



## МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

Медицинская экология / Medical ecology  
Обзорная статья / Review article  
УДК 575.2 (578.53)  
DOI: 10.18470/1992-1098-2016-1-170-177

### ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВИРУСА ГРИППА ТИПА А

*<sup>1</sup>Иван А. Соболев\*, <sup>1</sup>Ольга Г. Курская, <sup>1</sup>Кирилл А. Шаршов,  
<sup>1</sup>Елена А. Прокопьева, <sup>1</sup>Александр Ю. Алексеев,  
<sup>2</sup>Алимурад А. Гаджиев, <sup>1</sup>Александр М. Шестопалов.*

*<sup>1</sup>лаборатория экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний,  
Научно-исследовательский институт экспериментальной  
и клинической медицины, Новосибирск, Россия, sobolev\_i@hotmail.com  
<sup>2</sup>кафедра экологии, Институт экологии и устойчивого развития  
Дагестанского государственного университета, Махачкала, Россия*

**Резюме. Цель.** Рассмотреть механизмы изменчивости вируса гриппа. **Обсуждение.** Грипп представляет собой одну из наиболее значимых проблем, стоящих перед современной системой здравоохранения. Характер заболеваемости гриппом обуславливает ряд проблем социального и экономического характера: смертность в группах риска, резкое повышение нагрузки на персонал учреждений системы здравоохранения и снижение трудовых ресурсов. Особенности генома вируса гриппа позволяют этому патогену ежегодно вызывать сезонные эпидемии, несмотря на профилактические мероприятия (вакцинация) и наличие специфических лекарственных препаратов. **Заключение.** Изменчивость генома вируса гриппа обеспечивается антигенным дрейфом, антигенным шифтом и рекомбинацией. Эти механизмы позволяют вирусу на протяжении долгого времени оставаться высоко-контагиозным инфекционным агентом, способным поражать большое количество видов-хозяев и наносить значительный вред в результате эпидемий и пандемий.

**Ключевые слова:** вирус гриппа, изменчивость, антигенный дрейф, антигенный шифт, гемагглютинин, нейраминидаза, эволюция.

**Формат цитирования:** Соболев И.А., Курская О.Г., Шаршов К.А., Прокопьева Е.А., Алексеев А.Ю., Гаджиев А.А., Шестопалов А.М. Изменчивость вируса гриппа типа А // Юг России: экология, развитие. 2016. Т.11, N1. С.170-177. DOI: 10.18470/1992-1098-2016-1-170-177

### VARIABILITY OF THE INFLUENZA A VIRUS

*<sup>1</sup>Ivan A. Sobolev\*, <sup>1</sup>Olga G. Kurskaya, <sup>1</sup>Kirill A. Sharshov, <sup>1</sup>Elena A. Prokopyeva,  
<sup>1</sup>Alexander Yu. Alekseev, <sup>2</sup>Alimurad A. Gadzhiev, <sup>1</sup>Alexander M. Shestopalov*

*<sup>1</sup>Laboratory of experimental modeling and pathogenesis of infectious diseases,  
Research Institute of Experimental and Clinical Medicine,  
Novosibirsk, Russia, sobolev\_i@hotmail.com*

*<sup>2</sup>Department of ecology, Institute of Ecology and Sustainable Development,  
Dagestan State University, Makhachkala, Russia*

**Abstract. Aim.** To investigate the mechanisms of variability of the influenza virus. **Discussion.** Influenza is one of the most significant problems facing the health care system. Human influenza causes a number of social and economic problems: mortality in high-risk groups, increasing in the load on personnel agencies health and reduced manpower. Features of the influenza virus genome enable the pathogen to cause seasonal epidemics each year, despite the preventive measures (vaccination) and using of specific antiviral drugs. **Conclusion.** Variability of the influenza virus genome is provided by antigenic drift, antigenic shift and recombination. This mechanisms of the variability of



influenza virus that allow to remain a highly contagious infectious agent able to infect a large number of host species and cause significant problems as a result of epidemics and pandemics.

**Keywords:** Influenza virus, variability, antigenic drift, antigenic shift, hemagglutinin, neuraminidase, evolution.

**For citation:** Sobolev I.A., Kurskaya O.G., Sharshov K.A., Prokopyeva E.A., Alekseev A.Yu., Gadzhiev A.A., Shestopalov A.M. Variability of the influenza A virus. *South of Russia: ecology, development*. 2016, vol. 11, no. 1, pp. 170-177. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2016-1-170-177

## ВВЕДЕНИЕ

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae* (вирусы с РНК-геномом негативной полярности) [1] и, исходя из антигенных отличий внутренних белков (нуклеопротеина и матриксного белка), подразделяется на три типа: А, В и С. Вирус гриппа типа А был выделен от птиц, а также людей и других млекопитающих. Вирусы гриппа типов В и С циркулируют преимущественно в человеческой популяции, но известны случаи обнаружения этих вирусов у морских млекопитающих (грипп типа В у тюленей), собак и свиней (грипп типа С) [2-5]. В отличие от вирусов гриппа типов А и В, грипп типа С обнаруживается редко и вызывает более легкую форму заболевания, в основном у детей [6, 7].

Большинство эпидемий и все известные пандемии (эпидемия, охватывающая значительные географические области,

включающие в себя несколько стран; возникает, когда в человеческую популяцию попадает вирус с белком НА, к которому в популяции отсутствуют антитела [8]) были вызваны вирусом гриппа типа А, т.к. именно он обладает наибольшей антигенной изменчивостью и способен инфицировать широкий спектр хозяев. Вирус гриппа типа В характеризуется меньшей степенью антигенной изменчивости, которая иногда приводит к эпидемиям. Вирус гриппа типа С наиболее антигенно стабилен и обнаруживается редко, в основном в легкой форме.

Исходя из того, что вирус гриппа типа А является наиболее распространенным, изменяется наиболее динамично и обладает всеми присущими вирусам гриппа механизмами изменчивости – именно этот тип вируса далее будет рассмотрен более подробно.

## ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГРИППА

Сегментированный геном вируса гриппа А состоит из восьми сегментов РНК, кодирующих от 12 до 14 белков, из которых два гликозилированных поверхностных гликопротеина – гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА) являются основными антигенами вируса гриппа, т.е. мишенями для иммунной системы организма-хозяина. Именно эти белки принимают участие в прикреплении вируса и в освобождении вирусных частиц с поверхности клетки-хозяина.

Природным резервуаром вируса гриппа типа А являются дикие водоплавающие птицы, именно среди них циркулирует значительное количество антигенно различных вариантов вируса [9]. Вирус гриппа типа А подразделяется на субтипы исходя из комбинаций поверхностных гликопротеинов – гемагглютинина и нейраминидазы. Известно о выделении от диких водоплавающих птиц 16 субтипов гемагглютинина и 9 субтипов нейраминидазы [9, 10]. Кроме того, у летучих мышей был обнаружен вирус гриппа

типа А с уникальной комбинацией гемагглютинина и нейраминидазы, которые были выделены в отдельные субтипы N17 и N10 соответственно [11]. Циркулирующие среди животных вирусы гриппа иногда способны инфицировать другие виды, что может приводить как к локальным вспышкам заболеваемости, так и, в случае адаптации патогена к новому хозяину и при приобретении способности распространяться в новой популяции – к возникновению эпидемий и пандемий.

Можно выделить три механизма изменчивости вируса гриппа – антигенный дрейф (посредством накопления мутаций), антигенный шифт (посредством реассортации) и рекомбинация.

Рекомбинация как механизм изменчивости вируса гриппа подразделяется на негомологичную и гомологичную. Негомомологичная рекомбинация происходит между разными сегментами РНК вируса гриппа. Так, считается, что в результате негомоло-



гичной рекомбинации между сегментами HA и NP низкопатогенного птичьего вируса гриппа H7N3 в 2002 году в Чили возник высокопатогенный вариант вируса [12]. Позже, в Британской Колумбии также был обнаружен вариант вируса гриппа AH7N3, возникший в результате негомологичной рекомбинации. Исследования *in vitro* на куриных эмбрионах показали наличие негомологичной рекомбинации, зачастую обуславливающей повышение вирулентности вируса гриппа [13, 14]. Гомологичная рекомбинация сегментов генома вируса гриппа (рекомбинация между одинаковыми сегментами различных вариантов вируса) на данный момент не доказана однозначно [15]. Но существуют исследования, позволяющие предположить наличие этого механизма изменчивости вируса гриппа. В Китае от павших кур были выделены три изолята вируса гриппа H9N2, которые были дифференцированы методом бляшек. После определения первичных последовательностей всех сегментов генома вируса, было показано, что все гены PA всех трех изолятов мозаичны и произошли от вирусов H9N2 и H5N1 [16].

Возможность возникновения антигенного шифта обеспечивается сегментированным геномом вируса гриппа. Антигенный шифт представляет собой частный случай реассортации и характеризуется формированием нового варианта вируса гриппа с новой комбинацией поверхностных гликопротеинов [17]. Новый вариант вируса формируется в результате реассортации сегментов генома двух «родительских» вирусов при ко-инфекции в одном организме-хозяине. Теоретически, при реассортации двух вирусов гриппа возможно возникновение 256 (2<sup>8</sup>) комбинаций. При антигенном шифте популяция, в которой начинает циркулировать сформировавшийся в результате антигенного шифта вирус, оказывается иммунно наивной к его антигенам, что зачастую вызывает тяжелые эпидемии и пандемии.

Птицы, как природный резервуар вируса гриппа – предоставляют этому патогену неограниченные возможности для изменчивости посредством антигенного шифта. Часто одна птица оказывается инфицирована несколькими вирусами гриппа, что создает условия для реассортации и, как следствие, генерации новых вариантов вируса гриппа, потенциально способных к преодо-

лению межвидового барьера передачи патогена [18].

Иногда, в результате реассортации между вирусами гриппа, возможен переход генетического материала вируса гриппа птиц к вирусу гриппа, циркулирующему в человеческой популяции. На данный момент известно всего о трех, вызвавших пандемии в человеческой популяции, субтипах геммагглютинина (H1, H2 и H3) из 16 известных у птиц.

Т.к. свиньи могут быть инфицированы как птичьими вирусами гриппа, так и человеческими – именно их было предложено считать промежуточными хозяевами, в которых наиболее вероятно реассортация (и следовательно антигенный шифт) вируса гриппа с последующей циркуляцией в человеческой популяции [19].

Наиболее заметно проявляется антигенный шифт при возникновении пандемий вируса гриппа. В прошедшем 20 веке исследователи выделяют несколько пандемий гриппа – в 1918 году («испанский грипп» H1N1), в 1957 году («азиатский грипп» H2N2), в 1968 году («гонконгский грипп» H3N2) и в 1977 году («русский грипп» H1N1) [20]. В 21 веке пока была только одна пандемия – в 2009 году в человеческой популяции начал циркулировать новый вариант вируса гриппа - H1N1pdm09.

Две пандемии вируса гриппа типа А в 20-м веке: 1957 (субтип H2N2) и 1968 (субтип H3N2) [21], а также пандемия 2009 г. возникли в результате реассортации между вирусами гриппа А, циркулирующими в человеческой популяции и в популяциях других видов-хозяев. Показано, что сегменты генома HA, NA и PB1 пандемического вируса гриппа H2N2 1957 г. и HA с PB1 пандемического вируса H3N2 1968 г. произошли от птичьих вирусов гриппа, а остальные сегменты генома, вероятно, произошли от пандемического вируса гриппа 1918 г. [22].

С другой стороны, точно не известно происхождение «испанского гриппа» H1N1 1918 г., вызвавшего на данный момент наиболее значительную и разрушительную пандемию. Возможно, в случае с «испанским гриппом» произошел прямой переход вируса от птиц к человеку в результате реассортации, но более вероятно, что попаданию вируса в человеческую популяцию предшествовала циркуляция в популяции промежуточных хозяев (свиньи) [23].



В 2009 году произошла первая пандемия вируса гриппа в 21 веке – в марте и апреле в Мексике начали регистрироваться случаи заболевания людей новым вариантом вируса гриппа А (H1N1), который перешел в человеческую популяцию от свиней [24]. Этот новый вариант вируса гриппа является ярким примером изменчивости в результате антигенного шифта. Пандемический вирус гриппа H1N1pdm09 характеризуется такой комбинацией сегментов генома, которая ранее не встречалась не только у вирусов, циркулирующих среди людей, но и у вирусов, циркулирующих среди свиней. Сегменты NA и M принадлежат к Евразийской линии свиных вирусов гриппа (попали от птиц в популяцию свиней в 1979 году). Сегменты NA, NP и NS принадлежат к классическим свиным вирусам гриппа, циркулирующим среди свиней с 1918 года. PB2 и PA – принадлежат к тройным реассортантам вирусов гриппа свиней (имеют птичье происхождение и перешли к свиньям в 1998 году). Сегмент генома PB1 характерен для тройных реассортантов свиных вирусов гриппа, к которым попал от вируса гриппа человека в 1998 (к человеку этот вариант PB1 попал от птичьего вируса гриппа в 1968 году) [25]. Тот факт, что все сегменты генома пандемического вируса 2009 года произошли от свиных вирусов гриппа, позволяет предположить, что новый вариант вируса, сформировавшийся в результате антигенного шифта, мог какое-то время циркулировать в популяциях свиней, оставаясь незамеченным и только потом попасть в человеческую популяцию.

Вирусы гриппа, вызвавшие пандемии, являются наиболее значительными примерами результатов антигенного шифта. Но антигенный шифт не всегда приводит к появлению пандемических вариантов вируса – большая часть новых вариантов остается неизвестной для исследователей, какие-то вирусы обнаруживаются в результате рутинного мониторинга за вирусом гриппа у разных хозяев, а часть вирусов меняют свои характеристики и приобретают возможность преодолевать межвидовой барьер, вызывая локальные вспышки заболеваемости. Так, хотя вспышки высокопатогенного вируса птичьего гриппа H5N1 среди домашней птицы известны с 1959 года, [26] только в 1997 году был обнаружен вариант высокопатогенного вируса гриппа птиц H5N1, спо-

собный преодолевать межвидовой барьер и инфицировать людей (из 18 заболевших – погибли 6). Сегменты генома, кодирующие внутренние белки этого вируса, принадлежали к вирусу гриппа H9N2, выделенному от перепелов, а ген нейраминидазы был обнаружен в вирусе гриппа H6N1, выделенном от чирков [27]. С 1997 года постоянно обнаруживаются новые варианты гриппа H5N1, в которых показана реассортация для всех сегментов кроме NA, который остается неизменным (за исключением антигенного дрейфа).

Антигенный дрейф представляет собой изменение антигенных характеристик вируса гриппа, обусловленное постепенным накоплением мутаций в поверхностных гликопротеинах (гемагглютинине и нейраминидазе), в результате чего происходит отклонение вируса от иммунного ответа организма хозяина [28, 29]. Одна из причин высокой изменчивости вируса гриппа связана с РНК-зависимой РНК-полимеразой: этот фермент совершает ошибки в процессе репликации, а у вируса гриппа и в клетках млекопитающих нет механизмов для их исправления. В целом, вирус гриппа обладает высоким уровнем генетической изменчивости [30], но именно поверхностные гликопротеины изменяются наиболее динамично, т.к. подвергаются селективному давлению со стороны нейтрализующих антител организма хозяина [9]. Изменчивость поверхностных гликопротеинов, приводит к тому, что те вирусы гриппа, которые не нейтрализуются или слабее нейтрализуются антителами хозяина, сохраняются естественным отбором как более приспособленные [28, 29].

Гемагглютинин как основной антиген вируса гриппа характеризуется более высоким, чем в случае нейраминидазы, темпом изменчивости. При этом большая часть мутаций в NA, которые можно отнести к антигенному дрейфу, происходит по ограниченному числу позиций. Выделяется 5 (А, В, С, D и E) т.н. «антигенных сайтов» или «антигенных детерминант» - наиболее вариабельных эпитопов, аккумуляция замен в которых обычно приводит к изменению антигенных свойств вируса. К антигенным сайтам относится ограниченное число позиций в аминокислотной последовательности гемагглютинина [31-33]:

A - 122, 124, 126, 130–133, 135, 137, 138, 140, 142–146, 150, 152, 168



В - 128, 129, 155–160, 163–165, 186–190, 192–194, 196–198

С - 44–48, 50, 51, 53, 54, 273, 275, 276, 278–280, 294, 297, 299, 300, 304, 305, 307–312

Д - 96, 102, 103, 117, 121, 167, 170–177, 179, 182, 201, 203, 207–209, 212–219, 226–230, 238, 240, 242, 244, 246–248

Е - 57, 59, 62, 63, 67, 75, 78, 80–83, 86–88, 91, 92, 94, 109, 260–262, 265

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности эпидемиологии гриппа во многом объясняются строением вирусного генома и свойствами вирусных белков. Высокая степень изменчивости генома посредством накопления отдельных мутаций позволяет вирусу уклоняться от специфического иммунитета и, вследствие этого, вызывать ежегодные эпидемии, а сегментированность генома лежит в основе процесса реассортации, который, в результате антигенного шифта, может приводить к появлению новых вариантов вируса, в том числе наиболее опасных для человеческой популяции пандемических штаммов.

Периодический характер эпидемий гриппа обусловлен постоянным уклонением вируса от иммунного прессинга (в том числе вакцинного происхождения) со стороны организма-хозяина, что обеспечивается высокой степенью изменчивости поверхностных гликопротеинов вируса гриппа. Антигенный дрейф оказывает значительное влияние на эффективность вакцинации от гриппа. Совместная циркуляция антигенно-различных вариантов создает дополнительные сложности для рекомендаций по составу вакцины [38]. Влияние антигенного дрейфа на эффективность вакцинации можно проиллюстрировать примерами. Так, в Европе и США в сезоне 1997 – 1998 гг. были зарегистрированы вспышки тяжелого заболевания, так как новый дрейфовый вариант A/Sydney/05/97 (H3N2) значительно отличался от вакцинного штамма, и поствакцинальный иммунитет оказался неэффективным. Во время сезона 2003 – 2004 гг. циркулировал штамм A/Fujian/411/2002(H3N2), в то время как в состав вакцины входил антигенно отличный от него штамм A/Panama/2007/99(H3N2) [39]. Именно по этой причине необходимы постоянный контроль пула циркулирующих

Примечательно, что процесс антигенного дрейфа в основном более выражен у вируса гриппа человека (вероятно, не только по причине выраженного иммунного ответа, но также из-за вакцинации населения), менее выражен у вируса гриппа свиней и лошадей, и наименее заметен у вируса гриппа птиц [34–37].

в человеческой популяции вирусов гриппа и ежегодный пересмотр состава вакцины, чтобы обеспечить наибольшее соответствие вакцинных штаммов вирусам, циркулирующим среди населения [39, 40].

Очевидно, что в настоящее время, кроме мониторинга изменчивости вируса гриппа, циркулирующего в человеческой популяции (для отслеживания дрейфовых вариантов вируса, способных уклоняться от иммунного ответа) необходим постоянный надзор за вирусами гриппа, циркулирующими среди различных хозяев. Контроль за вирусом гриппа, циркулирующим среди дикой птицы, необходим для мониторинга за появлением новых вариантов вируса в природном резервуаре, а среди домашней птицы – для отслеживания вируса гриппа, который может инфицировать контактирующих с птицами людей. Кроме того, важен надзор за циркуляцией вируса гриппа в популяциях потенциальных промежуточных хозяев (в первую очередь – свиней) для обнаружения вариантов вируса гриппа, способных инфицировать людей и успешно передаваться от человека к человеку, вызывая эпидемии и пандемии.

Современные методы исследования позволяют не просто осуществлять мониторинг за циркулирующими вариантами вируса гриппа, но и изучать патоген и исследовать взаимодействие между вирусом и организмом-хозяином на различных уровнях организации, оценивать изменения в геноме, приводящие к изменению свойств вируса и предсказывать их. Кроме того, благодаря обилию механизмов изменчивости и ее динамике, вирус гриппа является удобной моделью для изучения эволюционных процессов.





**Благодарность:** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №14-04-32268.

**Acknowledgment:** This study was supported by a grant №14-04-32268 from the Russian Foundation for Basic Research.

## REFERENCES

1. Pons M.W. Isolation of influenza virus ribonucleo-protein from infected cells. Demonstration of the presence of negative-stranded RNA in viral RNP. *Virology*. 1971, 46(1), pp. 149-160.
2. Tumova B., Pereira H.G. Antigenic relationship between influenza A viruses of human and animal origin. *Bulletin of the World Health Organization*. 1968, 38(3), pp. 415-420.
3. Kimura H., Abiko C., Peng G., et al. Interspecies transmission of influenza C virus between humans and pigs. *Virus Research*. 1997, 48(1), pp. 71-79.
4. Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E., et al. Influenza B virus in seals. *Science*. 2000, 288(5468), pp. 1051-1053.
5. Wright P.F., Neumann G., Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. *Fields Virology*. 2007, pp. 1691-1740.
6. Matsuzaki Y., Katsushima N., Nagai Y., et al. Clinical features of influenza C virus infection in children. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006, 193(9), pp. 1229-1235.
7. Hampson A.W. Influenza virus antigens and 'antigenic drift'. *Influenza. Perspectives in medical virology*. 2002, pp. 49-85.
8. Kilbourne E.D. Influenza pandemics in perspective. *Journal of the American Medical Association*. 1977, 237, pp. 1225-1228.
9. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., et al. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*. 1992, 56, pp. 152-179.
10. Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A., et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *Journal of Virology*. 2005, 79, pp. 2814-2822.
11. Tong S., Li Y., Rivailler P., et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012, 109(11), pp. 4269-4274.
12. Suarez D.L., Senne D.A., Banks J., et al. Recombination resulting in virulence shift in avian influenza outbreak, Chile. *Emerging Infectious Diseases journal*. 2004, 10(4), pp. 693-699.
13. Khatchikian D., Orlich M., Rott R. Increased viral pathogenicity after insertion of a 28S ribosomal RNA sequence into the haemagglutinin gene of an influenza virus. *Nature*. 1989, 340, pp. 156-157.
14. Orlich M., Gottwald H., Rott R. Nonhomologous recombination between the hemagglutinin gene and the nucleoprotein gene of an influenza virus. *Virology*. 1994, 204, pp. 462-465.
15. Chare E.R., Gould E.A., Holmes E.C. Phylogenetic analysis reveals a low rate of homologous recombination in negative-sense RNA viruses. *Journal of General Virology*. 2003, pp. 2691-2703.
16. He C.Q., Xie Z.X., Han G.Z., et al. Homologous recombination as an evolutionary force in the avian influenza A virus. *Molecular Biology and Evolution*. 2009, 26, pp. 177-187.
17. Mc Hardy A.C., Adams B. The role of genomics in tracking the evolution of influenza A virus. *PLoS Pathogens*. 2009, 5(10). Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000566>. (accessed 10.12.2015)
18. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *New England Journal of Medicine*. 2009, 361, pp. 225-229.
19. Ludwig S., Stitz L., Planz O., et al. European swine virus as a possible source for the next influenza pandemic. *Virology*. 1995, 212, pp. 555-561.
20. Taubenberger J.K., Morens D.M. Pandemic influenza – including a risk assessment of H5N1. *Scientific and Technical Review*. 2009, 28(1), pp. 187-202.
21. Lindstrom S.E., Cox N.J., Klimov A. Genetic analysis of human H2N2 and early H3N2 influenza viruses, 1957-1972: evidence for genetic divergence and multiple reassortment events. *Virology*. 2004, 328, pp. 101-119.
22. Reid A.H., Taubenberger J.K. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *Journal of General Virology*. 2003, 84, pp. 2285-2292.
23. Smith G.J., Bahl J., Vijaykrishna D., et al. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2009, 106, pp. 11709-11712.
24. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S., et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *New England Journal of Medicine*. 2009, 361, pp. 680-689.
25. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A., et al. Antigenic and Genetic Characteristics of the Early Isolates of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans. *Science*. 2009, 325(5937), pp. 197-201.
26. Alexander D.J. An overview of the epidemiology of avian influenza. *Vaccine*. 2007, 25, pp. 5637-5644.
27. Webster R.G., Peiris M., Chen H., Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerging Infectious Diseases*. 2006, 12, pp. 3-8.
28. Treanor J. Influenza vaccine – outmaneuvering antigenic shift and drift. *The New England Journal of Medicine*. 2004, 350(3), pp. 218-220.
29. Boni M.F. Vaccination and antigenic drift in influenza. *Vaccine*. 2008, 26, pp. 8-14.
30. Chen R., Holmes E.C. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Molecular biology and evolution*. 2006, 23, pp. 2336-2341.
31. Shih A.C., Hsiao T.C., Ho M.S., Li W.H. Simultaneous amino acid substitutions at antigenic sites drive influenza A hemagglutinin evolution // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007, 104(15), pp. 6283-6288.



32. Smith D.J., Lapedes A.S., de Jong J.C., et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004, 305, pp. 371-376.
33. Bush R.M., Fitch W.M., Bender C.A., Cox N.J. Positive selection on the H3 hemagglutinin gene of human influenza virus A. *Molecular Biology and Evolution*. 1999, 16, pp. 1457-1465.
34. Gorman O.T. Evolutionary processes in influenza viruses: divergence, rapid evolution, and stasis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 1992, 176, pp. 75-97.
35. Ghendon Y. Introduction to pandemic influenza through history. *European Journal of Epidemiology*. 1994, 10, pp. 451-453.
36. de Jong J.C. Antigenic drift in swine influenza H3 haemagglutinins with implications for vaccination policy. *Vaccine*. 1999, 17, pp. 1321-1328.
37. Manuguerra J.C. Evidence for evolutionary stasis and genetic drift by genetic analysis of two equine influenza H3 viruses isolated in France. *Veterinary Microbiology*. 2000, 74, pp. 59-70.
38. Hay A.J. The evolution of human influenza viruses. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 2001, 356, pp. 1861-1870.
39. Carrat F. Influenza vaccine: the challenge of antigenic drift. *Vaccine*. 2007, 25, pp. 6852-6862.
40. WHO recommendations on the composition of influenza virus vaccines. Available at: <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/en/>. (accessed 10.12.2015)

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

#### Принадлежность к организации

**Иван А. Соболев\*** – младший научный сотрудник, лаборатория экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, ул. Тимакова, 2, Новосибирск, 630117 Россия. E-mail: sobolev\_i@hotmail.com

**Ольга Г. Курская** – кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия.

**Кирилл А. Шаршов** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия.

**Елена А. Прокопьева** – младший научный сотрудник, лаборатория экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия.

**Александр Ю. Алексеев** – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия.

**Алимурад А. Гаджиев** – кандидат биологических наук, доцент кафедры экологии, Институт экологии и устойчивого развития Дагестанского государственного университета, Махачкала, Россия.

**Александр М. Шестопалов** – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний, Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины, Новосибирск, Россия.

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Affiliations

**Ivan A. Sobolev\*** – Junior Researcher of the Laboratory of experimental modeling and pathogenesis of infectious diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Timakova str, 2, Novosibirsk, 630117 Russia. E-mail: sobolev\_i@hotmail.com

**Olga G. Kurskaya** – PhD, Researcher of the Laboratory of experimental modeling and pathogenesis of infectious diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia.

**Kirill A. Sharshov** – PhD, Senior Researcher of the Laboratory of experimental modeling and pathogenesis of infectious diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia.

**Elena A. Prokopyeva** – Junior Researcher of the Laboratory of experimental modeling and pathogenesis of infectious diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia.

**Alexander Y. Alekseev** – PhD, Senior Researcher of the Laboratory of experimental modeling and pathogenesis of infectious diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia.

**Alimurad A. Gadzhiev** - PhD, Assistant professor, Institute of Ecology and Sustainable Development, Dagestan State University, Makhachkala, Russia.

**Alexander M. Shestopalov** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of experimental modeling and pathogenesis of infectious diseases, Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, Russia.



#### **Критерии авторства**

Иван А. Соболев осуществил систематизацию и общий анализ данных. Ольга Г. Курская, Елена А. Прокопьева, Кирилл А. Шаршов и Александр Ю. Алексеев принимали участие в поиске и подборе литературных источников о пандемических вариантах вируса гриппа и высокопатогенном вирусе гриппа птиц. Алимурад А. Гаджиев принимал участие в подготовке рукописи к публикации и анализе данных. Александр М. Шестопалов инициировал работу, осуществлял общее руководство и принимал участие в анализе данных. Иван А. Соболев написал рукопись, корректировал ее до подачи в редакцию и несет ответственность за плагиат.

#### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила 11.12.2015**

#### **Contribution**

Ivan A. Sobolev carried out the systematization and analysis of the overall data. Olga G. Kurskaya, Elena A. Prokopyeva, Kirill A. Sharshov and Alexander Y. Alekseev participated in the search and selection of data about pandemic influenza and highly pathogenic avian influenza. Alimurad A. Gadzhiev participated in the preparation of the manuscript for publication and data analysis. Alexander M. Shestopalov initiated this work, provided overall guidance and control of the project and participated in data analysis. Ivan A. Sobolev wrote the manuscript, corrected it prior to submission to the Editor and is responsible for avoiding plagiarism.

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Received 11.12.2015**