

ISSN 2072-6732

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации  
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга  
и Ленинградской области»

Главный редактор  
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 7, № 2, 2015

## ПАТОГЕНЕЗ ГРИППА: МЕХАНИЗМЫ МОДУЛЯЦИИ БЕЛКАМИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М.Ю.Щелканов<sup>1,2</sup>, А.Ф.Попов<sup>1</sup>, А.И.Симакова<sup>1</sup>, И.В.Зенин<sup>1</sup>, Е.С.Прошина<sup>3</sup>,  
И.М.Кириллов<sup>3</sup>, К.А.Дмитриенко<sup>1</sup>, Д.В.Шевчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

<sup>3</sup> Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

### Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by agent proteins

М.Ю.Шчелканов<sup>1,2</sup>, А.Ф.Попов<sup>1</sup>, А.И.Симакова<sup>1</sup>, И.В.Зенин<sup>1</sup>, Е.С.Прошина<sup>3</sup>, И.М.Кириллов<sup>3</sup>, К.А.Дмитренко<sup>1</sup>,  
Д.В.Шевчук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup>Hygienic and Epidemiological Center in Primorsky krai, Vladivostok, Russia

<sup>3</sup> Federal Scientific Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

**Резюме.** В обзоре анализируются современные представления о влиянии белков вирусов-возбудителей гриппа – *Influenzavirus A, B и C (Orthomyxoviridae)* – на развитие различных элементов патогенеза основного заболевания. В частности, приводится краткое описание жизненного цикла вирусов гриппа с особым вниманием к тем его стадиям, которые способны модулировать патогенетические механизмы. Описана взаимосвязь между структурой рецептор-связывающего сайта гемагглютинина и тропизмом вируса, а также влияние на этот феномен структуры рецептор-расщепляющих вирусных белков. Представлен механизм подавления продукции интерферонов инфицированной клеткой вирусным белком NS1. Описана индукция апоптоза неструктурным белком PB1F2 вируса гриппа A.

**Ключевые слова:** грипп, вирус гриппа A, *Influenzavirus A*, вирус гриппа B, *Influenzavirus B*, вирус гриппа C, *Influenzavirus C*, патогенез, вирусные белки.

### Введение

Грипп (J10, J11 согласно МКБ-10) – острое высококонтагиозное инфекционное заболевание респираторного тракта, этиологически связанное с вирусами трёх родов (*Influenzavirus A, B и C*) семейства *Orthomyxoviridae* [1–3]. Это семейство является «рыхлым» в таксономическом отношении и включает роды с разнообразными экологическими характеристиками: зооантропонозы (*Influenzavirus A, B и C*), арбовирусы (*Thogotovirus, Quaranjavirus*) и вирусы рыб (*Isavirus*)<sup>1</sup> [2–4].

Среди всех известных на сегодняшний день ортомиксовирусов вирусы гриппа А обладают наи-

**Abstract.** Modern concepts of the influence of the proteins from viruses-etiological agents of flu – *Influenzavirus A, B and C (Orthomyxoviridae)* – on the development of different elements of the main disease pathogenesis are analyzed in the review. In particular, the short description of life cycle of Influenza viruses is alleguered with special attention to those its stages which are capable to modulate pathogenetic mechanisms. The interrelation between the structure of hemagglutinin receptor-binding site and virus tropism as well as the influence of the receptor-destroying virus proteins on this phenomenon is described. The mechanism of suppression of interferon production in the infected cell by virus NS1 protein is presented. The induction of apoptosis by nonstructural PB1-F2 protein of Influenza A virus is described.

**Key words:** Influenza, Influenza A virus, *Influenzavirus A*, Influenza B virus, *Influenzavirus B*, Influenza C virus, *Influenzavirus C*, pathogenesis, virus proteins.

большей экологической пластичностью: их природным резервуаром являются птицы водоно-околоводного экологического комплекса, а для некоторых субтипов, возможно, – рукокрылые [1–3, 5–8]. Преодолевая межвидовые барьеры, вирусы гриппа А способны проникать в популяции новых потенциальных хозяев, адаптироваться и циркулировать среди них достаточно продолжительное время, становясь причиной опасных эпизоотий, эпидемий и пандемий [1, 9–13]. Вирус гриппа В также является антропозоонозной инфекцией: он был выделен от обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina*), а порядка 2% особей имеют специфические противовирус-

<sup>1</sup> Вообще говоря, вирус инфекционной анемии лососевых рыб (ISAV – infectious salmon anemia virus) из рода *Isavirus* тоже является арбовирусом, так как передаётся путём биологической трансмиссии членистоногими переносчиками – веслоногими раками, так называемыми лососевыми вшами (*Caligus elongatus*) – позвоночным хозяевам, что полностью укладывается в определение арбовируса [3].

ные антитела [14]. Природным резервуаром вируса гриппа С, по-видимому, являются свиньи – известны штаммы (близкие, но неидентичные эпидемическим) от домашних свиней (*Sus scrofa*), переносящих инфекцию бессимптомно [15, 16].

Генетическое разнообразие вирусов гриппа [1–3, 5–7, 14–16] определяет широкий спектр их фенотипов и диапазон патологических воздействий на организм инфицированного человека – от лёгкого острого респираторного за-

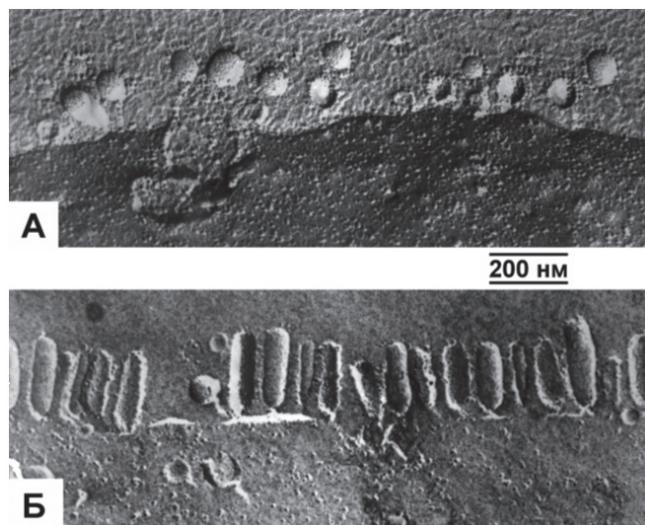
болевания (ОРВЗ) до тяжёлой смертельно опасной острой дыхательной недостаточности (ОДН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Общая схема патогенеза гриппа подробно описана в многочисленных публикациях (табл. 1) [2, 9–13, 17–32]. В настоящей работе рассмотрены современные представления о молекулярных механизмах, посредством которых возбудитель модулирует патогенез этиологически связанных с ним заболеваний.

Таблица 1

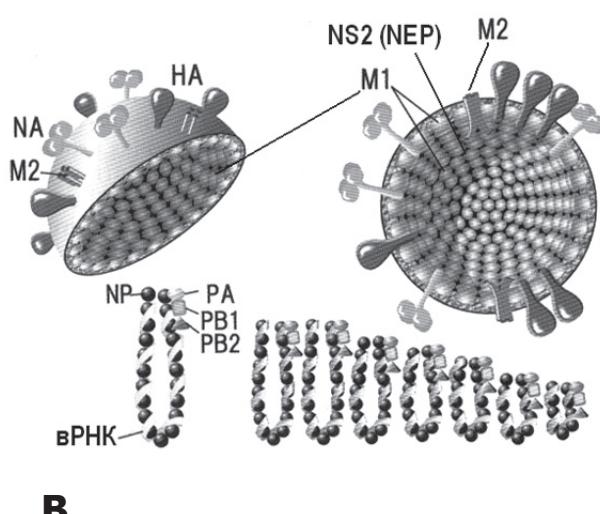
### Общая схема патогенеза гриппа

Стадия патогенеза	Патогенетические последствия на уровне				Клинические проявления
	клетки	ткани	органа	организма	
I. Начальная	Цитодеструктивное действие вируса на клетки цилиндрического мерцательного эпителия и бокаловидные клетки	Нарушение целостности эпителиальной ткани верхних дыхательных путей	Развитие воспалительных процессов в трахее и бронхах	Незначительное затруднение внешнего дыхания и уровня оксигенации крови	Подъём температуры тела, развитие симптомов интоксикации, ринит, фарингит, трахеит и бронхит
II. Вирусемия	Цитодеструктивное действие вируса на эндотелиальные клетки	Повышение проницаемости сосудов	Повышение ломкости сосудов и нарушение микроциркуляции	Циркуляторные расстройства, нарушение кровообращения ЦНС	Симптомы интоксикации, геморрагические проявления, неврологические расстройства
	Цитодеструктивное действие вируса на макрофаги, усиливаемое индуктором апоптоза – вирусным белком PB1-F2	Нарушение целостности ретикуло-эндотелиальной ткани	Угнетение функций кроветворных органов	Снижение гуморального и клеточного иммунного ответа	
	Ингибирование продукции интерферонов, модулируемое вирусным белком NS1	Снижение уровня интерферона	Снижение уровня интерферона	Повышение уровня вирусемии	
III. Пневмоторная	Цитодеструктивное действие вируса на альвеоциты	Десквамация альвеоцитов	Спадение альвеол в результате нарушений в системе сурфактанта, сокращение дыхательной поверхности лёгких	Острая дыхательная недостаточность	Первичная вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром в результате диффузного воспаления лёгких
	Цитодеструктивное действие вируса на альвеолярные макрофаги, усиливаемое индуктором апоптоза – вирусным белком PB1-F2	Снижение гуморального и клеточного иммунного ответа	Подавление процесса элиминации патогенных микроорганизмов	Повышение вероятности развития бактериальных коинфекций	Развитие сочетанных вирусно-бактериальных пневмоний
IV. Осложнения	Отсутствуют	Нарушение целостности эпителиальной ткани респираторного тракта	Подавление процесса элиминации патогенных микроорганизмов	Повышение вероятности развития бактериальных инфекций	Развитие бактериальных пневмоний
		Повреждение сосудистой стенки	Нарушение кровоснабжения различных органов	Системные нарушения	Миокардит, перикардит, миозит, синусит, менингит, инфекционно-токсический шок. Обострение хронических заболеваний

Снабжённые липидной оболочкой вирионы представителей родов Influenzavirus A, B и C имеют округлую форму, которая может варьировать от сферической радиусом около 100 нм (рис. 1А)



до бациллярной (рис. 1Б) и даже нитевидной (80–100 × 200–350 нм) [2, 3]. Структурные белки вириона представлены на рисунках 1В и в таблице 2.



**Рис. 1.** Морфология вириона вируса гриппа A (Orthomyxoviridae, Influenzavirus A):  
А – сферические вирионы, отпочковавшиеся от плазматической мембраны клетки (метод замораживания – травления) (выкопировка из [5]);  
Б – бациллярные формы вириона, сохраняющие связь с плазматической мембраной клетки (метод замораживания – травления) (выкопировка из [5]);  
В – схематическое изображение вириона (см. табл. 2).

Таблица 2

#### Белковые продукты, кодируемые различными сегментами генома вирусов гриппа A, B и C

Генетический сегмент	Influenzavirus	Белок	Масса, кДа	Расположение в вирионе	Функция
1	A	PB2	84.0	Нуклеокапсид	Формирование полимеразного комплекса (РНК-зависимой РНК-полимеразы): PB2 (P1)PB1 (P2)PA (P3)
	B	PB2	86.0		
	C	P1	87.8		
2	A	PB1-F2 *	3.0 – 27.0	Неструктурный	Индукция апоптоза
		PB1	87.0		Формирование полимеразного комплекса (РНК-зависимой РНК-полимеразы), PB2 (P1)PB1 (P2)PA (P3), путём взаимодействия с N-концом PA (P3) и с С-концом PB2 (P1)
	B	PB1	83.0		
3	C	P2	86.0	Нуклеокапсид	
	A	PA	83.0	Формирование полимеразного комплекса (РНК-зависимой РНК-полимеразы): PB2 (P1)PB1 (P2)PA (P3)	
	B	PA	80.0		
4	C	P3	81.9		
	A	HA1	48.0	Тримеры формируют поверхностные пепломеры	Взаимодействие с клеточным рецептором
		HA2	29.0		Гидрофобный трансмембранный якорь на С-конце закрепляет комплекс HA1-HA2 в липидной оболочке. Пептид слияния на N-конце обеспечивает слияние оболочек вириона и эндосомы
	B	HA1	44.0		Взаимодействие с клеточным рецептором
		HA2	26.0		Гидрофобный трансмембранный якорь на С-конце закрепляет комплекс HA1-HA2 в липидной оболочке. Пептид слияния на N-конце обеспечивает слияние оболочек вириона и эндосомы
	C	HEF	72.1		Взаимодействие с клеточным рецептором и ацетил-эстеразная активность

## Окончание таблицы 2

Генетический сегмент	Influenzavirus	Белок	Масса, кДа	Расположение в вирионе	Функция
5	A	NP	56.0	Нуклеокапсид	Компактизация укладки геномной вирусной РНК. Содержит сигнальный сайт ядерной локализации (NLS), необходимый для формирования комплекса с клеточными α/b-кариоферинами и транспортировки нуклеокапсида в ядро хозяйской клетки. В комплексе с NEP, M1 и клеточным Crm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
	B	NP	56.0		
	C	NP	63.5		
6	A	NA	50.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Ферментативное расщепление клеточного рецептора
	B	NA	60.0		
		NB	12.0		Формирование ионного канала, «нагнетающего» протоны внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
	C	Данный генетический сегмент отсутствует – функцию ферментативного расщепления клеточного рецептора выполняет HEF, кодируемый 4-м генетическим сегментом			
7	A	M1	28.0	Внутренний слой оболочки	Формирование внутреннего слоя оболочки вириона. В комплексе с NEP, NP и клеточным Crm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		M2	11.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Формирование ионного канала, «нагнетающего» протоны внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
	B	M1	27.0	Внутренний слой оболочки	Формирование внутреннего слоя оболочки вириона. В комплексе с NEP, NP и клеточным Crm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		BM2	14.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Формирование ионного канала, «нагнетающего» протоны внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
	C	M1	27.0	Внутренний слой оболочки	Формирование внутреннего слоя оболочки вириона. В комплексе с NEP, NP и клеточным Crm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		M1'	31.0		
		CM2	18.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Формирование ионного канала, «нагнетающего» анионы хлора внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
8	A	NS1	27.0	Неструктурный	Ингибиование действия ИФН и других ИЛ
		NEP (NS2)	14.0	Нуклеокапсид	В комплексе с NP, M1 и клеточным Crm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		NSP *, **	19.0	Неструктурный	Функция неизвестна
	B	NS1	31.0	Неструктурный	Ингибиование действия ИФН и других ИЛ
		NEP (NS2)	13.0	Нуклеокапсид	В комплексе с NP, M1 и клеточным Crm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
	C	NS1	27.7	Неструктурный	Ингибиование действия ИФН и других ИЛ
		NEP (NS2)	21.0	Нуклеокапсид	В комплексе с NP, M1 и клеточным Crm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов

\* Имеется не у всех штаммов.

\*\* В отличие от остальных белков, кодируется позитивной цепью, комплементарной вирионной РНК (см.: Жирнов О.П., Кленк Х.Д. Вопросы вирусологии. 2010. 55(2) : 4-8)

Элементарным рецептором для вирусов гриппа А и В является терминальный остаток сиаловой, или N-ацетилнейраминовой кислоты (Neu5Ac – N-acetylneurameric acid), для вируса гриппа С – 9OацетилНацетилнейраминовая кислота (Neu5,9Ac2 – 9OacetylN-acetylneuramic acid) [2, 3, 5, 9]. Рецептор-связывающий сайт (РСС) содержится в субъединице HA1 молекулы гемагглютинина (HA – hemagglutinin), гомотример которой образует пепломер вириона [1–3, 5, 8–10, 25–27, 33]. Нейраминовые кислоты являются наиболее часто встречающимися терминальны-

acid) [2, 3, 5, 9]. Рецептор-связывающий сайт (РСС) содержится в субъединице HA1 молекулы гемагглютинина (HA – hemagglutinin), гомотример которой образует пепломер вириона [1–3, 5, 8–10, 25–27, 33]. Нейраминовые кислоты являются наиболее часто встречающимися терминальны-

ми остатками кислых полисахаридов в составе ганглиозидов и гликопротеинов на поверхности клеток-мишеней: эпителиальных и бокаловидных клетках слизистой оболочки респираторного тракта, альвеолоцитах, макрофагах и эндотелиоцитах (см. табл. 1) [2, 8–10, 17–22, 27–32].

После формирования множественных контактов РСС-рецептор образуется цитоплазматическая эндосома, включающая вирион. АТФ-зависимый протонный насос клеточной мембранны, оказавшись в составе оболочки эндосомы, закисляет её внутреннюю полость, после чего в оболочке вириона «включается» в ионный канал, образуемый тетramerом M2, BM2 или CM2 (у вирусов гриппа A, B или C соответственно), и вирион разрушается. Нуклеокапсид высвобождается в цитоплазму через пору слияния, формирующуюся в результате высвобождения пептид-слияния на N-конце HA2. В комплексе с клеточными α/b-кариоферинами нуклеокапсид транспортируется в ядро хозяйствской клетки, где полимеразный комплекс (PB2PB1PA, PB2PB1PA или P1P2P3) осуществляет транскрипцию и репликацию вируса. Нуклеокапсид дочерних вирионов транспортируется из ядра с помощью клеточного белка Crm1, специфически взаимодействующего с вирусным белком NEP (NS2). Почекование дочерних вирионов происходит на апикальной (т.е. обращённой в сторону полости тела) части клеток. Это имеет значение для патогенетической картины, поскольку известно, что при вирусных инфекциях системного характера (например, геморрагических лихорадках) почкование дочерних вирионов происходит со стороны базальной мембранны, а при ОРВЗ – со стороны апикальной мембранны [2, 5, 8–10, 17–21].

### **Влияние структуры рецептор-связывающего сайта на тропизм вируса**

Реакция конденсации моносахаридов в процессе биосинтеза полисахаридов катализируется соответствующими гликозилтрансферазами. В частности, концевой остаток Neu5Ac чаще всего присоединяется либо βгликозид ( $\alpha 2-3$ ) сиалилтрансферазой, либо βгликозид ( $\alpha 2-6$ ) сиалилтрансферазой. Штаммы вируса гриппа A птичьего происхождения имеют специфичность к  $\alpha 2-3$ -сиалозидам, поскольку терминальные дисахарида именно такого типа доминируют на поверхности эпителиальных клеток птиц [2, 5, 7–9, 33–35]. Эпителиальные клетки верхних отделов респираторного тракта человека, напротив, обогащены  $\alpha 2-6$ -сиалозидами, и именно к ним специфич-

ны эпидемические штаммы вирусов гриппа, способные распространяться в человеческой популяции капельно-воздушным путём [2, 9–11, 19–30, 36]. Однако нижние отделы респираторного тракта человека, подобно эпителиоцитам птиц, обогащены  $\alpha 2-3$ -сиалозидами [9–13, 22–28, 30]. Последнее объясняет, почему высоковирулентные штаммы птичьего гриппа A (HPAI – highly pathogenic avian influenza) не распространяются капельно-воздушным путём в человеческой популяции и вызывают незначительную заболеваемость при колоссальной летальности (413 / 718 ≈ 57,5 % для HPIA / H5N1 и 185 / 486 ≈ 38,1 % для HPAI / H7N9 за период 2003–26.01.2015) [38]: в нижних отделах респираторного тракта  $\alpha 2-3$ -сиалозид-специфичные варианты вируса находят достаточное количество клеток-мишеней, чтобы вызывать тяжёлые первичные вирусные пневмонии [5, 8, 9, 35, 37].

В организме свиней может циркулировать популяция вируса гриппа A со смешанной  $\alpha 23$ - /  $\alpha 26$ -рецепторной специфичностью, что делает этих животных естественным «адаптационным резервуаром», где с высокой эффективностью могут протекать процессы реассортации<sup>2</sup> птичьих и эпидемических вариантов вирусов гриппа A, а также постепенной адаптации  $\alpha 23$ -специфичных вариантов к  $\alpha 26$ -рецепторам. Свиньи являлись промежуточными хозяевами при адаптации птичьих предшественников в процессе формирования всех пандемических штаммов гриппа XX в.: A (H1N1) pdm1918, A (H2N2) pdm1957, A (H3N2) pdm1968 [2, 3, 5, 9, 39–42]. Не стал исключением и век нынешний: пандемический штамм вируса гриппа A (H1N1) pdm09 представляет собой результат реассортации двух генотипов вируса гриппа A свиней: так называемого «американского» (ставшего источником сегментов PB2, PB1, PA, HA, NP и NS), принадлежащего субтипу H1N1<sup>3</sup>, и «европейского» (NA и M), принадлежащего субтипу H1N1 [911, 20, 43, 44]. При этом в предпандемическом и на начальном пандемическом этапе штаммы имели смешанную  $\alpha 23$ - /  $\alpha 26$ -специфичность с доминированием  $\alpha 26$ ; осенью 2009 г., когда возросло число тяжёлых и летальных случаев инфекции, осложнённой пневмониями, стала доминировать  $\alpha 23$ -специфичность по отношению к рецепторам эпителиальных клеток в нижних отделах дыхательного тракта человека [9–13, 22–30].

Установление корреляций между структурой РСС НА и его рецепторной специфичностью

<sup>2</sup> Реассортацией называется обмен целыми сегментами генома; причём реассортация отличается от рекомбинации, при которой происходит обмен фрагментами генетических сегментов, принадлежащих разным вариантам вируса [1–3].

<sup>3</sup> Среди вариантов вируса гриппа A свиней американского генотипа широко встречаются различные сочетания НА и НА: H1N1, H1N2, H2N1, H2N3, H3N1, H3N2 [1–3].

(в первую очередь –  $\alpha$ 23- /  $\alpha$ 26) всегда находились под пристальным вниманием исследователей. На основании 3D-модели РСС, предложенной W. Weis et al. [45] было выявлено структурное подобие РСС НА вируса гриппа А с фрагментом фибронектина – белка межклеточного матрикса, связывающего сиалоганглиозиды [46]. Было показано, что РСС расположен в верхней глубокой части молекулы на расстоянии примерно 135 Å от поверхности липидной оболочки вириона и формируется относительно консервативными аминокислотными остатками субъединицы НА1. Вместе с тем, точечные аминокислотные замены в РСС способны существенно изменять биологические свойства вируса путём изменения его рецепторной специфичности. Согласно классической модели, предложенной M.B. Eisen et al. [47]<sup>4</sup>, РСС окружён антигенными эпитопами, и образование комплекса НА со специфическими антителами может влиять на конформацию РСС, приводя к предотвращению связывания с Neu5Ac и, как следствие, – к нейтрализации вируса. РСС не содержит в своём составе сайты гликозилирования, однако отсутствие гликозилирования НА резко снижает способность вируса к гемагглютинации – по-видимому, олигосахаридные остатки стабилизируют структуру РСС [5, 48].

Было показано, что даже единственная замена L226Q в НА прототипного эпидемического штамма X-31 вируса гриппа А (H3N2) приводит к переключению специфичности РСС с  $\alpha$ 2-6 на  $\alpha$ 2-3 [49]. И наоборот, если в штамме A/duck/Ukraine/1/63 (H3N8), адаптированном к птицам, происходит обратная замена, Q226L, вирус приобретает способность связывать  $\alpha$ 2-6-сиалозиды [50]. Такой же тип переключения специфичности эта замена вызывает у вирусов гриппа А подтипа H2 [48]. Ещё одна мутация, G228S, в НА (H2) и НА (H3) также способствует повышению аффинности к  $\alpha$ 2-6-рецептору [51, 52]. Очень показательный пример приводится в работе Д.К. Львова и соавт. [27]: у одного из пациентов, умерших во время пандемии гриппа 2009 г., в назофарингеальных смывах обнаружены только консенсусные (немутантные) D222 (определяющий  $\alpha$ 26-специфичность); в трахее – смесь консенсусных и мутантных (D222+G222+N222), а в лёгких – смесь мутантных (G222+N222) вариантов вируса (с повышенной  $\alpha$ 23-специфичностью).

Наличие положительно-заряженного аминокислотного остатка в 193-й позиции не влияет на взаимодействие с сульфатированными рецепто-

рами, у которых отрицательно заряженная группа ориентирована в раствор (например, сульфогруппа (Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3)(6-O-Su)GlcNAc $\beta$ ); если же E190 в НА отсутствует, а позиция 193 имеет ограниченный объём, отрицательно заряженная группа рецептора имеет возможность свободно войти в образовавшуюся нишу и зафиксироваться там с помощью вандерваальсовых связей, которые менее специфичны и позволяют связываться с более широким спектром рецепторов, увеличивая вероятность межвидовых переходов [5, 33–35]. В частности, предполагается, что именно замена E190D позволила птичьим вариантам вируса в период 1915–1918 гг. переключить специфичность РСС на распознавание  $\alpha$ 2-6-рецептора и проникнуть в человеческую популяцию [53], вызвав пандемию «испанки». Аналогичная замена выявлена и у пандемических штаммов «гонконгского гриппа» субтипа H3N2 [54]. Появление аффинности к  $\alpha$ 2-6-рецептору у вариантов «испанского гриппа» связывают также с мутацией G225D [53].

В настоящее время описан ряд сайтов НА, точечные замены в которых могут влиять на изменение рецепторной специфичности вируса гриппа А: 136-й, 190-й, 193-й, 216-й, 221-й, 222-й, 225-й, 226-й, 227-й и 228-й аминокислотные остатки [5, 8–13, 22–30, 33–36, 41–43, 45–55]. Особенno интенсивно замены по этим сайтам изучаются применительно к высоковирулентным вариантам вируса гриппа А (H5N1) и А (H7N9), имея в виду проявление у них эпидемического потенциала. Штамм A/Vietnam/1203/04 (H5N1) изолирован от 10-летнего вьетнамского мальчика, который умер в результате заражения вирусом гриппа А (H5N1) непосредственно от птиц. Этот штамм проявляет высокий уровень патогенности для хорьков и мышей и несёт в себе черты,ственные птичьим вариантам вируса (в частности, E190, K193, G225, Q226, G228) [56].

В 2009–2010 гг. в Центральной Америке был идентифицирован новый подтип НА / H17 среди летучих мышей – желтоплечих листоносов (*Sturnira lilium*) [57]. Идентификация была проведена методом ОТ-ПЦР с CODEHOP-праймерами, но штаммы получить не удалось, так как НА / H17 имел существенные отличия от известных структур РСС, а именно – содержал A222 и H223, в то время как эпидемические штаммы содержат D222 и Q223 (штаммы от больных летальной тяжёлой первичной пневмонией, обладающие повышенным сродством к  $\alpha$ 2-3-сиалозидам – G222, N222,

<sup>4</sup> Использованный в работе [47] штамм X-31 является реассортантом A/Aichi/2/68 (H3N2) и A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), причём источником сегмента НА является первый из них. Однако в результате длительного пассирования НА X-31 имеет замены в НА относительно родительского штамма A/Aichi/2/68 (H3N2) [5].

E222, V222 и R223), а штаммы от птиц обычно содержат G222. Более того, новый подтип НА / H17 содержит уникальные N190, Q224 и D225, которые также могут влиять на рецепторную специфичность. Эпидемический потенциал вирусов гриппа А (H17) от летучих мышей пока остаётся загадкой, но её наличие следует обязательно учитывать при планировании мониторинговых исследований [6].

Достоверные различия в специфичности различных штаммов вируса гриппа С по отношению к Neu5,9Ac2- $\alpha$ 2-3- /  $\alpha$ 2-6-сиалозидам в настоящее время не выявлены, однако их можно предполагать, основываясь на аналогии с другими вирусами гриппа. Более того, предметом будущих исследований должны стать и более тонкие корреляции тропизма с рецепторной специфичностью вируса гриппа С: 9-О-ацетилирование сиаловых кислот может маркировать различные стадии клеточной дифференцировки [58, 59].

#### **Влияние структуры рецептор-расщепляющих белков вирусов гриппа на тропизм вируса**

Рецептор-расщепляющими поверхностными белками вирусов гриппа (табл. 3) являются нейраминидаза (NA – neuraminidase) (Influenzavirus A, B) и гемагглютинин-эстераза-фьюжн (HEF – hemagglutinin-esterase-fusion) (Influenzavirus C). NA расщепляет  $\alpha$ -кетозидную ковалентную связь концевого остатка Neu5Ac типа  $\alpha$ 2-3,  $\alpha$ 2-6,  $\alpha$ 2-8 (в случае соединения двух остатков Neu5Ac) и не расщепляет ковалентную связь при  $\alpha$ 4 и  $\beta$ -связь, а строение асиаликона не играет существенного значения. Все типы NA, выделенные от различных хозяев, более специфичны по отношению к  $\alpha$ 2-3-, нежели к  $\alpha$ 2-6-рецепторам. Нейраминат-9-О-ацетилэстеразагидролизует эфирную связь карбоновой кислоты ацетилированной нейраминовой кислоты [1–3, 5, 60].

На основании рентгеноструктурного и структурно-биохимического анализа построена надёжно верифицированная модель молекулярных взаимодействий NA с Neu5Ac, а также с другими лигандами [61]. В настоящее время неизвестны аминокислотные замены в активном центре фермента NA, которые приводили бы к изменению  $\alpha$ 2-3 /  $\alpha$ 2-6-специфичности этого фермента. Однако известны аминокислотные замены, которые могут существенно изменять спектр клеточного тропизма и потенциальных хозяев вируса. Месторасположение таких мутаций, на первый взгляд, неожиданно – в стебле молекулы, связывающем «мембранный якорь» с головкой, содержащей активный центр фермента. Было показано, что укорочение стебля NA резко снижает способность вируса к репродукции в развивающихся куриных эмбрионах, хотя сохраняет способность к репродукции в культуре клеток млекопитающих (в частности, MDCK); и наоборот – чем длиннее стебель NA, тем выше уровень репродукции в куриных эмбрионах. Кроме того, удаление стебля NA снижает вирулентность по отношению к мышам и изменяет тропность вируса – он начинает репродуцироваться, главным образом, в респираторном тракте мышей и теряет нейровирулентность. Изменение репродуктивного потенциала вируса в зависимости от длины стебля коррелирует со скоростью эволюции вируса после его сорбции на эритроциты [62]. Эти данные следует сопоставить с результатами исследования M.C. Els et al. [63], которые показали, что варианты вируса гриппа А с 18-членной спонтанной делецией в белке NA обладают существенно более низкой ферментативной активностью в отношении крупных, но сохраняют ферментативную активность в отношении мелких гликопroteинов и полисахаридов, терминированных Neu5Ac. Вероятно, достаточно большая длина стебля NA позволяет NA-пепломеру отщеплять концевой остаток Neu5Ac быстрее, чем с ним связывается.

Таблица 3

#### **Рецептор-расщепляющие поверхностные белки вирусов гриппа**

Характеристика		Грипп А, В (Influenzavirus A, B)	Грипп С (Influenzavirus C)
Классификация	Название	Нейраминидаза	Гемагглютинин-эстераза-фьюжн
	Русское	Neuraminidase	Hemagglutinin-esterase-fusion
	Английское	NA	HEF
	Аббревиатура	Гидролазы (КФ 3)	Гидролазы (КФ 3)
	Класс *	Гликозидазы (КФ 3.2)	Эстеразы (КФ 3.1)
	Надгруппа *	Гликозил-гидролазы (КФ 3.2.1)	Гидролаз эфиров карбоновых кислот (КФ 3.1.1)
	Группа *	Нейраминидаза (КФ 3.2.1.18)	Нейраминат-9-О-ацетилэстераза (КФ 3.1.1.53)
Название фермента *			

\* Используется номенклатура «КФ» международной классификации ферментов.

ются триммеры НА, что снижает уровень «неспецифики» при взаимодействии НА с рецептором клетки-мишени. Определённую роль при этом должны играть межмолекулярные взаимодействия НА3 и НА4, которые исследованы недостаточно подробно. Снижение вирулентности вследствие укорочения стебля НА может компенсироваться появлением дополнительного сайта гликозилирования в глобулярной части НА (в 154-й позиции, вблизи РСС для субтипа H5), что может быть дополнительно связано с возрастанием вирулентности по отношению к курам *in vivo* и фибробластам куриных эмбрионов (содержащих α2-3-рецепторы) *in vitro* [5, 8, 35, 64].

### **Подавление продукции интерферонов вирусным белком NS1**

Белок NS1 способен не только взаимодействовать с двуцепочечными РНК (дДРНК), но также напрямую комплексироваться с различными регуляторными белками клетки-хозяина – PKR (proteinkinase R – протеинкиназа R), eIF4GI (subunit gamma I of eukaryotic translation initiation factor 4 – субъединица γ1 фактора инициации трансляции эукариот 4-го типа), PABI (poly(A)-binding protein type I – poly(A)-связывающий белок Iго типа) – и столь широкий спектр аффинности к неродственным белкам до сих пор не получил адекватного объяснения в научной литературе.

Репликация в РНК происходит через формирование двуцепочечной РНК (дДРНК). Именно последняя является индуктором PKR, которая фосфорилирует α-субъединицу фактора инициации трансляции эукариот (eIF2α – subunit α of eukaryotic translation initiation factor 2). Фосфорилированная eIF2α не способна выполнять свои функции, и трансляция белков прекращается. PKR участвует в запуске системы ИНФ – это система клеточных белков, продукция которых индуцируется чужеродными нуклеиновыми кислотами. ИНФ не токсичны для клеток, но способны подавлять репродукцию вирусов в клетках того же вида позвоночных животных (*Vertebrata*)<sup>5</sup>. ИНФ предотвращают репродукцию клеток при их заражении *de novo*, а также снижают уровень вирусной репродукции в инфицированных клетках. Таким образом, ИНФ препятствуют генерализации вирусной инфекции [65, 66].

Способностью связываться с дДРНК обладают симметричные димеры NS1 (NS12). РНК-связывающие участки каждой из молекул в составе симметричного димера NS12, связывающегося с дДРНК, находятся в области аминокислотных

остатков (а.о.) 1 – 73 [67]. Принципиальное значение для связывания NS12 с дДРНК имеет R38, который непосредственно взаимодействует с фосфатными группами РНК, а также K41 [68].

Связываясь с дДРНК, NS1 ингибирует активацию 2' – 5'-олигоаденилатсинтетазы / РНКазы L (OAS/RNL – 2' – 5'-oligoadenylate synthetase / RNase L), которая расщепляет чужеродные (в частности, вирусную) РНК [69]. Снижение концентрации свободных дДРНК в результате связывания с NS1 ингибирует действие РНК-геликазы RIG-I (retinoic-acid-inducibleprotein type I), что, в свою очередь, предотвращает активацию транскрипционных факторов IRF3 (interferon regulatory factor type 3 – ИФН-регулирующий фактор 3го типа), IRF7, NF-κB (nuclearfactor κB – ядерный фактор κB) и c-Jun/ATF2 (activating transcription factor type 2 – активирующий транскрипцию фактор 2-го типа) [70].

NS1 связывается с PKR, ингибируя её действие и стимулируя синтез белков в инфицированной клетке. Этому же эффекту способствует формирование белком NS1 трипера с eIF4GI (subunit gamma I of eukaryotic translation initiation factor 4 – субъединица γ1 фактора инициации трансляции эукариот 4го типа) и PABI. Вместе с тем, NS1 препятствует процессингу клеточных пре-мРНК и экспорту их в цитоплазму. Способность связываться с дДРНК позволяет NS1 связываться также с малыми интерферирующими РНК (миРНК), предотвращая разрушение вирусоспецифических мРНК [71].

Большое количество исследований посвящено описанию точечных замен в NS1, повышающих вирулентность по отношению к млекопитающим: K41 [68]; S42 [72]; 5-членная делеция в позициях 80 – 84 а.о.<sup>6</sup> [73]; E92 [74]; A149 [75]; с-концевой тетramer а.о. вида X(S/T)XV [76]; однако они нуждаются в дальнейшей верификации на предмет их универсальности.

### **Неструктурный белок PB1F2 вируса гриппа А как медиатор апоптоза**

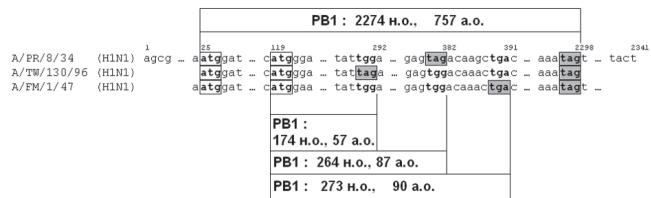
Белок PB1F2 является важным механизмом патогенеза инфекции, вызванной вирусом гриппа А. Это связано с тем, что описанный далее механизм PB1-F2-индуцированного апоптоза наиболее выражен в тканевых макрофагах и, в частности, – в альвеолярных макрофагах. Последние осуществляют, во-первых, фагоцитоз патогенов, попадающих в альвеолы с током воздуха, а во-вторых, осуществляют презентацию антигенов для Th-CD4+. Таким образом, дисфункция альвеолярных макрофагов приводит к снижению

<sup>5</sup> Использованный в работе [47] штамм X-31 является реассортантом A/Aichi/2/68 (H3N2) иA/Puerto Rico/8/34 (H1N1), причём источником сегмента НА является первый из них. Однако в результате длительного пассирования НА X-31 имеет замены в НА относительно родительского штамма A/Aichi/2/68 (H3N2) [5].

<sup>6</sup> Авторы работы [73] определяют эту делецию как 263 – 277 нуклеотидный остаток (н.о.), но следует иметь в виду, что они ведут отсчёт нуклеотидов не от начала гена, а ORFNS1 начинается с 27 н.о.

гуморального и клеточного (CTL-CD8+) иммунного ответа в лёгких [1, 2, 5, 9, 10, 77, 78], причём не только против вируса гриппа А, чей белковый продукт (PB1-F2) вызвал апоптоз альвеолярных макрофагов, но и против любых других патогенов (в частности, и против бактерий, вызывающих оппортунистическую пневмонию при гриппе: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, etc.). Описанный эффект может служить объяснением того, почему именно ткани лёгких сильнее всего поражаются при тяжёлых формах гриппа А. PB1-F2-индуцированному апоптозу подвергаются также и инфицированные клетки реснитчатого эпителия (хотя и в гораздо меньшей степени по сравнению с альвеолярными макрофагами). В результате гибели реснитчатых клеток, являющихся продуцентами мукозальной слизи, развиваются оппортунистические инфекции респираторного тракта и характерный для гриппа сухой кашель. Не исключено также, что фиксируемый иногда при гриппе синдром Рея (острая печёночная энцефалопатия) связан с PB1-F2-индуцированным апоптозом другого типа тканевых макрофагов – Купферовских клеток печени [80].

Белок PB1-F2 был впервые обнаружен W. Chen et al. [81] у прототипного штамма A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Этот белок транслируется с альтернативной ORF второго (см. табл. 2) генетического сегмента вируса гриппа А (откуда и происходит название белкового продукта – PB1-F2). Полноразмерный сиквенс второго сегмента этого штамма, хранящийся в GenBank (EF467819), имеет длину 2241 н.о. (рис. 2). ORF PB1 начинается со стартового кодона 25 – 27 н.о., а заканчивается стоп-кодоном 2296 – 2298 н.о. ORF PB1-F2 начинается со стартового кодона 119 – 121 н.о., а заканчивается стоп-кодоном 380 – 382 н.о. Известны укороченная (57 а.о.) и удлинённая (90 а.о.) формы PB1-F2 (см. рис. 2). Кроме того, встречаются варианты PB1-F2 длиной 11, 25 и 34 а.о. [5, 82].



**Рис. 2.** Взаимное расположение открытой рамки считывания для PB1 и PB1-F2 различной длины (57, 87 и 90 а.о.) во втором сегменте генома прототипных штаммов вируса гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (EF467819), A/Taiwan/130/96 (H1N1) (DQ415294) и A/Fort Monmouth/1/47 (H1N1) (CY009618). Старт-кодоны выделены рамкой с белым фоном, стоп-кодоны – рамкой с тёмным фоном

<sup>7</sup> Мембранный фермент митохондрий ANT3 переносит внутрь митохондрии АДФ и одновременно транспортирует наружу синтезированный митохондрией АТФ.

Белок PB1-F2 является факультативным (т.е. имеется не у всех штаммов), короткоживущим (пик экспрессии PB1-F2 достигается примерно через 5 ч после инфицирования клетки, после чего быстро падает), имеет различный уровень экспрессии в различных типах клеток и локализуется в митохондриях. Последнее свойство PB1-F2 является отражением механизма влияния этого белка на физиологию клетки-хозяина. Карбоксильный конец PB1-F2, обладая амфипатическими свойствами, способен встраиваться во внешнюю и внутреннюю мембранны митохондрий, формировать α-спирали и поры. Кроме того, этот белок способен инициировать образование сквозных пор в митохондриальных мембранах посредством взаимодействия с ANT3 (adenine-nucleotidetranslocase type 3 – аденинуклеотид-транслоказа<sup>7</sup> 3-го типа) и VDAC1 (voltage-dependent anion channel type 1 – зависящий от напряжения ионный канал 1-го типа). В результате увеличения проницаемости митохондриальных мембран происходит высвобождение цитохрома С и запускается каскад зависимый от каскада реакций, приводящий к развитию апоптоза инфицированной клетки [66, 78, 82].

Сайт митохондриальной локализации, по данным H. Yamada et al. [83], находится в области 46 – 75 а.о. белка PB1-F2; J.S. Gibbs et al. [84] – 65 – 87 а.о. Установлено, что положительно заряженные а.о. K73 и R75 имеют принципиальное значение для внедрения PB1-F2 в митохондриальные мембранны. Поэтому укороченные варианты белка PB1-F2 имеют сниженную способность индуцировать апоптоз инфицированной клетки.

G.M. Conenello et al. [85] обнаружили точечную замену в белке PB1-F2, N66 → S66, которая стабилизирует α-спиральную Сконцевую участка и резко повышает вирулентность в организме млекопитающих. С помощью методов обратной генетики было показано, что замена N66 → S66 повышает, а обратная замена снижает LD50 для мышей примерно на три порядка. Кроме того, наличие S66 существенно нарушило регуляцию цитокинов в лёгких инфицированных мышей: повышение уровня IL1α, IFNγ, TNFα наблюдалось с 4-х сут., с максимумом к 7 – 8-м сут. после заражения [78].

Серин в 66-й позиции белка PB1-F2 встречается в нуклеотидной последовательности A/Brevig Mission/18 (H1N1), восстановленной из сохранившихся образцов периода пандемического «испанского гриппа» (1918 – 1919 гг.). Замена S66 встречается и у пандемических штаммов 1957 – 1958 гг. (H2N2), 1968 – 1970 гг. (H3N2). При анализе вирулентности для мышей эпидемических

штаммов, изолированных во время гонконгской вспышки 1997 г., оказалось, что штаммы, обладавшие высоким уровнем вирулентности, содержат S66, а низким – N66 [85].

Проапоптотический белок PB1-F2, являясь фактором повышения вирулентности, способствует преодолению вирусом межвидового барьера и тем самым повышает его экологическую пластичность. Здесь уместно вспомнить о том, что пандемические варианты «азиатского» (H2N2) (1957–1958 гг.) и «гонконгского гриппа» (H3N2) (1968–1970 гг.), возникшие в результате реассортации вирусов человеческого и птичьего происхождения, включали 2-й сегмент генома от вирусов птиц PB1. У эпидемических штаммов вируса гриппа А (H1N1), изолированных после 1950 г., встречается только укороченный (57 а.о.) вариант белка PB1-F2, что является индикатором пониженной вирулентности. Не исключено, что последний факт, наряду с наличием коллективного иммунитета у старших возрастных групп, внёс свой вклад в предотвращение перерастания в пандемию крупной эпидемии 1977–1978 гг. (H1N1). Пандемические штаммы «свиного» гриппа А (H1N1) pdm09 имеют надёжно «выключенную» экспрессию белка PB1-F2 благодаря наличию трёх стоп-кодонов в пределах ORF.

Подавляющее большинство (96 % [5]) штаммов вируса гриппа А от птиц всех субтипов – как низко-, так и высоковирулентных – содержат ORF PB1-F2 свыше 79 кодонов. По-видимому, в организме птиц этот белок воздействует на тканевые макрофаги слизистой кишечника, подавляя иммунный ответ и давая возможность репродуцироваться даже низковирулентным вариантам вируса. Однако адаптированность к своим естественным хозяевам выражается, в частности, в том, что PB1-F2-индуцированный апоптоз инфицированных клеток не приводит у них к серьёзным системным нарушениям, как это имеет место при заражении млекопитающих. Таким образом, появление у штаммов вируса гриппа А от млекопитающих укороченных вариантов PB1-F2 является адаптивным признаком соответствующих генетических линий.

#### Литература

- Щелканов, М.Ю. Генотипическая структура рода Influenza A virus / М.Ю. Щелканов, Д.К. Львов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 5. – С. 19–23.
- Каверин, Н.В. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae) / Н.В. Каверин, Д.К. Львов, М.Ю. Щелканов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография; под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 307–314.
- Щелканов, М.Ю. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы / М.Ю. Щелканов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2011. – № 5. – С. 12–19.
- Львов, Д.К. Таксономический статус вируса Тюлек (Tuylek – TLKV) (Orthomyxoviridae, Quarantavirus, группа Кваранфил), изолированного в Киргизии из клещей Argas vulgaris Filippova, 1961 (Argasidae) из норовых биотопов с гнёздами птиц / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59, № 2. – С. 28–32.
- Щелканов, М.Ю. Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии (2005–2009 гг.): диссертация на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 «Вирусология» / М.Ю. Щелканов. – М.: НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, 2010. – 488 с.
- Щелканов, М.Ю. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга / М.Ю. Щелканов, Д.К. Львов // Вопросы вирусологии. – 2012. – Приложение 1. – С. 159–168.
- Львов, Д.К. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979–2002 гг.) / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2004. – Т. 49, № 3. – С. 17–24.
- Львов, Д.К. Птичий грипп А (H5N1) / Д.К. Львов, М.Ю. Щелканов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография; под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 554–577.
- Щелканов, М.Ю. Грипп: история, клиника, патогенез / М.Ю. Щелканов, А.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33–38.
- Львов, Д.К. Пандемический грипп А (H1N1) pdm09 / Д.К. Львов, Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева, М.Ю. Щелканов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография; под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 542–554.
- Львов, Д.К. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N 2452 от 24.05.2009) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2009. – Т. 54, № 6. – С. 10–14.
- Львов, Д.К. Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) в России / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 4–9.
- Щелканов, М.Ю. Динамика распространения пандемического гриппа А / H1N1 swl на Дальнем Востоке в 2009 г. / М.Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 10–15.
- Osterhaus, A.D. Influenza B virus in seals / A.D. Osterhaus [et al.] // Science. – 2000. – V. 288. – P. 1051–1053.
- Guo, Y.J. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus / Y.J. Guo [et al.] // Journal of General Virology. – 1983. – V. 64. – P. 177–182.
- Yuanji, G. Genome analysis of influenza C viruses isolated in 1981/82 from pigs in China / G. Yuanji, U. Desselberger // Journal of General Virology. – 1984. – V. 65. – P. 1857–1872.
- Голохвастова, Н.О. Особенности современного течения гриппа А (H1N1 swl) / Н.О. Голохвастова // Клиническая медицина. – 2012. – № 6. – С. 18–25.
- Киселёв, О.И. Патогенез тяжёлых форм гриппа / О.И. Киселёв, В.А. Исаков, Б.П. Шаронов, В.П. Сухинин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1994. – № 9. – С. 32–36.
- Киселёв, О.И. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / О.И. Киселёв, И.Г. Маринец, А.А. Соминина. – СПб.: Боргес, 2003. – 244 с.
- Киселёв, О.И. Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характеристики / О.И. Киселёв [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 12–19.

- стии вируса / О.И. Киселёв [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2011. — Т. 56, № 1. — С. 17–21.
21. Киселев, О.И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О.И. Киселев, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровский. — М., 2012. — 496 с.
22. Колобухина, Л.В. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии / Л.В. Колобухина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — № 5. — С. 35–40.
23. Колобухина, Л.В. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствия ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания / Л.В. Колобухина [и др.] // Терапевтический архив. — 2011. — Т. 83, № 9. — С. 48–53.
24. Колобухина, Л.В. Эпидемический сезон 2013–2014 гг.. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия / Л.В. Колобухина [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86, № 10. — С. 52–59.
25. Лаврищева, В.В. Эtiология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в России / В.В. Лаврищева [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 17–21.
26. Львов, Д.К. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со средне-тяжелой формой заболевания / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 3. — С. 15–18.
27. Львов, Д.К. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А / H1N1 swl в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 4. — С. 4–9.
28. Львов, Д.К. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009/2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2012. — Т. 57, № 1. — С. 14–20.
29. Цинзерлинг, В.А. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом А/H1N1v в 2009–2010 гг. по аутопсии / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2011. — Т. 73, № 6. — С. 21–25.
30. Чучалин, А.Г. Патологическая анатомия лёгких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 5–11.
31. Chan, R.W. Influenza H5N1 and H1N1 virus replication and innate immune responses in bronchial epithelial cells are influenced by the state of differentiation / R.W. Chan [et al.] // PLoS One. — 2010. — V. 5, N 1. — P. e8713.
32. Mauad, T. Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection / T. Mauad [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2010. — V. 181, N 1. — P. 72–79.
33. Гамбaryан, А.С. Три рецептора вируса гриппа / А.С. Гамбaryan // Медицинская вирусология : сборник. — М., 2007. — Т. XXIV. — С. 245–254.
34. Gambarian, A.S. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong / A.S. Gambarian [et al.] // Avian Diseases. — 2003. — V. 47. — Suppl. 3. — P. 1154–1160.
35. Lvov, D.K. Evolution of HPAI H5N1 virus in Natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008) / D.K. Lvov [et al.] // Avian Diseases. — 2010. — V. 54. — P. 483–495.
36. Matrosova, M.N. Recognition by human A and B influenza viruses of 8- and 7-carbon analogs of sialic acid modified in the polyhydroxyl side chain / M.N. Matrosova [et al.] // Virology. — 1991. — V. 182. — P. 879–882.
37. Nicholls, J.M. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses / J.M. Nicholls [et al.] // Respiratory Research. — 2007. — V. 8, N 73. — P. 1–10.
38. WHO. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 26 January 2015. [Электронный ресурс] URL: [www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_26January2015.pdf?ua=1&ua=1](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_26January2015.pdf?ua=1&ua=1).
39. Сюрин, В.Н. Вирусные болезни животных / В.Н. Сюрин [и др.]. — М., 1998. — 928 с.
40. Horimoto, T. Influenza: lessons from past pandemics, warning from current incidents / T. Horimoto, Y. Kawakita // Nature Reviews Microbiology. — 2005. — V. 3. — P. 591–600.
41. Reid, A.H. 1918 influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants / A.H. Reid [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2003. — V. 9. — N 10. — P. 1249–1253.
42. Webster, R.G. Evolution of influenza A virus / R.G. Webster, W.J. Bean, O.T. Gorman // Microbiological Reviews. — 1992. — V. 56, N 1. — P. 152–179.
43. Львов, Д.К. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А / H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение : методические рекомендации / Д.К. Львов [и др.]. — М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. — 18 с.
44. Zimmer, S.M. Historical Perspective – Emergence of Influenza A (H1N1) viruses / S.M. Zimmer, D.S. Burke // New England Journal of Medicine. — 2009. — V. 361. — P. 279–285.
45. Weis, W. Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid / W. Weis [et al.] // Nature. — 1988. — V. 333. — N 6172. — P. 426–431.
46. Блинов, В.М. Анализ потенциальных участков рекомбинации в генах гемагглютинина вирусов гриппа животных в отношении их адаптации к новому хозяину – человеку / В.М. Блинов [и др.] // Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф : монография / под ред. В.И. Покровского. — СПб.: Росток, 2006. — С. 187–205.
47. Eisen, M.B. Binding of the influenza A virus to cell-surface receptors: structures of five hemagglutinin-sialyloigosaccharide complexes determined by X-ray crystallography / M.B. Eisen, S. Sabesan, J.J. Skehel, D.C. Wiley // Virology. — 1997. — V. 232. — N 1. — P. 19–31.
48. Nakamura, K. Host cell- and virus strain-dependent differences in oligosaccharides of hemagglutinin glycoproteins of influenza A viruses / K. Nakamura, R.W. Compans // Virology. — 1979. — V. 95. — N 1. — P. 8–23.
49. Rogers, G.N. Single amino acid substitutions in influenza haemagglutinin change receptor binding specificity / G.N. Rogers [et al.] // Nature. — 1983. — V. 304, N 5921. — P. 76–78.
50. Rogers, G.N. Host-mediated selection of influenza virus receptor variants. Sialic acid-alpha 2,6Gal-specific clones of A/duck/Ukraine/1/63 revert to sialic acid-alpha 2,3Gal-specific wild type in ovo / G.N. Rogers [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 1985. — V. 260, N 12. — P. 7362–7367.
51. Connor, R.J. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates / R.J. Connor [et al.] // Virology. — 1994. — V. 205, N 1. — P. 17–23.
52. Matrosova, M. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals / M. Matrosova [et al.] // Virology. — 1991. — V. 182. — P. 879–882.

- vich [et al.] // Journal of Virology. — 2000. — V. 74, N 18. — P. 8502–8512.
53. Stevens, J. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities / J. Stevens [et al.] // Journal of Molecular Biology. — 2006. — V. 355, N 5. — P. 1143–1155.
54. Nobusawa, E. Change in receptor-binding specificity of recent human influenza A viruses (H3N2): a single amino acid change in hemagglutinin altered its recognition of sialyloligosaccharides / E. Nobusawa [et al.] // Virology. — 2000. — V. 278, N 2. — P. 587–596.
55. Киселёв, О.И. Изоляты вируса гриппа А подтипа H5N1, выделенные от домашней птицы в Курганской области в 2005 году: молекулярно-генетическая характеристика / О.И. Киселёв [и др.] // Молекулярная биология. — 2008. — Т. 42, № 1. — С. 78–87.
56. Govorkova, E.A. Lethality to ferrets of H5N1 influenza isolated from humans and poultry in 2004 / E.A. Govorkova [et al.] // Journal of Virology. — 2005. — V. 79. — P. 2191–2198.
57. Tong, S. A distinct lineage of influenza A virus from bats / S. Tong [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2012. — V. 109. — P. 4269–4274.
58. Chowdhury, S. Mobilization of lymphoblasts from bone marrow to peripheral blood in childhood acute lymphoblastic leukaemia: role of 9-O-acetylated sialoglycoproteins / S. Chowdhury [et al.] // Leukemia Research. — 2012. — V. 36, N 2. — P. 146–155.
59. Mandal, C. Regulation of O-acetylation of sialic acids by sialate-O-acetyltransferase and sialate-O-acetylesterase activities in childhood acute lymphoblastic leukemia / C. Mandal [et al.] // Glycobiology. — 2012 — V. 22, N 1. — P. 70–83.
60. Suttajit, M. Effect of modification of N-acetylneurameric acid on the binding of glycoproteins to influenza virus and on susceptibility to cleavage by neuraminidase / M. Suttajit, R.J. Winzler // Journal of Biological Chemistry. — 1971. — V. 246, N 10. — P. 3398–3404.
61. Colman, P.M. Influenza virus neuraminidase: structure, antibodies, and inhibitors / P.M. Colman // Protein Science : monograph. — Cambridge: Cambridge University Press, 1994. — V. 3. — P. 1687–1696.
62. Castrucci, M.R. Biological importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus / M.R. Castrucci, Y. Kawaoaka // Journal of Virology. — 1993. — V. 67, N 2. — P. 759–764.
63. Els, M.C. An 18-amino acid deletion in an influenza neuraminidase / M.C. Els [et al.] // Virology. — 1985. — V. 142. — N 2. — P. 241–247.
64. Щелканов, М.Ю. Динамика вирулентности штаммов высоковирулентного вируса гриппа А / H5N1 генотипа 2.2, изолированных на территории России в 2005–2007 гг. / М.Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2009. — Т. 54, № 2. — С. 8–17.
65. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселёв. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. — 368 с.
66. Жирнов, О.П. Взаимодействие вирусов с клетками / О.П. Жирнов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография; под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2013. — С. 103–120.
67. Qian, X.Y. An amino-terminal polypeptide fragment of the influenza virus NS1 protein possesses specific RNA-binding activity and largely helical backbone structure / X.Y. Qian, C.Y. Chien, Y. Lu [et al.] // RNA. — 1995. — V. 1, N 9. — P. 948–956.
68. Wang, W. RNA binding by the novel helical domain of the influenza virus NS1 protein requires its dimer structure and a small number of specific basic amino acids / W. Wang [et al.] // RNA. — 1999. — V. 5, N 2. — P. 195–205.
69. Bui, M. Nucleo-cytoplasmic localization of influenza virus nucleoprotein depends on cell density and phosphorylation / M. Bui [et al.] // Virus Research. — 2002. — V. 84, N 1–2. — P. 37–44.
70. Cianci, C. Targeting a binding pocket within the trimer-of-hairpins: small-molecule inhibition of viral fusion / C. Cianci [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2004. — V. 101, N 42. — P. 15046–15051.
71. Li, W.X. Interferon antagonist proteins of influenza and vaccinia viruses are suppressors of RNA silencing / W.X. Li [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2004. — V. 101, N 5. — P. 1350–1355.
72. Jiao, P. A single-amino-acid substitution in the NS1 protein changes the pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses in mice / P. Jiao [et al.] // Journal of Virology. — 2008. — V. 82, — N 3. — P. 1146–1154.
73. Long, J.X. Virulence of H5N1 avian influenza virus enhanced by a 15-nucleotide deletion in the viral nonstructural gene / J.X. Long [et al.] // Virus Genes. — 2008. — V. 36, N 3. — P. 471–478.
74. Li, M. Homology modeling and examination of the effect of the D92E mutation on the H5N1 nonstructural protein NS1 effector domain / M. Li, B. Wang // Journal of Molecular Modeling. — 2007. — V. 13, N 12. — P. 1237–1244.
75. Li, Z. The NS1 gene contributes to the virulence of H5N1 avian influenza viruses / Z. Li [et al.] // Journal of Virology. — 2006. — V. 80, N 22. — P. 11115–11123.
76. Jackson, D. A new influenza virus virulence determinant: the NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity / D. Jackson [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2008. — V. 105, N 11. — P. 4381–4386.
77. Coleman, J.R. The PB1-F2 protein of Influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages / J.R. Coleman // Virology Journal. — 2007. — V. 4, N 9. — P. 1–5.
78. Zamarin, D. Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice / D. Zamarin, M.B. Ortigoza, P. Palese // Journal Virology. — 2006. — V. 80, N 16. — P. 7976–7983.
79. Sethi, S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease / S. Sethi // Geriatrics. — 2002. — V. 57, N 3. — P. 56–61.
80. Sullivan, K.M. Epidemiology of Reye's syndrome, United States, 1991–1994: comparison of CDC surveillance and hospital admission data / K.M. Sullivan [et al.] // Neuroepidemiology. — 2000. — V. 19, N 6. — P. 338–344.
81. Chen, W. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death / W. Chen [et al.] // Natural Medicine. — 2001. — V. 7. — P. 1306–1312.
82. Zell, R. Prevalence of PB1-F2 of influenza A viruses / R. Zell [et al.] // Journal of General Virology. — 2007. — V. 88. — Pt. 2. — P. 536–546.
83. Yamada, H. Mitochondrial targeting sequence of the influenza A virus PB1-F2 protein and its function in mitochondria / H. Yamada [et al.] // FEBS Letters. — 2004. — V. 578, N 3. — P. 331–336.
84. Gibbs, J.S. The Influenza A virus PB1-F2 protein targets the inner mitochondrial membrane via a predicted basic amphipathic helix that disrupts mitochondrial function / J.S. Gibbs [et al.] // Journal of Virology. — 2003. — V. 77, N 13. — P. 7214–7224.

85. Conenello, G.M. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 Influenza A viruses contributes to increased virulence / G.M. Conenello [et al.] // PLoS Pathogens. — 2007. — V. 3, N 10. — P. 1414–1421.

## References

1. Shchelkanov, M.Yu. Genotypic structure of the genus influenza A virus / M.Yu. Shchelkanov, D.K. Lvov // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. — 2011. — N 5. — P. 19–23. [in Russian]
2. Kaverin, N.V. Orthomyxoviruses (Orthomyxoviridae) / N.V. Kaverin, D.K. Lvov // Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals : monograph; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 307–314. [in Russian]
3. Shchelkanov, M.Yu. Taxonomic structure of Orthomyxoviridae: current views and immediate prospects / M.Yu. Shchelkanov, I.T. Fedyakina, E.S. Proshina [et al.] // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. — 2011. — N 5. — P. 12–19. [in Russian]
4. Lvov, D.K. Taxonomic status of Tyulek virus (TLKV) (Orthomyxoviridae, Quaranjavirus, Quarafil group) isolated from ticks Argas vulgaris Filippova, 1961 (Argasidae) from the birds burrow nest biotopes in the Kyrgyzstan / D.K. Lvov, S.V. Alkhovsky, M.Yu. Shchelkanov [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2014. — V. 59. — N 2. — P. 28–32. [in Russian]
5. Shchelkanov, M.Yu. Evolution of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in ecosystems of Northern Eurasia (2005–2009) : PhD thesis on competition of the doctor of biological sciences (03.02.02 "Virology") / M.Yu. Shchelkanov. — Moscow: D.I. Ivanovsky Institute of Virology, 2010. — 488 p. [in Russian]
6. Shchelkanov, M.Yu. New subtype of influenza A virus from bats and new tasks for ecologo-virological monitoring / M. Yu. Shchelkanov, D.K. Lvov // Voprosy Virusologii. — 2012. — Suppl. 1. — P. 159–168. [in Russian]
7. Lvov, D.K. Ecology and evolution of influenza viruses in Russia (1979–2002) / D.K. Lvov, S.S. Yamnikova, I.T. Fedyakina [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2004. — V. 49. — N 3. — P. 17–24. [in Russian]
8. Lvov, D.K. Avian influenza A (H5N1) / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov // Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals : monograph; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 554–577. [in Russian]
9. Shchelkanov, M.Yu. Influenza: history, clinics, pathogenesis / M.Yu. Shchelkanov, L.V. Kolobukhina, D.K. Lvov // The Practitioner. — 2011. — N 10. — P. 33–38. [in Russian]
10. Lvov, D.K. Pandemic influenza A (H1N1) pdm09 / D.K. Lvov, L.V. Kolobukhina, E.I. Burtseva, M.Yu. Shchelkanov // Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals : monograph; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 542–554. [in Russian]
11. Lvov, D.K. The 24 May, 2009 isolation of the first A/IIV-Moscow/01/2009 (H1N1)swl strain similar to swine A (H1N1) influenza virus from the first Moscow case detected on May 21, 2009, and its deposit in the state collection of viruses (SCV No. 2452 dated May 24, 2009) / D.K. Lvov, E.I. Burtseva, A.G. Prilipov [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2009. — V. 54. — N 6. — P. 10–14. [in Russian]
12. Lvov, D.K. Spread of new pandemic influenza A (H1N1) virus in Russia / Lvov D.K., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu. [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2010. — V. 55. — N 3. — P. 4–9. [in Russian]
13. Shchelkanov, M.Yu. Trends in the spread of pandemic influenza A(H1N1) swl in the Far East in 2009 // Shchelkanov M. Yu., Lvov D.N., Fedyakina I.T. [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2010. — V. 55. — N 3. — P. 10–15. [in Russian]
14. Osterhaus, A.D. Influenza B virus in seals / A.D. Osterhaus, G.F. Rimmelzwaan, D.E. Martina [et al.] // Science. — 2000. — V. 288. — P. 1051–1053.
15. Guo, Y.J. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus / Y.J. Guo, F.G. Jin, P. Wang [et al.] // Journal of General Virology. — 1983. — V. 64. — P. 177–182.
16. Yuanji, G. Genome analysis of influenza C viruses isolated in 1981/82 from pigs in China / G. Yuanji, U. Desselberger // Journal of General Virology. — 1984. — V. 65. — P. 1857–1872.
17. Golokhvastova, N.O. Peculiarities of present-day morbidity of influenza A (H1N1 swl) / N.O. Golokhvastova // Klinicheskaya Meditsina. — 2012. — N 6. — P. 18–25. [in Russian]
18. Kiselev, O.I. Pathogenesis of severe influenza / O.I. Kiselev, V.A. Isakov, B.P. Sharonov, V.P. Sukhinin // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. — 1994. — N 9. — P. 32–36. [in Russian]
19. Kiselev, O.I. Influenza and other respiratory infections: epidemiology, prophylaxis, diagnostics and therapy / O.I. Kiselev, I.G. Marinets, A.A. Sominina. — Saint Petersburg: Borges Publ., 2003. — 244 p. [in Russian]
20. Kiselev, O.I. The 2009 pandemic influenza in Russia. I. Diagnosis and molecular biological characteristics of the virus / O.I. Kiselev, A.B. Komissarov, M.A. Stukova [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2011. — V. 56. — N 1. — P. 17–21. [in Russian]
21. Kiselev, O.I. Influenza: epidemiology, diagnostics, treatment, prophylaxis / O.I. Kiselev, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. — Moscow, 2012. — 496 p. [in Russian]
22. Kolobukhina, L.V. Etiotropic therapy of influenza: lessons from the last pandemic / Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Merkulova L.N. [et al.] // Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. — 2011. — N 5. — P. 35–40. [in Russian].
23. Kolobukhina, L.V. Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease / L.V. Kolobukhina, L.N. Merkulova, M.Yu. Shchelkanov [et al.] // Terapevticheskii Arkhiv. — 2011. — V. 83. — N 9. — P. 48–53. [in Russian].
24. Kolobukhina, L.V. The 2013-2014 epidemic season. Hospital monitoring and antiviral therapy for influenza / L.V. Kolobukhina, E.I. Burtseva, M.Yu. Shchelkanov [et al.] // Terapevticheskii Arkhiv. — V. 86. — N 10. — P. 52–59. [in Russian]
25. Lavrischeva, V.V. Etiology of fatal pneumonia cause by influenza A (H1N1) pdm09 virus during the pandemic in Russia / V.V. Lavrischeva, E.I. Burtseva, Yu.N. Khomyakov [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2013. — V. 58. — N 3. — P. 17–21. [in Russian]
26. Lvov, D.K. Detection of amino acid substitutions of asparagine acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza A/H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease / D.K. Lvov, K.B. Yashkulov, A.G. Prilipov [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2010. — V. 55. — N 3. — P. 15–18. [in Russian]
27. Lvov, D.K. A possible association of fatal pneumonia with mutations of pandemic influenza A / H1N1 swl virus in the receptor-binding site of HA1 subunit / D.K. Lvov, E.I. Burtseva, A.G. Prilipov [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2010. — V. 55. — N 4. — P. 4–9. [in Russian]
28. Lvov, D.K. Correlation between the receptor specificities of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 virus strains isolated in 29–211 and the structure of the receptor-binding site and the probabilities of fatal primary virus pneumonia / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov, N.V. Bovin [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2012. — V. 57. — N 1. — P. 14–20. [in Russian]

29. Tsinzerling, V.A. Pathogenic aspects of influenza during the epidemics caused by A/H1N1v virus in 2009-2010 according autopsy data / V.A. Tsinzerling, S.L. Vorob'ev, V.V. Zarembaev [et al.] // Arkhiv patologii. — 2011. — V. 73. — N 6. — C. 21–25. [in Russian]
30. Chuchalin, A.G. Pathological anatomy of lung in Influenza A (H1N1) according to autopsy / A.G. Chuchalin, A.L. Cherniaev, O.V. Zairat'iants [et al.] // Pulmonologiya. — 2010. — N 1. — P. 5–11. [in Russian]
31. Chan, R.W. Influenza H5N1 and H1N1 virus replication and innate immune responses in bronchial epithelial cells are influenced by the state of differentiation / R.W. Chan, K.M. Yuen, W.C. Yu [et al.] // PLoS One. — 2010. — V. 5. — N 1. — P. e8713.
32. Mauad, T. Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection / T. Mauad, L.A. Hajjar, G.D. Calegari [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2010. — V. 181. — N 1. — P. 72–79.
33. Gambaryan, A.S. Three receptors of Influenza virus / A.S. Gambaryan // Meditsinskaya Virologiya : collection. — Moscow, 2007. — V. XXIV. — P. 245–254. [in Russian]
34. Gambaryan, A.S. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong / A.S. Gambaryan, A.B. Tuzikov, N.V. Bovin [et al.] // Avian Diseases. — 2003. — V. 47. — Suppl. 3. — P. 1154–1160.
35. Lvov, D.K. Evolution of HPAI H5N1 virus in Natural ecosystems of Northern Eurasia (2005-2008) / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov, A.G. Prilipov [et al.] // Avian Diseases. — 2010. — V. 54. — P. 483–495.
36. Matrosovich, M.N. Recognition by human A and B influenza viruses of 8- and 7-carbon analogs of sialic acid modified in the polyhydroxyl side chain / M.N. Matrosovich, A.S. Gambaryan, F.N. Reizlin, M.P. Chumakov // Virology. — 1991. — V. 182. — P. 879–882.
37. Nicholls, J.M. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses / Nicholls J.M., Bourne A.J., Chen H. [et al.] // Respiratory Research. — 2007. — V. 8. — N 73. — P. 1–10.
38. WHO. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 26 January 2015. [Electronic resource] URL: [www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/Influenza\\_Summary\\_IRA\\_HA\\_interface\\_26January2015.pdf?ua=1&ua=1](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_26January2015.pdf?ua=1&ua=1).
39. Syurin, V.N. Viral diseases of animals / V.N. Syurin, A.Ya. Samuilenko, B.V. Solov'ev, N.V. Fomina. — Moscow, 1998. — 928 p. [in Russian]
40. Horimoto, T. Influenza: lessons from past pandemics, warning from current incidents / T. Horimoto, Y. Kawakita // Nature Reviews Microbiology. — 2005. — V. 3. — P. 591–600.
41. Reid, A.H. 1918 influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants / A.H. Reid, T.A. Janczewski, R.M. Lourens [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2003. — V. 9. — N 10. — P. 1249–1253.
42. Webster, R.G. Evolution of influenza A virus / R.G. Webster, W.J. Bean, O.T. Gorman // Microbiological Reviews. — 1992. — V. 56. — N 1. — P. 152–179.
43. Lvov, D.K. Influenza provoked by new pandemic virus A / H1N1 swl: clinics, diagnostics, treatment : methodological recommendations / Lvov D.K., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V. [et al.]. — Moscow, 2009. — 18 p. [in Russian]
44. Zimmer, S.M. Historical Perspective — Emergence of Influenza A (H1N1) viruses / S.M. Zimmer, D.S. Burke // New England Journal of Medicine. — 2009. — V. 361. — P. 279–285.
45. Weis, W. Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid / W. Weis, J.H. Brown, S. Cusack [et al.] // Nature. — 1988. — V. 333. — N 6172. — P. 426–431.
46. Blinov, V.M. Analysis of the potential recombination sites in hemagglutinin genes of animal Influenza viruses in relation of their adaptation to new host – human / V.M. Blinov, O.I. Kiselev, S.M. Resenchuk [et al.] // Avian Influenza: origin of infection biocatastrophes : monograph; ed. V.I. Pokrovsky. — Saint Petersburg: Rostok, 2006. — P. 187–205. [in Russian]
47. Eisen, M.B. Binding of the influenza A virus to cell-surface receptors: structures of five hemagglutinin-sialyloligosaccharide complexes determined by X-ray crystallography / M.B. Eisen, S. Sabesan, J.J. Skehel, D.C. Wiley // Virology. — 1997. — V. 232. — N 1. — P. 19–31.
48. Nakamura, K. Host cell- and virus strain-dependent differences in oligosaccharides of hemagglutinin glycoproteins of influenza A viruses / K. Nakamura, R.W. Compans // Virology. — 1979. — V. 95. — N 1. — P. 8–23.
49. Rogers, G.N. Single amino acid substitutions in influenza haemagglutinin change receptor binding specificity / G.N. Rogers, J.C. Paulson, R.S. Daniels [et al.] // Nature. — 1983. — V. 304. — N 5921. — P. 76–78.
50. Rogers, G.N. Host-mediated selection of influenza virus receptor variants. Sialic acid-alpha 2,6Gal-specific clones of A/duck/Ukraine/1/63 revert to sialic acid-alpha 2,3Gal-specific wild type in ovo / G.N. Rogers, R.S. Daniels, J.J. Skehel [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 1985. — V. 260. — N 12. — P. 7362–7367.
51. Connor, R.J. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates / R.J. Connor, Y. Kawaoka, R.G. Webster, J.C. Paulson [et al.] // Virology. — 1994. — V. 205. — N 1. — P. 17–23.
52. Matrosovich, M. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals / M. Matrosovich, A. Tuzikov, N. Bovin [et al.] // Journal of Virology. — 2000. — V 74. — N 18. — 8502–8512.
53. Stevens, J. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities / J. Stevens, O. Blixt, L. Glaser [et al.] // Journal of Molecular Biology. — 2006. — V. 355. — N 5. — P. 1143–1155.
54. Nobusawa, E. Change in receptor-binding specificity of recent human influenza A viruses (H3N2): a single amino acid change in hemagglutinin altered its recognition of sialyloligosaccharides / E. Nobusawa, H. Ishihara, T. Morishita [et al.] // Virology. — 2000. — V. 278. — N 2. — P. 587–596.
55. Kiselev, O.I. Molecular characteristic of influenza virus A H5N1 Strains isolated from poultry in Kurgan Region in 2005 / O.I. Kiselev, V.M. Blinov, M.M. Pisareva [et al.] // Molekulyarnaya Biologiya. — 2008. — V. 42. — N 1. — P. 78–87. [in Russian]
56. Govorkova, E.A. Lethality to ferrets of H5N1 influenza isolated from humans and poultry in 2004 / E.A. Govorkova, J.E. Rehg, S. Krauss [et al.] // Journal of Virology. — 2005. — V. 79. — P. 2191–2198.
57. Tong, S. A distinct lineage of influenza A virus from bats / S. Tong, Y. Li, P. Rivailler [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2012. — V. 109. — P. 4269–4274.
58. Chowdhury, S. Mobilization of lymphoblasts from bone marrow to peripheral blood in childhood acute lymphoblastic leukaemia: role of 9-O-acetylated sialoglycoproteins / S. Chowdhury, C. Mandal, S. Sarkar [et al.] // Leukemia Research. — 2012. — V. 36. — N 2. — P. 146–155.
59. Mandal, C. Regulation of O-acetylation of sialic acids by sialate-O-acetyltransferase and sialate-O-acetylesterase ac-

- tivities in childhood acute lymphoblastic leukemia / C. Mandal, C. Mandal, S. Chandra [et al.] // Glycobiology. — 2012. — V. 22. — N 1. — P. 70—83.
60. Suttajit, M. Effect of modification of N-acetylneuraminic acid on the binding of glycoproteins to influenza virus and on susceptibility to cleavage by neuraminidase / M. Suttajit, R.J. Winzler // Journal of Biological Chemistry. — 1971. — V. 246. — N 10. — P. 3398—3404.
61. Colman, P.M. Influenza virus neuraminidase: structure, antibodies, and inhibitors / P.M. Colman // Protein Science : monograph. — Cambridge: Cambridge University Press, 1994. — V. 3. — P. 1687—1696.
62. Castrucci, M.R. Biological importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus / M.R. Castrucci, Y. Kawaoka // Journal of Virology. — 1993. — V. 67. — N 2. — P. 759—764.
63. Els, M.C. An 18-amino acid deletion in an influenza neuraminidase / M.C. Els, G.M. Air, K.G. Murti [et al.] // Virology. — 1985. — V. 142. — N 2. — P. 241—247.
64. Shchelkanov, M.Yu. Dynamics of virulence for highly virulent influenza A / H5N1 strains of genotype 2.2 isolated on the territory of Russia during 2005—2007 / Shchelkanov M. Yu., Prilipov A.G., Lvov D.K. [et al.] // Voprosy Virusologii. — 2009. — V. 54. — N 2. — P. 8—17. [in Russian]
65. Ershov, F.I. Interferons and their inductors (from molecules to drug) / F.I. Ershov, O.I. Kiselev. — Moscow, 2005. — 368 p. [in Russian]
66. Zhirnov, O.P. Interactions between viruses and cells / O.P. Zhirnov // Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals : monograph; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 103—120. [in Russian]
67. Qian, X.Y. An amino-terminal polypeptide fragment of the influenza virus NS1 protein possesses specific RNA-binding activity and largely helical backbone structure / X.Y. Qian, C.Y. Chien, Y. Lu [et al.] // RNA. — 1995. — V. 1. — N 9. — P. 948—956.
68. Wang, W. RNA binding by the novel helical domain of the influenza virus NS1 protein requires its dimer structure and a small number of specific basic amino acids / W. Wang, K. Riedel, P. Lynch [et al.] // RNA. — 1999. — V. 5. — N 2. — P. 195—205.
69. Bui, M. Nucleo-cytoplasmic localization of influenza virus nucleoprotein depends on cell density and phosphorylation / M. Bui, J.E. Myers, G.R. Whittaker [et al.] // Virus Research. — 2002. — V. 84. — N 1—2. — P. 37—44.
70. Cianci, C. Targeting a binding pocket within the trimer-of-hairpins: small-molecule inhibition of viral fusion / C. Cianci, D.R. Langley, D.D. Dischino [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2004. — V. 101. — N 42. — P. 15046—15051.
71. Li, W.X. Interferon antagonist proteins of influenza and vaccinia viruses are suppressors of RNA silencing / W.X. Li, H. Li, R. Lu [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2004. — V. 101. — N 5. — P. 1350—1355.
72. Jiao, P. A single-amino-acid substitution in the NS1 protein changes the pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses in mice / P. Jiao, G. Tian, Y. Li [et al.] // Journal of Virology. — 2008. — V. 82. — N 3. — P. 1146—1154.
73. Long, J.X. Virulence of H5N1 avian influenza virus enhanced by a 15-nucleotide deletion in the viral nonstructural gene / J.X. Long, D.X. Peng, Y.L. Liu [et al.] // Virus Genes. — 2008. — V. 36. — N 3. — P. 471—478.
74. Li, M. Homology modeling and examination of the effect of the D92E mutation on the H5N1 nonstructural protein NS1 effector domain / M. Li, B. Wang // Journal of Molecular Modeling. — 2007. — V. 13. — N 12. — P. 1237—1244.
75. Li, Z. The NS1 gene contributes to the virulence of H5N1 avian influenza viruses / Z. Li, Y. Jiang, P. Jiao [et al.] // Journal of Virology. — 2006. — V. 80. — N 22. — P. 11115—11123.
76. Jackson, D. A new influenza virus virulence determinant: the NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity / D. Jackson, M.J. Hossain, D. Hickman [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2008. — V. 105. — N 11. — P. 4381—4386.
77. Coleman, J.R. The PB1-F2 protein of Influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages / J.R. Coleman // Virology Journal. — 2007. — V. 4. — N 9. — P. 1—5.
78. Zamarin, D. Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice / D. Zamarin, M.B. Ortigoza, P. Palese // Journal of Virology. — 2006. — V. 80. — N 16. — P. 7976—7983.
79. Sethi, S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease / S. Sethi // Geriatrics. — 2002. — V. 57. — N 3. — P. 56—61.
80. Sullivan, K.M. Epidemiology of Reye's syndrome, United States, 1991—1994: comparison of CDC surveillance and hospital admission data / K.M. Sullivan, E.D. Belay, R.E. Durbin [et al.] // Neuroepidemiology. — 2000. — V. 19. — N 6. — P. 338—344.
81. Chen, W. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death / W. Chen, P.A. Calvo, D. Malide [et al.] // Natural Medicine. — 2001. — V. 7. — P. 1306—1312.
82. Zell, R. Prevalence of PB1-F2 of influenza A viruses / R. Zell, A. Krumbholz, A. Eitner [et al.] // Journal of General Virology. — 2007. — V. 88. — Pt. 2. — P. 536—546.
83. Yamada, H. Mitochondrial targeting sequence of the influenza A virus PB1-F2 protein and its function in mitochondria / H. Yamada, R. Chouan, Y. Higashi [et al.] // FEBS Letters. — 2004. — V. 578. — N 3. — P. 331—336.
84. Gibbs, J.S. The Influenza A virus PB1-F2 protein targets the inner mitochondrial membrane via a predicted basic amphipathic helix that disrupts mitochondrial function / J.S. Gibbs, D. Malide, F. Hornung [et al.] // Journal of Virology. — 2003. — V. 77. — N 13. — P. 7214—7224.
85. Conenello, G.M. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 Influenza A viruses contributes to increased virulence / G.M. Conenello, D. Zamarin, L.A. Perrone [et al.] // PLoS Pathogens. — 2007. — V. 3. — N 10. — P. 1414—1421.

**Авторский коллектив:**

**Шелканов Михаил Юрьевич** — профессор кафедры микробиологии и вирусологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, заведующий лабораторией вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, д.б.н., доцент; тел.: +7-903-268-90-98, e-mail: adorob@mail.ru

**Попов Александр Фёдорович** — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

*Симакова Анна Ивановна* – заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: + 7-902-557-19-58; e-mail: anna-inf@yandex.ru

*Зенин Иван Васильевич* – аспирант кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: + 7-924-125-86-54; e-mail: geltok.127@mail.ru

*Прошина Елена Сазоновна* – научный сотрудник лаборатории экологии вирусов Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; тел.: 8(499)190-30-52; e-mail: len\_pet@mail.ru

*Кириллов Илья Михайлович* – старший научный сотрудник лаборатории экологии вирусов Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; тел.: 8(499)190-30-52; e-mail: iliyakirillov@yandex.ru

*Дмитренко Ксения Александровна* – аспирантка кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: + 7-968-165-32-96; e-mail: ksmitrenko@mail.ru

*Шевчук Денис Владимирович* – студент Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: 8(914)681-0095; e-mail: denis.shevchuk.1996@mail.ru