. *Recommended childhood and adolescent immunization schedule* — United States, 2014 // *Pediatrics.* — 2014. — **133**, № 2. — P. 357-363.
 43. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016 southern hemisphere influenza season* // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2015. — **90**, № 41. — P. 545-560.
 44. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season* // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2015. — **90**, № 11. — P. 97-108.
 45. Rekstin A., Desheva Y., Kiseleva I. et al. Live attenuated influenza H7N3 vaccine is safe, immunogenic and confers protection in animal models // *Open Microbiol. J.* — 2014. — **8**. — P. 154-162.
 46. *Review of the 2015 influenza season in the southern hemisphere* // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2015. — **90**, № 48. — P. 645-660.
 47. Shi Y., Zhang W., Wang F. Structures and receptor binding of hemagglutinins from human-infecting H7N9 influenza viruses // *Science.* — 2013. — **342**, № 6155. — P. 243-247.
 48. Su S., Qi W., Zhou P. et al. First evidence of H10N8 avian influenza virus infections among feral dogs in live poultry markets in Guangdong province, China // *Clin. Infect. Dis.* — 2014. — **59**, № 5. — P. 748-750.
 49. Summary of status of development and availability of A(H9N2) candidate vaccine viruses. — WHO. — 29 September 2014. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/summary_a_h9n2_cvv_20140929.pdf?ua=1.
 50. Sun Y., Liu J. H9N2 influenza virus in China: a cause of concern // *Protein Cell.* — 2015. — **6**, № 1. — P. 18-25.
 51. Tweed S. A., Skowronski D. M., David S. T. et al. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — **10**, № 12. — P. 2196-2199.
 52. Ungchusak K., Auewarakul P., Dowell S. F. et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1) // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — **352**, № 4. — P. 333-340.

53. *Watanabe Y., Ibrahim M. S., Suzuki Y., Ikuta K.* The changing nature of avian influenza A virus (H5N1) // *Trends Microbiol.* — 2012. — **20**, № 1. — P. 11-20.
54. *Woolhouse M. E., Howey R., Gaunt E.* et al. Temporal trends in the discovery of human viruses // *Proc. Biol. Sci.* — 2008. — **275**, № 1647. — P. 2111-2115.
55. *Wu Y., Wu Y., Tefsen B.* et al. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11 // *Trends Microbiol.* — 2014. — **22**, № 4. — P. 183-191.
56. *Yia L., Guana D., Kang M.* et al. Family clusters of avian influenza AH7N9 virus Infection in Guangdong province, China // *J. Clin. Microbiol.* — 2015. — **53**, № 1. — P. 22-28.
57. *Zhang T., Bi Y., Tian H.* et al. Human infection with influenza virus A(H10N8) from live poultry markets, China, 2014 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2014. — **20**, № 12. — P. 2076-2079.
58. *Zhu X., Viswanathan K., Raman R.* et al. Structural basis for a switch in receptor binding specificity of two H5N1 hemagglutinin mutants // *Cell Rep.* — 2015. — **13**, № 8. — P. 1683-1691.

Одержано 3.03.2016

НОВЫЕ ВИРУСЫ ГРИППА И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ РИСКИ (обзор литературы и собственных исследований)

В. И. Задорожная, Т. А. Сергеева, Л. С. Некрасова*

Государственное учреждение “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней
им. Л. В. Громашевского НАМН Украины”, 03680 Киев

*Государственное заведение “Украинский центр контроля и мониторинга заболеваний
МЗ Украины”, 04071 Киев

Рассмотрена проблема образования новых антигенных и генетических вариантов вирусов гриппа и связанных с ними эпидемических и патогенных рисков. Охарактеризованы вирусы гриппа свиней *A(H1N1)*, *A(H1N2)* и *A(H3N2)*, высокопатогенные птичьих вирусы гриппа *A(H5N1)*, *A(H5N6)*, *A(H9N2)*, *A(H7N9)*, *A(H10N8)*, *A(H7N7)*, *A(H7N3)* и проанализирована связанная с ними заболеваемость у людей. Рассмотрено значение реассортации генов в эволюции вирусов гриппа. По результатам анализа заболеваемости гриппом в Украине показан рост патогенного потенциала вируса *A(H1N1)pdm09* в эпидемическом сезоне 2015-2016 гг. на фоне сохранения его антигенных свойств, которые совпадали с антигенными свойствами вакцинного штамма. Показана необходимость постоянного вирусологического мониторинга гриппа для контроля появления новых вирусов-реассортантов, получения штаммов-кандидатов для вакцин, в частности при угрозе приобретения тем или иным вирусом гриппа пандемического потенциала.

NEW FLU VIRUSES AND RELATED RISKS (review of literature and own data)

V. I. Zadorozhnaia, T. A. Sergeyeva, L. S. Nekrasova*

State Institution “L. V. Gromashevskiy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases
NAMS Ukraine”, 03680 Kyiv

*State Institution “Ukrainian Centre for Disease Control and Monitoring
Ministri of Health Ukraine”, 04071 Kyiv

Reviewed is the issue of formation of new antigenic and genetic variants of influenza viruses and related epidemiological and pathogenic risks. Presented are the characteristics of the swine influenza viruses *A(H1N1)*, *A(H1N2)*, *A(H3N2)*, highly pathogenic avian influenza viruses *A(H5N1)*, *A(H5N6)*, *A(H9N2)*, *A(H7N9)*, *A(H10N8)*, *A(H7N7)*, *A(H7N3)* and the associated morbidity in humans was analyzed. The role of gene reassortment in the evolution of influenza viruses has been considered. The results of analysis of flu incidence in Ukraine showed an increase of pathogenic potential of virus *A(H1N1) pdm09* in the epidemic season 2015-2016 against the background of retention of its antigenic properties which coincided with those of the vaccine strain. The need for continuous virologic monitoring of influenza for controlling emergence of new viruses-reassortants, selection of candidate strains for vaccines is shown, especially in view of the threat of this or that flu virus getting pandemic potential.