

К. Х. ЖУМАТОВ

(РГП на ПХВ «Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК», Алматы, Казахстан)

ВИРУСЫ ГРИППА А: КЛАССИФИКАЦИЯ, СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕНИЕ В БИОСФЕРЕ

Аннотация. Представлены современные данные по классификации, структуре и распространению вирусов гриппа А как наиболее актуальных возбудителей острых респираторных инфекций. Делается вывод о важности их эколого-вирусологического мониторинга в биосфере.

Ключевые слова: вирус гриппа, пандемия, птица, гемагглютинин, нейраминидаза.

Тірек сөздер: тұмау вирусы, пандемия, құс, гемагглютинин, нейраминидаза.

Keywords: influenza virus, pandemic, bird, hemagglutinin, neuraminidase.

Актуальность. В структуре инфекционной патологии острые респираторные вирусные инфекции, и в первую очередь грипп, занимают доминирующее положение по количеству заболевших людей и наносимому экономическому ущербу. По оценкам Всемирной организации здравоохранения типичная эпидемия гриппа поражает от 5 до 20% населения в год с гибелью от 250 000 до 500 000 тыс. человек; с учетом летальных исходов от осложнений общая смертность может достигать 1-1,5 миллионов человек. При глобальных пандемиях заражается 20-40% населения земного шара, число умерших возрастает от нескольких до десятков миллионов [1].

Строение и классификация вирусов гриппа. Все возбудители гриппа человека относятся к семейству Orthomyxoviridae, и представлены тремя родами: А, В и С. Помимо них в семейство входят вирусы родов Thogotovirus и Isavirus поражающие лососевых рыб и зайцеобразных млекопитающих [2]. Наибольшее эпидемическое значение имеют вирусы гриппа А, только они способны вызывать глобальные пандемии и ежегодные, сезонные эпидемические вспышки [3].

Геном вируса гриппа А представлен в виде сегментированной линейной РНК негативной полярности (т.е. для синтеза вирусных белков в клетке необходимо образование комплементарной информационной мРНК). Восемь ее фрагментов кодируют, по крайней мере, 10 различных белков. Структурные белки вириона разделяются на поверхностные (гемагглютинин – НА, нейраминидаза – NA, мембранный белок ионного канала – М2) и внутренние. К последним относятся нуклеопротеин (NP), матриксный белок (M1) и полимеразный комплекс, который включает два основных (PB1, PB2) и один кислотный (PA) белки [4]. Неструктурный полипептид NS1 в больших количествах синтезируется в зараженной клетке, другой неструктурный компонент NS2, известный также как полипептид ядерного транспорта (NEP), обнаруживается большей частью в хозяйской клетке, некоторое его количество находят в вирионе [5]. Еще один неструктурный белок PB1-F, состоящий из 87 аминокислотных остатков, транскрибируется с рамки считывания PB1 и вовлечен в апоптоз клетки, его роль в патогенезе мало изучена [6].

Вирусы гриппа А разделяются на основе антигенных свойств поверхностных гликопротеидов НА и NA. К настоящему времени идентифицировано 16 субтипов НА и 9 субтипов – NA, которые обнаруживаются во многих различных сочетаниях (например, H1N1, H3N2, H5N1, H7N7 и т.д.) [7–9].

Экология вирусов гриппа А. Основной экологической нишей и генофондом вирусов гриппа А служат дикие птицы водного и околородного комплексов. Помимо этого, они способны инфицировать, по крайней мере, 18 видов млекопитающих, таких как свиньи, лошади, норки, ондатры, морские животные; сравнительно недавно они выделены от диких кошачьих и собак [9–14]. Особо важное значение в глобальных перемещениях вирусных популяций имеют сезонные миграции птиц, которые в эволюционном плане являются одним из древнейших (свыше 300 млн лет) резервуаров вирусов. Плотность популяций ряда видов орнитофауны очень высока, и это служит одним из условий возникновения среди них эпизоотий. Ряд видов относится к синантропным и тесно контактируют с человеческим жильем и домашними животными. V Munster et al. [15] исследовали с помощью молекулярно-генетических тестов, как альтернативы классическим, трудоемким методам выделения на развивающихся куриных эмбрионах, 36809 проб от птиц 323 видов

18 отрядов, собранных преимущественно в Северной Европе, а также Азии, Африке, Северной и Южной Америке, Арктике и Антарктике. Положительными на наличие РНК вируса гриппа А оказались образцы от птиц 25 видов трех отрядов. Авторами обнаружено 55 различных комбинаций HA/NA. Наиболее частыми явились: H4N6 (13.6%), H7N7 (10.5%) и H6N2 (9.9%). При этом HA H8 сочетался только с N4, а H16 – с N3. В целом, по данным Т. Лобановой и др. [16] из 144 возможных комбинаций HA/NA в природе встречаются только 86, из которых 80-83 инфицируют птиц.

Грипп у человека вызывается, в большинстве случаев, вирусами субтипов H1, H2 и H3, которые способны распознавать специфические рецепторы клеток респираторного тракта, имеющие в составе α -2,6-*l*-связанную сиаловую кислоту, в то время как клеточные рецепторы птиц содержат α -2,3-*l*-связанную сиаловую кислоту. Прямая передача вирусов гриппа птиц к человеку наблюдалась только в случае вирусов H5N1, H7N2, H7N3, H7N7, H9N2 и H10N7, однако широкого эпидемического распространения они не приобрели [17].

Другим препятствием для вирусов гриппа птиц в преодолении межвидового барьера и адаптации к новому хозяину является их недостаточная полимеразная активность в клетках человека. Доказано, что они могут приобретать широкий спектр адаптивных мутаций в полимеразных субъединицах PB1, PB2, PA, NP и NEP, точные механизмы совместного действия которых неизвестны. Указанные мутации во многом определяют эпидемический потенциал вирусов гриппа птиц. Их обнаружение и своевременная идентификация важны в практическом плане для выявления потенциально опасных вариантов вирусов [18].

История заболеваемости гриппом в XX веке насчитывает три пандемии (1918 г., 1957 г., 1968) и одну глобальную эпидемию в 1977 г.

1918-1919 – Испанский грипп А (H1N1), «испанка». Вызвал наибольшее количество летальных исходов – более 500000 в США, и от 20 до 50 миллионов во всем мире. Большой процент смертности отмечен в первые несколько дней после заболевания, множество людей умерло в результате осложнений. Около половины всех погибших составили молодые, здоровые люди.

1957-1958 – Азиатский грипп А (H2N2). Впервые зарегистрированный в Китае в конце февраля 1957 г. достиг США в июне 1957 г., где вызвал около 70000 смертей.

1968-1969 – Гонконгский грипп А (H3N2). Впервые зарегистрирован в Гонконге в начале 1968 г., в конце этого же года достиг США, где вызвал около 34000 смертей. Вирус гриппа А (H3N2) циркулирует до сих пор.

Основной причиной высокой смертности при пандемиях явилось развитие синдрома острой дыхательной недостаточности и асфиксии. Клиническая картина обуславливалась вследствие развития мощного ответа организма на новый вирус, (т. н. цитокиновая буря, удар) с выбросом огромных количеств иммунных клеток и медиаторов в легкие [19].

Долгое время считалось, что вирусы гриппа птиц не опасны для людей, но это положение опровергнуто в 1997 г., когда в Гонконге вирус H5N1 вызвал инфекцию у 18 человек, из которых 6 умерло [20]. По данным ВОЗ в период с 2003 по 2009 гг. среди населения 15 стран зарегистрировано 442 случая заболевания гриппом H5N1 с 262 летальными исходами [21].

Причина глобального, неконтролируемого распространения гриппозной инфекции лежит в сочетании структурно-функциональных особенностей и экологических характеристик распространения вирусов гриппа А. С одной стороны, сама структура вириона обуславливает уникальную изменчивость и различные пути генетической variability, проявляющейся как в результате мутаций, так рекомбинаций и реассортаций генов. С другой стороны, орнитофауна в роли генофонда вирусов гриппа А, сохраняя в биосфере все их многообразие, поставляет богатый «исходный» материал для эволюции и является потенциальным источником эпидемически актуальных вариантов. Естественный резервуар, из которого может происходить трансмиссия возбудителя к другим хозяевам формируют, в основном, представители отрядов Anseriformes (утки, гуси и лебеди) и Charadriiformes (прибрежные виды вместе с чайками). Вирусы всех субтипов гриппа А, идентифицированные до сегодняшнего дня, выделены от пернатых, у которых они реплицируются в клетках респираторного и кишечного трактов и выделяются в высоких концентрациях вместе с фекалиями. Передача вируса гриппа А между птицами происходит главным образом фекально-оральным путем [22, 23].

Казахстан занимает уникальное географическое положение в центре Евразии и через его огромную территорию проходят трансконтинентальные миграционные пути диких птиц, являющихся потенциальными источниками эпидемических вариантов вируса гриппа. В связи с этим, изучение экологии и эволюции его возбудителей является приоритетной задачей отечественной вирусологии. Первые исследования в этой области проведены в РК в 1978-1981 гг. В этот период при вирусологическом обследовании 1773 птиц, отловленных на юге и юго-востоке страны, выделено 52 изолята вируса гриппа, из которых 42 охарактеризованы как штаммы, имеющие антигенную формулу А (H10N5), 10 – отнесены к вирусу А (H1N1) [24, 25]. В целом, в результате эколого-вирусологического мониторинга возбудителей гриппа среди диких птиц на территории Казахстана в период с 1978 по 2012 гг. выделено более 100 изолятов вируса гриппа А с 8 различными сочетаниями HA и NA (H1N2, H3N6, H4N6, H5N1, H5N3, H11N2, H13N6, H16N3) [26].

Заключение. Таким образом, для вирусов гриппа А характерно сочетание уникальной генетической пластичности с большим видовым разнообразием хозяев, что обуславливает появление новых штаммов с измененными антигенными свойствами, в том числе вариантов с повышенной патогенностью. Для раскрытия механизмов естественной эволюции вирусов гриппа А необходимо изучение их циркуляции в популяциях восприимчивых видов, а также выделение и всестороннее молекулярно-генетическое исследование наиболее распространенных вариантов вирусов. При этом глобальное слежение за вирусом гриппа в орнитофауне может сыграть ключевую роль в раннем распознавании угрозы пандемии и подготовке к ней. Мониторинговые исследования необходимы для отбора подходящих вакцинных вариантов, а также разработки и внедрения диагностических тестов до возникновения вспышек среди животных и населения.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Influenza, Geneva, WHO // 2003 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html>.
- 2 Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E. et al. A. M. Influenza B Virus in Seals // Science. – 2000. – Vol. 288. – P. 1051-1053.
- 3 Osterholm M. Preparing for the next pandemic // NEJM. – 2005. – Vol. 352(18). – P. 1839-1842.
- 4 Palese P., Shaw M.L. Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication // In: Knipe D.M.; Howley P.M., editors / Fields Virology. 5th Edition. – 2001. – P. 1647-1689.
- 5 O'Neill R.E., Talon J., Palese P. The influenza virus NP (NS2 protein) mediates the nuclear export of viral nucleoproteins // J. EMBO. – 1998. – Vol. 17. – P. 288-296.
- 6 Chen W., Calvo P.A., Malide D. et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death // Nature medicine. – 2001. – Vol. 7. – P. 1306-1312.
- 7 WHO. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum // Bull. WHO. – 1980. – Vol. 58. – P. 585-591.
- 8 Cox N.J., Fuller F., Kaverin N. et al. Virus Taxonomy // Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses, Academic Press, San Diego, 2000. – 1024 p.
- 9 Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A. et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls // J. Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 2814-2822.
- 10 Львов Д.К., Забережный А.Д., Алипер Т.И. Вирусы гриппа: события и прогнозы // Природа. – 2006. – № 6. – С. 3-13.
- 11 Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context // J. Clin. Virol. – 2009. – Vol. 45. – P. 174-178.
- 12 Horimoto T., Y. Kawaoka. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents // Nature. – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 591-600.
- 13 Keawcharoen J., Oraveerakul K., Kuiken T. et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards // E. I. D. – 2004. – Vol. 10. – P. 2189-2191.
- 14 Yoon K.J., Cooper V.L., Schwartz K.J. et al. Influenza virus infection in racing greyhounds // Emerg Infect Dis. – 2005. – Vol. 11. – P. 1974-1976.
- 15 Munster V.J., Baas C., Lexmond P. et al. Spatial, temporal, and species variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds // PLoS Pathol. – 2007. – Vol. 61. – P. 1371-2007.
- 16 Лобанова Т.П., Кихтенко Н.В., Сараев Д.В. и др. Птичий грипп // В сб.: Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф. – СПб., 2012. – С. 97-138.
- 17 Yu Chen, Weifeng Liang, Shigui Yang, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome www.thelancet.com Published online April 25. – 2013. – [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60903-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60903-4).
- 18 Benjamin Manz, Martin Schwenmle, Linda Brunotte. Adaptation of Avian Influenza A Virus Polymerase in Mammals To Overcome the Host Species Barrier // J. Virol. – July 2013. – Vol. 87, N 13. – P. 7200-7209.
- 19 Osterholm M. Preparing for the next pandemic // NEJM. – 2005. – Vol. 352(18). – P. 1839-1842.
- 20 Bonn D. New strain of influenza virus – possible precursor of influenza pandemic // Lancet. – 1997. – Vol. 350, N 9079. – P. 350.

- 21 WHO. – 2009. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza.org.
- 22 Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // *Microbiol. Rev.* – 1992. – Vol. 56. – P. 152-179.
- 23 Webster R.G. “H5N1 influenza: Continuing evolution and spread”. Bangkok International Conference on Avian Influenza 2008. – Integration from knowledge to control. – P. 12.
- 24 Саятов М.Х. Экология и иммунология ВГ А (H1N1), циркулирующих среди диких птиц и населения Казахской ССР: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 1986. 45 с.
- 25 Саятов М.Х., Бейсембаева Р.У., Львов Д.К. и др. Изучение вирусов гриппа, выделенных от диких птиц // *Вопр. вирусол.* – 1981. – № 4. – С. 466-471.
- 26 Саятов М.Х., Кыдырманов А.И., Жуматов К.Х., Асанова С.Е. и др. Изучение экологии вирусов гриппа А в Республике Казахстан (200–2010 гг.) // В сб.: 100-летие Х. Ж. Жуматова. – Алматы, 2012. – С. 69-73.

REFERENCES

- 1 Influenza, Geneva, WHO. 2003 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html>.
- 2 Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E. et al. A. M. Influenza B Virus in Seals. *Science*. 2000. Vol. 288. P. 1051-1053.
- 3 Osterholm M. Preparing for the next pandemic. *NEJM*. 2005. Vol. 352(18). P. 1839-1842.
- 4 Palese P., Shaw M.L. Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication // In: Knipe D.M.; Howley P.M., editors. *Fields Virology*. 5th Edition. 2001. P. 1647-1689.
- 5 O'Neill R.E., Talon J., Palese P. The influenza virus NP (NS2 protein) mediates the nuclear export of viral nucleoproteins. *J. EMBO*. 1998. Vol. 17. P. 288-296.
- 6 Chen W., Calvo P.A., Malide D. et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nature medicine*. 2001. Vol. 7. P. 1306-1312.
- 7 WHO. A revision of the system of nomenclature for influenza viruses: a WHO memorandum. *Bull. WHO*. 1980. Vol. 58. P. 585-591.
- 8 Cox N.J., Fuller F., Kaverin N. et al. *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, Academic Press, San Diego, 2000. 1024 p.
- 9 Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A. et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J. Virol*. 2005. Vol. 79. P. 2814-2822.
- 10 Львов Д.К., Забрезный А.Д., Алипер Т.И. Вирус гриппа: события и прогнозы. *Природа*. 2006. № 6. С. 3-13.
- 1 Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J. Clin. Virol*. 2009. Vol. 45. P. 174-178.
- 2 Horimoto T., Y. Kawaoka. Influenza: lessons from past pandemics, warnings from current incidents. *Nature*. 2005. Vol. 3, № 8. P. 591-600.
- 3 Keawcharoen J., Oraveerakul K., Kuiken T. et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *E. I. D.* 2004. Vol. 10. P. 2189-2191.
- 4 Yoon K.J., Cooper V.L., Schwartz K.J. et al. Influenza virus infection in racing greyhounds. *Emerg Infect Dis*. 2005. Vol. 11. P. 1974-1976.
- 5 Munster V.J., Baas C., Lelund P. et al. Spatial, temporal, and species variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds. *PLoS Pathol*. 2007. Vol. 61. P. 1371- 2007.
- 6 Lobanova T.P., Kihtenko N.V., Saraev D.V. i dr. Ptichij gripp. V sb.: Gripp ptic: proishozhdenie infekcionnyh biokatastrof. SPb., 2012. S. 97-138.
- 7 Yu Chen, Weifeng Liang, Shigui Yang, et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome www.thelancet.com Published online April 25, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60903-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60903-4).
- 8 Benjamin Manz, Martin Schwemmle, Linda Brunotte. Adaptation of Avian Influenza A Virus Polymerase in Mammals To Overcome the Host Species Barrier. *J. Virol*. July 2013. Vol. 87, N 13. P. 7200-7209.
- 9 Osterholm M. Preparing for the next pandemic. *NEJM*. 2005. Vol. 352(18). P. 1839-1842.
- 20 Bonn D. New strain of influenza virus – possible precursor of influenza pandemic. *Lancet*. 1997. Vol. 350, N 9079. P. 350.
- 2 WHO. – 2009. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza.org.
- 22 Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* 1992. Vol. 56. P. 152-179.
- 23 Webster R.G. “H5N1 influenza: Continuing evolution and spread”. Bangkok International Conference on Avian Influenza 2008. Integration from knowledge to control. P. 12.
- 24 Sajatov M.H. Jekologija i immunologija VG A (N1N1), cirkulirujushih sredi dikih ptic i naselenija Kazahskoj SSR: Avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. M., 1986. 45 s.
- 25 Sajatov M.H., Bejsembaeva R.U., L'vov D.K. i dr. Izuchenie virusov grippa, vydelennyh ot dikih ptic. *Vopr. virusol.* 1981. № 4. S. 466-471.
- 26 Sajatov M.H., Kydyрманов А.И., Zhumatov K.H., Asanova S.E. i dr. Izuchenie jekologii virusov grippa A v Respublike Kazahstan (200–2010 gg.). V sb.: 100-letie H. Zh. Zhumatova. *Almaty*, 2012. С. 69-73.

Резюме

Қ. Х. Жұматов

(ҚР ҒК БЖҒМ «Микробиология және вирусология институты» РМК
вирустар экологиясы зертханасы, Алматы, Қазақстан)

ТҰМАУ А ВИРУСЫ: ЖІКТЕУІ, ҚҰРЫЛЫМЫ ЖӘНЕ БИОСФЕРАДА ТАРАЛУЫ

Жіті респираторлы инфекция қоздырушыларының өзектісі тұмау А вирустарының жіктеуі, құрылымы және таралуы жайында заманауи мәліметтер келтірілген. Оларға биосферада экологиялық вирусологиялық мониторинг жүргізу маңызды екеніне қорытынды жасалады.

Тірек сөздер: тұмау вирусы, пандемия, құс, гемагглютинин, нейраминидаза.

Summary

K. Kh. Zhumatov

(Institute of microbiology and virology, CS MES PK, Almaty, Kazakhstan)

INFLUENZA A VIRUSES: CLASSIFICATION, STRUCTURE AND PROPAGATION IN BIOSPHERE

The modern data concerning classification, structure and propagation of influenza A viruses, as the most important agents of acute respiratory disease, are presented. The conclusion about significance of their ecological and virological surveillance in biosphere is done.

Keywords: influenza virus, pandemic, bird, hemagglutinin, neuraminidase.

Поступила 20.05.2014 г.