

К. Х. ЖУМАТОВ, М. Х. САЯТОВ

(РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, г. Алматы)

**АНТИГЕННЫЙ ДРЕЙФ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ
ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВИРУСОВ ГРИППА А/НЗ ДИКИХ ПТИЦ,
МЛЕКОПИТАЮЩИХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА**

Аннотация

В обзорной статье обобщены данные литературы по распространению, эволюционной изменчивости и филогенетических взаимосвязях вирусов гриппа А с подтипом гемагглютинина НЗ различного видового происхождения. Приводятся сведения об антигене дрейфе вирусов гриппа А/НЗ, циркулирующих в дикой орнитофауне, в популяциях млекопитающих животных и населения.

Ключевые слова: вирус гриппа, изменчивость, филогенез, гемагглютинин, орнитофауна, вид, млекопитающие, антигенный дрейф.

Кілт сөздер: тұмау (грипп) вирусы, өзгермелік, филогенез, гемагглютинин, орнитофауна, түр, сүтқоректілер, генге қарсы дрейф.

Keywords: influenza virus variation, phylogeny, hemagglutinin, avifauna, view, mammals, antigenic drift.

Грипп занимает одно из первых мест среди инфекционных болезней по количеству биологических видов, вовлекаемых в инфекционный процесс, и характеризуется постоянной изменчивостью возбудителя [1].

Глобальное и неконтролируемое распространение гриппозной инфекции объясняется, прежде всего, уникальной вариабельностью возбудителя, в

основе которой лежат как точечные мутации, характерные для РНК-содержащих вирусов, так и рекомбинации и реассортации генов, что обуславливается фрагментарностью генома состоящего из 8 сегментов (PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, MP, NS), кодирующих синтез по крайней мере десяти белков. При этом наиболее изменчивыми структурными компонентами вириона являются поверхностные антигены – HA и NA. Подтиповая принадлежность всех выделенных на сегодня вирусов гриппа А определяется сочетанием 16 известных подтипов HA и 9 подтипов NA – H1N1, H3N2, H5N1, H7N7 и др. [2, 3].

В прошлом веке представители подтипа H1N1 явились причиной опустошительной пандемии 1918 г., унесшей жизни более 40 млн людей по всему миру. Пандемии 1957 г. (H2N2) и 1968 г. (H3N2) вызвали гибель сотен тысяч человек [4].

Природным резервуаром вирусов гриппа А служат дикие птицы, относящиеся преимущественно к водоплавающим [5, 6]. В случае преодоления видового барьера между птицами и млекопитающими возбудитель гриппа А, после первоначальной адаптации в течение до-вольно длительного периода, может приобрести способность поражать новый вид, и в дальнейшем циркулировать в этой экологической нише многие десятилетия уже как эндемичный возбудитель. К таким эндемичным инфекциям на сегодняшний день можно отнести грипп свиней, лошадей, большинство случаев гриппа человека и грипп собак; помимо этого низкопатогенные вирусы гриппа способны вызывать спорадические, ограниченные до локальных эпизоотии среди норок, тюленей, китов [7].

В 1963 г. за 5 лет до пандемии «гонконгского гриппа» 1968 года в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского (г. Москва, РФ) выделен вирус гриппа птиц А/утка/Украина/1/63 (H3N8), близкий по структуре HA к эталонному штамму А/Гонконг/1/68 (H3N2) [8]. Инфицирование диких птиц (озерная чайка) вирусом гриппа А (H3N6) впервые установила M. Gresikova et al. [9] в Словакии. Вирусы гриппа подтипа H3N8 в 1979–1980 гг. доминировали в популяциях около-водных птиц в Прибайкалье и в Бурятии [10].

V. Munster et al. [11] провели широкомасштабное исследование распространенности вирусов гриппа А различных подтипов среди мигрирующих птиц. Ими проверены 36809 проб от здоровых птиц 323 видов, относящихся к 18 отрядам. Большинство образцов (90%) получены из Норвегии и Швеции, 4,5% – из других стран Северной Европы, 5,5%

отобраны в других регионах мира, включая Африку, Азию, Северную и Южную Америку, Арктику и Антарктиду. Положительными в ПЦР на наличие вируса гриппа А оказались 992 пробы от птиц 25 видов трех отрядов, из которых удалось выделить 332 изолята, что составило 33,5% выделяемости. Подтип Н3 был представлен в 9,6% случаев, вслед за представителями Н6 (17,8%), Н4 (16%) и Н7 (11,1%).

В Казахстане в результате эколого-вирусологического исследования птиц водного и околоводного комплексов, проведенного в 2004–2006 гг., показана циркуляция среди них вирусов гриппа А Н3Н6 и Н3Н8. Филогенетический анализ изолятов показал выраженную гетерогенность их популяций [12].

Несмотря на не самую большую распространенность в популяциях диких птиц вирусы гриппа А/Н3 имеют высокий эпидемический потенциал, так как способны при наличии соответствующих условий образовывать реассортанты с человеческими вирусами, такие варианты с антигенной формулой Н3Н2 вышли на эпидемическую арену в 1968 и 1977 гг. [13].

Как известно, пандемия гриппа Н1Н1 1918 г. поразила также популяцию свиней, и первым вирусом гриппа, выделенным в культуре клеток в 1930 г., явился А/свинья/Айова/30 [14, 15]. Вирус адаптировался к новому виду, и его потомки, так называемые «классические свиные», продолжают до настоящего времени автономно циркулировать в Азии как эндемичные. До 1980-х годов они также выделялись в Европе и были в антигенном отношении стабильными [16], но вскоре их сменил новый евразийский вирус Н1Н1 птичьего происхождения, который в организме животных подвергся реассортации с человеческим вирусом подтипа Н3Н2, положив начало европейской свиной линии Н3Н2. Реассортанты обладают поверхностными гликопротеидами вирусов гриппа Н3 и Н2 человеческого происхождения, но несут внутренние гены от Н1Н1. Помимо этого, независимо от указанных процессов, европейские свиные вирусы Н1Н1 приобрели человеческие Н2 гены и генерировали вирусы Н1Н2 [17, 18].

В Северной Америке «классические свиные» вирусы Н1Н1 доминировали до 1998 г. после чего в США начали выделять тройные реассортантные вирусы Н3Н2 с генами НА, NA и PB1 от человеческого варианта, NP, M и NS – от свиного; PB2 и PA сегменты происходили от североамериканского птичьего вируса [19, 20]. В отличие от своих авирулентных предшественников, они обладали высокой патогенностью, вызывали спонтанные аборт, и даже гибель животных. В дальнейшем они

генерировали вирусы H1N2 и вновь H1N1 (получив от «классического свиного» варианта оба поверхностных гликопротеида). Эти реассортанты отличались антигенным разнообразием и еще более отделились от своих предшественников.

В этот период, по данным ряда авторов [21-23], различные реассортантные свиные вирусы обнаруживались как в Европе (H1N2, H1N7), так и в Азии (H3N1, H3N2, H1N1, H1N2). В дополнение к этому, во многих регионах мира от свиней выделялись представители птичьих подтипов – H1N1, H9N2, H4N6 и H5N2; остается неизвестным, будут ли они циркулировать среди них в дальнейшем. Вышеприведенные данные доказывают важную роль свиней в переносе и генетических трансформациях возбудителей гриппа, и подтверждают теорию, впервые выдвинутую С. Scholtissek [24], где им отводится роль «сосудов смешивания» для создания новых пандемических вирусов.

Вирус гриппа лошадей впервые выделен и описан в 1956 г. во время крупной эпизоотии в Чехословакии [26]. Прототипный вирус А/лошадь/Прага/56, имел антигенную формулу H7N7; последняя вспышка, вызванная этим возбудителем, зарегистрирована в 1979 г. В 1963 г. другой, антигенно отличающийся вариант вируса гриппа подтипа H3N8, вызвал крупную эпизоотию в США [26]. Прототипный вирус А/лошадь/Майями/63 попал в восприимчивую популяцию животных вместе с импортированными лошадьми из Аргентины [27]. В период с 1978 по 1981 гг. широкомасштабные эпизоотии гриппа H3N8, поразившие как вакцинированных, так и невакцинированных животных, зарегистрированы в Европе и Северной Америке [28-32]. Крупная эпизоотия гриппа, вызванная этим вирусом, произошла в Европе в 1989 г. [33]. За последние десятилетия ряд эпизоотий гриппа H3N8 отмечен среди лошадей в регионах, ранее не пораженных этой инфекцией. Так, в 1986–1987 гг. возбудитель интродуцировался в популяции лошадей в Южной Африке и Индии. Анализ генов НА южноафриканских и индийских изолятов подтвердил их близкое родство с вирусами, циркулировавшими в то время в США и Европе. В 1989 г. эпизоотия с показателями заболеваемости и смертности равными 80 и 20% соответственно произошла в Китае; при этом все случаи гибели животных сопровождались бактериальными инфекциями [34]. Происхождение этой вспышки не было связано с импортом лошадей, и по антигенной характеристике выделенный вирус значительно отличался от других H3N8-изолятов [35]. Последующие эпизоотии в Гонконге в 1992 г. [36], Дубае в 1995 г. [37] и на Филиппинах в 1997 г. показали возможность возникновения

вспышек гриппа в восприимчивых популяциях вследствие импорта инфицированных животных.

Филогенетический анализ генов НА показал, что первые изоляты вируса гриппа лошадей H3N8 были представлены в виде единой линии, которая в середине 1980-х годов разделилась на две антигенно различающиеся эволюционные ветви – европейскую и американскую [38, 39]. Преодолев в начале 2000-х гг. межвидовой барьер, вирус американской разновидности стал также эндемичным этиологическим агентом трахеобронхита у собак на территории США [40].

P. Murcia et al. [42] для определения эволюционной истории проанализировали полные геномы 82 штаммов вирусов лошадей H3N8, изолированных с 1963 по 2008 гг. в Азии, Европе, Северной и Латинской Америке, и вывели отдельные филогенетические древа для каждого из восьми генных сегментов. Все они имели основанием вирусы, выделенные в Северной Америке в 1963 г., что подтверждает предположение об их происхождении в данном регионе [42]. Главная ветвь генов впервые разделилась при появлении вариантов европейской и американской линий, которые затем социркулировали в течение ряда лет. Второе разделение произошло в начале 2000-х годов, когда возникли представленные до настоящего времени, так называемые Флоридские клайды 1 и 2 [43]. Помимо них авторы по результатам изучения шести из 8 сегментов РНК (PB2, PB1, PA, NA, NP, NA) идентифицировали десять других отдельных клайдов, большинство из которых состояло из вирусов определенного географического региона. Так, клайды III и X содержали вирусы из Европы, I и VIII – из Южной Америки, IV, V и IX – из Кентукки (США), клайды VI и VII включали североамериканские изоляты из Джорджии и Калифорнии соответственно. Исключением явился клайд II, состоящий из вирусов выделенных в Японии и Алжире.

В настоящее время ситуация по гриппу лошадей в мире остается напряженной, по данным Информационно-аналитического центра Россельхознадзора в 2007 г. широкомасштабные эпизоотии зарегистрированы в Австралии, Китае, Монголии, Японии. В 2009 г. выявлено 34 очага заболеваний гриппом лошадей в Индии. В 2012 г. вспышки гриппа лошадей зарегистрированы в Латинской Америке (Уругвай, Чили) [44].

Коневодство в Казахстане является исторически сложившейся и экономически важной отраслью сельского хозяйства, имеющей глубокие

национальные корни и перспективы развития в будущем. Вместе с тем, данная инфекция в республике является актуальной проблемой ветеринарии. Так, в 2007 г. ее эпизоотии зарегистрированы в Южно-Казахстанской, Жамбылской, Алматинской, Карагандинской и Восточно-Казахстанской областях. В августе 2007 г. в коневодческих хозяйствах Алматинской области в ходе массовых респираторных заболеваний и гибели лошадей выделено пять изолятов вируса гриппа подтипа H3N8 [45].

Лошади тесно связаны с другими восприимчивыми видами, служат экологической нишей и важным звеном в естественной эволюции вирусов гриппа. Вопросы их циркуляции и взаимосвязи у различных хозяев, включая преодоление межвидового барьера, представляют собой основополагающие направления научного поиска, необходимые для борьбы с самым массовым заболеванием человека и животных. По этой причине всестороннее и детальное изучение вирусов гриппа лошадей, их роли и места в эволюции возбудителей гриппа А имеет большое теоретическое и практическое значение.

В человеческую популяцию вирусы гриппа А (H3N2) внедрились в 1968 г. после реассортации ранее циркулировавшего вируса подтипа H2N2, в ходе которой в состав возбудителя пандемии гонконгского гриппа 1968 г. вошли гены HA и PB1 птичьего вируса, подобного А/утка/Украина/1/63 (H3N8) [46]. Этот процесс получил название «антигенного шифта» и является уникальным среди других родов семейства *Orthomyxoviridae*. В настоящее время данный подтип доминирует (наряду с вирусами гриппа А/H1N1 и В) в структуре сезонной заболеваемости респираторными инфекциями с частотой 2-10%. Дальнейшая эволюция его представителей по типу «антигенного дрейфа» происходит постепенно в виде аминокислотных замен в антигенных сайтах (А, В, С, D) молекулы HA H3, которые являются результатом главным образом точковых мутаций и последующей селекции измененных вариантов [47, 48]. Вслед за прототипным штаммом А/Гонконг/1/68 на эпидемическую арену последовательно выходили различные дрейф-варианты, серологически различимые с помощью антисывороток к ранее циркулировавшим штаммам в реакции торможения гемагглютинации (А/Мемфис/72, А/Виктория/75, А/Техас/77, А/Бангкок/1/79, А/Ленинград/360/86, А/Сычуань/2/87, А/Шанхай/11/87, А/Шандонг/09/93, А/Йоханесбург/33/94, А/Нанчанг/933/95, А/Сидней/5/97, А/Панама/2007/99, А/Фуцзянь/411/02, А/Калифорния/7/04, А/Висконсин/67/05, А/Брисбен/10/07 и др.). По мере появления новых эпидемически актуальных штаммов вирусов гриппа ВОЗ обновляет рекомендации по составу профилактических вакцин на предстоящий

эпидемический сезон. Так, в 2012–2013 гг. в Северном полушарии ВОЗ рекомендовала использовать вирус, подобный А/Виктория/361/2011 (H3N2). [49].

Филогенетический анализ генов НА НЗ свидетельствует о том, что их эволюционная динамика характеризуется появлением и заменой антигенных кластеров, которые происходят каждые 2-8 лет [50-52]. Так, показано, что человеческие вирусы гриппа А (H3N2) 1970-х гг. выделения значительно отличались от циркулировавших в 2000 годы [53].

Таким образом, анализ данных литературы позволяет сделать вывод о широком распространении вирусов гриппа А/НЗ и глобальной угрозе, которую они несут здоровью человека и животных. Отличительные особенности эволюционной изменчивости и межвидового переноса возбудителей гриппа подтипа НЗ имеют особую значимость для Казахстана. Огромная территория республики занимает уникальное положение в центре Евразии, где проходят и пересекаются трансконтинентальные миграционные пути диких птиц, являющихся естественным резервуаром вирусов гриппа. Животный мир отличается видовым разнообразием и включает практически весь спектр хозяев и переносчиков заболевания. Казахстан имеет протяженную границу с Китаем, где чаще всего возникают новые эпидемические варианты вирусов. Все это обуславливает важность проведения мониторинга этих вирусов на территории Казахстана и изучения их фундаментальных молекулярно-генетических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

Щелканов М.Ю., Федякина И.Т., Прошина Е.С. и др. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы // Вестник РАМН. – 2011. – № 5. – С. 12-19.

² Cox N.J., Fuller F., Kaverin N. et al. Orthomyxoviridae // Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (Eds: M.H. van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al.). – Academic Press, San Diego, 2000. – 1024 pp.

³ 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; 79:2814–2822.

⁴ Reid A.H., Taubenberger J.K. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma // *J Gen Virol.* – 2003. 84:2285–2292.

⁵ Suarez D.L. Influenza A virus. In D.E. Swayne (ed.). // *Avian influenza.* – Blackwell Publishing: Iowa, 2008. – P. 3-22.

⁶ Kawaoka Y., Chambers T.M., Sladen W.L., Webster R.G. Is the gene pool of influenza viruses in shorebirds and gulls different from that in wild ducks? // *Virology.* – 1988. – 163:247-250.

⁷ Swayne D.E. The global nature of avian influenza A virus. In D.E. Swayne (ed.) // *Avian influenza.* – Blackwell Publishing: Iowa, 2008. – P. 123-145.

⁸ Бурцева Е.И., Иванова Е.Т., Беляев А.Л. и др. Вклад НИИ им. Д.И. Ивановского в надзор за циркуляцией вирусов гриппа при эпидемиях и пандемии 2009 г. в России // *Вопр. вирусол.* – 2011. – № 5. – С. 24-28.

⁹ Gresikova M., Sekeyova M., Tumova B. et al. Isolation of an influenza A virus strain from a birde embryo (*Larus ridibundus*) collected in Slovakia // *Acta virol.* – 1979. – Vol. 23. – P. 89-92.

⁰ Жезмер В.Ю., Борисова Т.И. Вирусносительство орто- и парамиксовирусов околотовидными птицами При-байкалья // В кн.: *Экология вирусов.* – М., 1982. – С. 163-168.

¹ Munster V. J., Baas C., Leland P. et al. Spatial, temporal, and species variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds // *PLoS Pathogens* www.plospathogens.org 0630 May, 2007. – Vol. 3. – Issue 5 61

² Саятов М.Х., Кыдырманов А.И., Жуматов К.Х. и др. Мониторинг вирусов гриппа, экологически связанных с дикими птицами Казахстана // *Доклады НАН РК.* – 2011. – № 4. – С. 42-48.

³ Львов Д.К., Ямникова С.С., Забережный А.Д., Гребенникова Т.В. Межпопуляционные взаимодействия в системе вирусы гриппа – животные – человек // *Вопр. вирусол.* – 2005. – № 4. – С. 4-10.

⁴ Koen J.S. A practical method for field diagnoses of swine diseases // *Am J Vet. Med.* – 1919. – Vol. 14. – P. 468-470.

⁵ Shope R.E. Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology // *J. Exp. Med.* – 1931; 54: 373-385.

⁶ Vincent A. L., Lager K. M., Ma W. et al. Evaluation of hemagglutinin subtype 1 swine influenza viruses from the United States // *Veterinary Microbiology.* – 2006. – Vol. 118. – P. 212-222.

⁷ Subbarao K., Swayne D.E., Olsen C.W. Epidemiology and control of human and animal influenza. In: Kawaoka Y. (ed). *Influenza virology: current topics.* – Caister Academic Press, 2006. – P. 229-280.

- 8 Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk // *Vet. Res.* __ 2007; 38:243–60.
- 9 Olsen C.W. The emergence of novel swine influenza viruses in North America // *Virus Res.* __ 2002; 85:199–210.
- 20 Webby R.J., Swenson S.L., Krauss S.L. et al. Evolution of swine H3N2 influenza viruses in the United States // *J. Virol.* __ 2000; 74:8243–51.
- 2 Ducatez M.F., Webster R.G., Webby R.J. Animal influenza epidemiology // *Vaccine.* – 2008; 26(Suppl. 4):D67–9.
- 22 Shi W.F., Gibbs M.J., Zhang Y.Z. et al. Genetic analysis of four porcine avian influenza viruses isolated from Shandong, China // *Arch. Virol.* __ 2008; 153:211–7.
- 23 Takemae N., Parchariyanon S., Damrongwatanapokin S. et al. Genetic diversity of swine influenza viruses isolated from pigs during 2000 to 2005 in Thailand // *Influenza Other Respir. Viruses.* __ 2008; 2: 181–9.
- 24 Scholtissek C. Pigs as the ‘mixing vessel’ for the creation of new pandemic influenza A viruses // *Med Princip Prac.* – 1990. – N 2. – P. 65-71.
- 25 Sovinová O., Tumová B., Pouska F. et al Isolation of a virus causing respiratory disease in horses // *Acta Virol.* – 2 (1958). – P. 51-61.
- 26 Waddell G.H., Teigland M.B., Sigel M.M. A new influenza virus associated with equine respiratory disease // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 143 (1963). – P. 587-590.
- 27 Scholtens R.G., Steele J.H. U.S. epizootic of equine influenza, 1963: epizootiology. *Public Health Rep.* – Washington, 1964. – P. 393-398.
- 28 Burrows R., Denyer M., Goodridge D., Hamilton F. Field and laboratory studies of equine influenza viruses isolated in 1979 // *Vet. Rec.* – 109 (1981). – P. 353-356.
- 29 Hinshaw V.S., Naeve C.W., Webster R.G. et al Analysis of antigenic variation in equine 2 influenza A viruses // *Bull. World Health Organ.* __ 61 (1983) . – P. 153-158.
- 30 Klingeborn B., Rockborn G., Dinter Z. Significant antigenic drift within the influenza equi 2 subtype in Sweden // *Vet. Rec.* __ 106 (1980) . – P. 363-364.
- 31 Plateau E., Crucière C., Virat J., Benazet P. Grippe équine isolement, caractérisation et étude sérologique dans divers foyers au cours de l'épizootie 1978-1979 // *Bull. Acad. Vet. Fr.* 52 (1979) __ P. 189-194.
- 32 Van Oirschot J.T., Masurel N., Huffels A.D.N.H. et al Equine influenza in the Netherlands during the winter of 1978–1979; antigenic drift of the A-equine 2 virus // *Vet. Q.* __ 3 (1981) . __ P. 81-84.
- 33 Livesay G.J., O'Neill T., Hannant D., Yadav M.P., Mumford J.A. The outbreak of equine influenza (H3N8) in the United Kingdom in 1989: diagnostic use of an antigen capture ELISA // *Vet. Rec.* __ 133 (1993) . __ P. 515-519.

- 34 Guo Y., Wang M., Zheng S., Wang P., Ji W., Chen Q. Aetiologic study on an influenzalike epidemic in horses in China // *Acta Virol.* __ 35 (1991) . – P. 190-195.
- 35 Guo Y., Wang M., Kawaoka Y., Gorman O., Ito T., Saito T., Webster R.G. Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China // *Virology* . __ 188 (1992) . __ P. 245-255.
- 36 Powell D.G., Watkins K.L., Li P.H., Shortridge K.F. Outbreak of equine influenza among horses in Hong Kong during 1992 // *Vet. Rec.* __ 136 (1995) . – P. 531-536.
- 37 Wernery R., Yates P.J., Wernery U., Mumford J.A. An equine influenza outbreak in a polo club in Dubai, United Arab Emirates in 1995/ 96 // In: Wernery U., Wade J.F., Mumford J.A., Kaaden O.-R. (Eds.), *Proc. 8th Int. Conference on Equine Infections Diseases*, Dubai, 1998 . – P. 342-346.
- 38 Kawaoka Y., Bean W.J., Webster R.G. Evolution of the hemagglutinin of equine H3 influenza viruses // *Virology* . __ 169 (1989) . __ 283-292.
- 39 Daly J.M., Lai A.C.K., Binns M.M., Chambers T.M., Barrandeguy M., Mumford J.A. Antigenic and genetic evolution of equine H3N8 influenza A viruses // *J. Gen. Virol.* __ 77 (1996) . __ 661-671.
- 40 Castleman W.L., Crawford P.C., Gibbs E.P.J. et al. Pathologic findings in dogs infected with newly emerged canine H3N8 influenza virus / *FASEB Journal.* __ 2006. – V. 20. __ P. A214.
- 41 Murcia P. R., Wood J. L. N., Holmes E. C. Genome-scale evolution and phylodynamics of equine H3N8 influenza A virus // *Journal of virology.* – 2011. – Vol. 85, N 11. – P. 5312-5322.
- 42 Scholtens R.G., Steele J.H., Dowdle W.R., Yarbrough W.B., Robinson R.Q. U.S. epizootic of equine influenza, 1963 // *Public Health Rep.* – 1964. – Vol. 79. – P. 393-402.
- 43 OIE. Conclusions and recommendations from the Expert Surveillance Panel on Equine Influenza Vaccines // *Office International des Epizooties Bulletin.* – 2008. – Vol. 2. – P. 42-45.
- 44 OIE. 2012. <http://www.oie.int>
- 45 Кыдырманов А.И., Кумекбаева Ж.Ж., Карамендин К.О. и др. Изоляция вируса гриппа А (H3N8) от лошадей в Казахстане в 2007 г. // *Ветеринария.* – 2009. – № 1(5). – С. 52-54.
- 46 Fang, R., Min Jou, W., Huylebroeck, D. et al. 1981. Complete structure of A/duck/Ukraine/63 influenza hemagglutinin gene: animal virus as progenitor of human H3 Hong Kong 1968 influenza hemagglutinin // *Cell.* – Vol. 25 (2). – P. 315-323.

47 Wiley D.C., Wilson I.A., Skehel J.J. Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong influenza haemagglutinin and their involvement in antigenic variation // *Nature*. – 1981. – Vol. 289. – P. 373-378.

48 Alexander D.J. Ecological aspects of influenza A viruses in animals and their relationship to human influenza: a review // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1982. – Vol. 75. – P. 799.

49 ВОЗ 2012. Сводная информация по сезону гриппа 2011–2012 гг. в Европейском регионе ВОЗ. www.who.int/influenza_vaccines_plan/ru/

50 Fitch W.M., Bush R.M., Bender C.A., Cox N.J Long term trends in the evolution of H(3) HA1 human influenza type A // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – P.7712-7718.

51 Plotkin J.B., Dushoff J. Codon bias and frequency-dependent selection on the hemagglutinin epitopes of influenza A virus // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:7152–7. doi: 10.1073/pnas.1132114100.

52 Smith D.J. Applications of bioinformatics and computational biology to influenza surveillance and vaccine strain selection. – *Vaccine*. 2003;21:1758–61. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00068-9.

53 Chen Ji-Ming et al. Panorama phylogenetic diversity and distribution of type A influenza viruses based on their six internal gene sequences // *Virology Journal*. – 2009. – Vol. 6. – P. 137 doi:10.1186/1743-422X-6-137

REFERENCES

1 Shhelkanov M.Ju., Fedjakina I.T., Proshina E.S. i dr. Taksonomicheskaja struktura Orthomyxoviridae: sovremennoe sostojanie i blizhajshie perspektivy // *Vestnik RAMN*. – 2011. – № 5. – С. 12-19.

2 Cox N.J., Fuller F., Kaverin N. et al. Orthomyxoviridae // *Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Eds: M.H. van Regenmortel, C.M. Fauquet, D.H.L. Bishop et al.). – Academic Press, San Diego, 2000. – 1024 pp.

3 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; 79:2814–2822.

4 Reid A.H., Taubenberger J.K. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma // *J Gen Virol*. – 2003. 84:2285–2292.

5 Suarez D.L. Influenza A virus. In D.E. Swayne (ed.). // Avian influenza. – Blackwell Publishing: Iowa, 2008. – P. 3-22.

6 Kawaoka Y., Chambers T.M., Sladen W.L., Webster R.G. Is the gene pool of influenza viruses in shorebirds and gulls different from that in wild ducks? // Virology. – 1988. – 163:247-250.

7 Swayne D.E. The global nature of avian influenza A virus. In D.E. Swayne (ed.) // Avian influenza. – Blackwell Publishing: Iowa, 2008. – P. 123-145.

8 Burceva E.I., Ivanova E.T., Beljaev A.L. i dr. Vklad NII im. D.I. Ivanovskogo v nadzor za cirkulacijej virusov grippa pri jepidemijah i pandemii 2009 g. v Rossii // Vopr. virusol. – 2011. – № 5. – S. 24-28.

9 Gresikova M., Sekeyova M., Tumova B. et al. Isolation of an influenza A virus strain from a birde embryo (*Larus ridibundus*) collected in Slovakia // Acta virol. – 1979. – Vol. 23. – P. 89-92.

0 Zhezmer V.Ju., Borisova T.I. Virusonositel'stvo orto- i paramiksovirusov okolovodnymi pticami Pri-bajkal'ja // V kn.: Jekologija virusov. – M., 1982. – S. 163-168.

1 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 Pathogens www.plospathogens.org 0630 May, 2007. – Vol. 3. – Issue 5 61

2 Sajatov M.H., Kydyrmanov A.I., Zhumatov K.H. i dr. Monitoring virusov grippa jekologicheski svjazannyh s dikimi pticami Kazahstana // Doklady NAN RK. – 2011. – № 4. – S. 42-48.

3 L'vov D.K., Jamnikova S.S., Zaberezhnyj A.D., Grebennikova T.V. Mezhpopoljacionnye vzaimodejstvija v sisteme virusy grippa – zhivotnye – chelovek // Vopr. virusol. – 2005. – № 4. – S. 4-10.

4 Koen J.S. A practical method for field diagnoses of swine diseases // Am J Vet. Med. – 1919. – Vol. 14. – P. 468-470.

5 Shope R.E. Swine influenza: III. Filtration experiments and etiology // J. Exp. Med. – 1931; 54: 373-385.

6 Vincent A. L., Lager K. M., Ma W. et al. Evaluation of hemagglutinin subtype 1 swine influenza viruses from the United States // Veterinary Microbiology. – 2006. – Vol. 118. – P. 212-222.

7 Subbarao K., Swayne D.E., Olsen C.W. Epidemiology and control of human and animal influenza. In: Kawaoka Y. (ed). *Influenza virology: current topics*. – Caister Academic Press, 2006. – P. 229-280.

8 Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk // *Vet. Res.* – 2007; 38:243–60.

9 Olsen C.W. The emergence of novel swine influenza viruses in North America // *Virus Res.* – 2002; 85:199–210.

20 Webby R.J., Swenson S.L., Krauss S.L. et al. Evolution of swine H3N2 influenza viruses in the United States // *J. Virol.* – 2000; 74:8243–51.

2 Ducatez M.F., Webster R.G., Webby R.J. Animal influenza epidemiology // *Vaccine*. – 2008; 26(Suppl. 4):D67–9.

22 Shi W.F., Gibbs M.J., Zhang Y.Z. et al. Genetic analysis of four porcine avian influenza viruses isolated from Shandong, China // *Arch. Virol.* – 2008; 153:211–7.

23 Takemae N., Parchariyanon S., Damrongwatanapokin S. et al. Genetic diversity of swine influenza viruses isolated from pigs during 2000 to 2005 in Thailand // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2008; 2: 181–9.

24 Scholtissek C. Pigs as the ‘mixing vessel’ for the creation of new pandemic influenza A viruses // *Med Princip Prac.* – 1990. – N 2. – R. 65-71.

25 Sovinová O., Tumová B., Pouska F. et al Isolation of a virus causing respiratory disease in horses // *Acta Virol.* – 2 (1958). – R. 51-61.

26 Waddell G.H., Teigland M.B., Sigel M.M. A new influenza virus associated with equine respiratory disease // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 143 (1963). – R. 587-590.

27 Scholtens R.G., Steele J.H. U.S. epizootic of equine influenza, 1963: epizootiology. *Public Health Rep.* – Washington, 1964. – R. 393-398.

28 Burrows R., Denyer M., Goodridge D., Hamilton F. Field and laboratory studies of equine influenza viruses isolated in 1979 // *Vet. Rec.* – 109 (1981). – R. 353-356.

29 Hinshaw V.S., Naeve C.W., Webster R.G. et al Analysis of antigenic variation in equine 2 influenza A viruses // *Bull. World Health Organ.* – 61 (1983). – R. 153-158.

30 Klingeborn B., Rockborn G., Dinter Z. Significant antigenic drift within the influenza equi 2 subtype in Sweden // *Vet. Rec.* – 106 (1980). – R. 363-364.

31 Plateau E., Crucière C., Virat J., Benazet P. Grippe équine isolement, caractérisation et étude sérologique dans divers foyers au cours de l'épizootie 1978-1979 // *Bull. Acad. Vet. Fr.* 52 (1979). – R. 189-194.

32 Van Oirschot J.T., Masarel N., Huffels A.D.N.H. et al Equine influenza in the Netherlands during the winter of 1978–1979; antigenic drift of the A-equine 2 virus // *Vet. Q.* – 3 (1981). – R. 81-84.

33 Livesay G.J., O'Neill T., Hannant D., Yadav M.P., Mumford J.A. The outbreak of equine influenza (H3N8) in the United Kingdom in 1989: diagnostic use of an antigen capture ELISA // *Vet. Rec.* – 133 (1993). – R. 515-519.

34 Guo Y., Wang M., Zheng S., Wang P., Ji W., Chen Q. Aetiologic study on an influenzalike epidemic in horses in China // *Acta Virol.* – 35 (1991). – R. 190-195.

35 Guo Y., Wang M., Kawaoka Y., Gorman O., Ito T., Saito T., Webster R.G. Characterization of a new avian-like influenza A virus from horses in China // *Virology.* – 188 (1992). – R. 245-255.

36 Powell D.G., Watkins K.L., Li P.H., Shortridge K.F. Outbreak of equine influenza among horses in Hong Kong during 1992 // *Vet. Rec.* – 136 (1995). – P. 531-536.

37 Wernery R., Yates P.J., Wernery U., Mumford J.A. An equine influenza outbreak in a polo club in Dubai, United Arab Emirates in 1995/ 96 // In: Wernery U., Wade J.F., Mumford J.A., Kaaden O.-R. (Eds.), *Proc. 8th Int. Conference on Equine Infections Diseases, Dubai, 1998.* – P. 342-346.

38 Kawaoka Y., Bean W.J., Webster R.G. Evolution of the hemagglutinin of equine H3 influenza viruses // *Virology.* – 169 (1989). – 283-292.

39 Daly J.M., Lai A.C.K., Binns M.M., Chambers T.M., Barrandeguy M., Mumford J.A. Antigenic and genetic evolution of equine H3N8 influenza A viruses // *J. Gen. Virol.* – 77 (1996). – 661-671.

40 Castleman W.L., Crawford P.C., Gibbs E.P.J. et al. Pathologic findings in dogs infected with newly emerged canine H3N8 influenza virus / *FASEB Journal.* – 2006. – V. 20. – P. A214.

41 Murcia P. R., Wood J. L. N., Holmes E. C. Genome-scale evolution and phylodynamics of equine H3N8 influenza A virus // *Journal of virology*. – 2011. – Vol. 85, N 11. – P. 5312-5322.

42 Scholtens R.G., Steele J.H., Dowdle W.R., Yarbrough W.B., Robinson R.Q. U.S. epizootic of equine influenza, 1963 // *Public Health Rep.* – 1964. – Vol. 79. – P. 393-402.

43 OIE. Conclusions and recommendations from the Expert Surveillance Panel on Equine Influenza Vaccines // *Office International des Epizooties Bulletin*. – 2008. – Vol. 2. – P. 42-45.

44 OIE. 2012. <http://www.oie.int>

45 Kydyrmanov A.I., Kumekbaeva Zh.Zh., Karamendin K.O. i dr. Izoljacija virusa grippa A (H3N8) ot loshadej v Kazahstane v 2007 g. // *Veterinarija*. – 2009. – № 1(5). – S. 52-54.

46 Fang, R., Min Jou, W., Huylebroeck, D. et al. 1981. Complete structure of A/duck/Ukraine/63 influenza hemagglutinin gene: animal virus as progenitor of human H3 Hong Kong 1968 influenza hemagglutinin // *Cell*. – Vol. 25 (2). – P. 315-323.

47 Wiley D.C., Wilson I.A., Skehel J.J. Structural identification of the antibody-binding sites of Hong Kong influenza haemagglutinin and their involvement in antigenic variation // *Nature*. – 1981. – Vol. 289. – P. 373-378.

48 Alexander D.J. Ecological aspects of influenza A viruses in animals and their relationship to human influenza: a review // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1982. – Vol. 75. – P. 799.

49 VOZ 2012. Svodnaja informacija po sezonu grippa 2011–2012 gg. v Evropejskom regione VOZ. www.who.int/influenza_vaccines_plan/ru/

50 Fitch W.M., Bush R.M., Bender C.A., Cox N.J Long term trends in the evolution of H(3) HA1 human influenza type A // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94. – P.7712-7718.

51 Plotkin J.B., Dushoff J. Codon bias and frequency-dependent selection on the hemagglutinin epitopes of influenza A virus // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:7152–7. doi: 10.1073/pnas.1132114100.

52 Smith D.J. Applications of bioinformatics and computational biology to influenza surveillance and vaccine strain selection. – Vaccine. 2003;21:1758–61. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00068-9.

53 Chen Ji-Ming et al. Panorama phylogenetic diversity and distribution of type A influenza viruses based on their six internal gene sequences // Virology Journal. – 2009. – Vol. 6. – P. 137 doi:10.1186/1743-422X-6-137.

Резюме

Қ. Х. Жұматов, М. Х. Саятов

(ҚР БЖҒМ ҒК «Микробиология және вирусология институты» РМК, Алматы қ.)

ЖАНУАРЛАР МЕН ҚҰСТАРДЫҢ ЖӘНЕ АДАМДАРДЫҢ А/НЗ ТҰМАУ ВИРУСТАРЫНЫҢ МОЛЕКУЛЯРЛЫ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ӨЗГЕРГІШТІГІ МЕН ГЕНГЕ ҚАРСЫ ДРЕЙФІ

Шолу мақалада шығу тегі әртүрлі, гемагглютинин тұртармағы А/НЗ тұмау А вирусының эволюциялық өзгергіштігі, филогенетикалық байланыстары мен таралуы жөніндегі аталмыш әдебиеттермен қамтылған. Тұрғындарда, сүтқоректі жануарлар популяциясы мен жабайы орнитофаунада айналымда жүрген А/НЗ тұмау вирустарының генге қарсы дрейфі жайында мәліметтер келтіріледі.

Кілт сөздер: тұмау (грипп) вирусы, өзгермелік, филогенез, гемагглютинин, орнитофауна, түр, сүтқорек-тілер, генге қарсы дрейф.

Summary

K. Kh. Zhumatov, M. Kh. Sayatov

(RSE «Institute of microbiology and virology» CS MES RK, Almaty)

ANTIGENIC DRIFT AND GENETIC VARIABILITY OF THE A/H3 INFLUENZA VIRUSES

OF WILD BIRDS, MAMMALS AND MAN

A review article summarizes the literature on the distribution, evolutionary variation and phylogenetic relationships of influenza A viruses from different species origin with subtype H3 hemagglutinin. Information about the antigenic drift of influenza viruses A/H3 circulating in the wild avifauna, in populations of mammalian animals and people is provided.

Keywords: influenza virus variation, phylogeny, hemagglutinin, avifauna, view, mammals, antigenic drift.

Поступила 19.03.2013 г.

