

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 578.832.1:578.522

Щелканов М.Ю.¹⁻³, Кириллов И.М.⁴, Шестопалов А.М.⁵, Литвин К.Е.⁶, Дерябин П.Г.⁴, Львов Д.К.⁴

ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСА ГРИППА А/Н5N1 (1996–2016)

¹ ГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», 690091, г. Владивосток;² ФГБНУ «Биолого-почвенный институт» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток;³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», 690091, г. Владивосток;⁴ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва;⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины» СО РАН, 630117, г. Новосибирск;⁶ ФГБНУ «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, 119071, г. Москва

Двадцать лет назад в южнокитайской провинции Гуандун вспыхнула эпизоотия, вызванная высоковирулентным вирусом гриппа А/Н5N1, которая положила начало крупнейшей эпизоотии в новейшей истории. Гемагглютинин прототипного штамма A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1), многократно изменяясь и порождая новые генетические подгруппы, участвовал в разнообразных реассортациях и просуществовал вплоть до сегодняшнего дня. Настоящий обзор посвящен ретроспективному анализу эволюции высоковирулентного вируса гриппа А/Н5N1 за последние 20 лет на территории Евразии, Африки и Америки. В основу обсуждения положена экологическая модель, согласно которой на путях миграций с теснейшим контактом между популяциями птиц и в зимовочных ареалах, где достигаются максимальные значения иммунной прослойки, формируются новые генетические варианты, а в местах гнездовых происходит амплификация вирусных вариантов в популяциях неиммунных сеголеток. Используется обновленная система обозначений генетических групп, введенная Рабочей группой ВОЗ/МЭБ/ФАО по эволюции Н5 (WHO/OIE/FAO H5 Evolution Working Group) в 2015 г.

Ключевые слова: вирус гриппа; HPAI/H5N1; эволюция; экология; генетические кластеры; Евразия; Америка; Африка.

Для цитирования: Щелканов М.Ю., Кириллов И.М., Шестопалов А.М., Литвин К.Е., Дерябин П.Г., Львов Д.К. Эволюция вируса гриппа А/Н5N1 (1996–2016). *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(6): 245–256.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-245-256>Shchelkanov M. Yu.^{1,2,3}, Kirillov I. M.⁴, Shestopalov A. M.⁵, Litvin K. E.⁶, Deryabin P. G.⁴, Lvov D. K.⁴

EVOLUTION OF INFLUENZA A/H5N1 VIRUS (1996–2016)

¹ Far Eastern Federal University, Vladivostok, 690091, Russian Federation;² Institute of Biology and Soil Sciences, Vladivostok, 690022, Russian Federation;³ Hygienic and Epidemiological Center in Primorsky Krai, Vladivostok, 690091, Russian Federation;⁴ D. I. Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N. F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation;⁵ Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Novosibirsk, 630117, Russian Federation;⁶ A. N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, 119071, Russian Federation

Twenty years ago in the South Chinese province of Guangdong the epizooty of highly pathogenic avian influenza (HPAI) H5N1 virus, which has laid the foundation of the largest epizooty in the contemporary history, has flashed. Hemagglutinin of prototype A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1) changing many times and generating new genetic subgroups participated in various reassortations; it still exists today. The present review is devoted to the retrospective analysis of HPAI/H5N1 evolution for the last twenty years in the territory of Eurasia, Africa and America. The basis for the discussion is ecological model according to which new genetic variants are formed in the migration pathways with close contacts between different bird populations and in the overwintering areas where the maximum values of the immune layer occur; amplification of virus variants occurs in nesting areas among juvenile populations. The updated system of designations of genetic groups introduced by WHO/OIE/FAO H5 Evolution Working Group in 2015 is used.

Key words: influenza virus; HPAI/H5N1; evolution; ecology; genetic clusters; Eurasia; America; Africa.

For citation: Shchelkanov M. Yu., Kirillov I. M., Shestopalov A. M., Litvin K. E., Deryabin P. G., Lvov D. K. Evolution of influenza A/H5N1 virus (1996–2016). *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2016; 61(6):245–256. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-6-245-256>

For correspondence: Mikhail Yu. Shchelkanov, Head of Scientific Laboratory for microorganism ecology, Far Eastern Federal University; Head of Laboratory for virology, Institute of Biology and Soil Sciences; Expert of Hygienic and Epidemiological Center in Primorsky Krai, Vladivostok, 690091, Russian Federation. E-mail: adorob@mail.ru

Для корреспонденции: Щелканов Михаил Юрьевич, зав. науч. лаб. экологии микроорганизмов ГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», 690091, г. Владивосток; зав. вирусологической лаб. ФГБНУ «Биолого-почвенный институт» ДВО РАН, 690022, г. Владивосток; эксперт ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае». E-mail: adorob@mail.ru

Information about authors:Shchelkanov M.Y., <http://orcid.org/0000-0001-8610-7623>Lvov D. K. <http://orcid.org/0000-0001-8176-6582>Deryabin P. G. <http://orcid.org/0000-0002-8522-9554>**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 10 May 2016

Accepted 24 May 2016

Минуло 20 лет с тех пор, как во время эпизоотии на гусяной ферме в южнокитайской провинции Гуандун был изолирован высоковирулентный штамм вируса гриппа A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1) [1]. Со временем этот штамм породит целую серию вариантов и реассортантов, которые, распространяясь по путям сезонных миграций диких птиц, постепенно захватят Азию, Европу, Африку и проникнут в Северную Америку. Приближающееся развитие полноценной панзоотической ситуации является поводом проанализировать основные этапы эволюции вируса в контексте последней ревизии обозначений генетических групп [2].

Классификация вирусов гриппа А

Вирус гриппа А (Orthomyxoviridae¹, *Influenza A virus*), вызывающий опасные инфекционные заболевания человека и животных, является природно-очаговым возбудителем заболеваний животных и людей. Его резервуар находится в популяциях птиц водно-околоводного экологического комплекса, в первую очередь речных уток (Anatidae, Anatinae), чайковых (Laridae) и крачковых (Sternidae) [3–5].

Геном вируса гриппа А представлен 8 сегментами РНК негативной полярности: [PB2, PB1, PA, HA, NP, NA, M, NS]. Наибольший уровень генетической изменчивости демонстрируют HA и NA, кодирующие соответственно гемагглютинин и нейраминидазу, которые формируют поверхностные пепломеры вириона и являются основными мишенями для противовирусных антител [6–8]. В настоящее время известны штаммы 16 типов HA (H1—H16) и 9 типов NA (N1—N9). Из 144 теоретически возможных комбинаций типов HA и NA (субтипов) известны штаммы 115 субтипов, причем все они обнаружены в популяциях диких птиц в отличие от других хозяев, имеющих более узкий набор субтипов [4–6, 9, 10]. С помощью современных молекулярно-генетических методов у растительноядных летучих мышей Центральной Америки обнаружены субтипы H17N10 и H18N11 [11, 12].

Нуклеотидные последовательности каждого генетического сегмента подразделяются на подтипы и генотипы [9, 10, 13] — PB2: A—C, E—L (11 генотипов); PB1: A—I (8 генотипов); PA: A—K (11 генотипов); HA: H1: A—D (4 генотипа); H2: A—I (9 генотипов); H3: A—D, F (5 генотипов); H4: A—C (3 генотипа); H5: A—C, E—K (10 генотипов); H6: A—G (7 генотипов); H7: A—F (6 генотипов); H8: A (1 генотип); H9: A—C, E—G, I, J (8 генотипов); H10: A—E (4 генотипа); H11: A—C (3 генотипа); H12: A, B (2 генотипа); H13: A—C (3 генотипа); H14: A (1 генотип); H15: A (1 генотип); H16: A, B, C (3 генотипа) (итого для HA 16

подтипов, 70 генотипов); NP: A—H (8 генотипов); NA: N1: A—L (12 генотипов); N2: A—G, I (8 генотипов); N3: A—D, F (4 генотипа); N4: A—C (3 генотипа); N5: B—D (3 генотипа); N6: A—E (5 генотипов); N7: A—G (7 генотипов); N8: A—C (3 генотипа); N9: A, B (2 генотипа) (итого для NA 9 подтипов, 46 генотипов); M: A—G (7 генотипов); NS: подтип 1: A—F (6 генотипов); подтип 2: A, B, D (3 генотипа).

Полный генотип штамма включает указание генотипов всех сегментов, перечисленных в порядке, приведенном в предыдущем параграфе. Например, A/goose/Guangdong/1/1996 имеет полный генотип [K, G, D, 5J, F, 1J, F, 2A] [1, 9].

Варианты вирусов гриппа А птиц, имея аффинность рецепторсвязывающего сайта HA к 2'-3'-сиалозидам, поражают главным образом эпителий кишечника птиц [9, 14]. Инфекция слабовирулентными (LPAI — low pathogenic avian influenza) вариантами этого вируса может протекать инapparантно или в форме несложного энтерита. Высоковирулентные (HPAI — highly pathogenic avian influenza) варианты, связанные с подтипами HA/H5 и HA/H7, вызывают системное заболевание — классическую чуму птиц (КЧП), главными симптомами которой являются поражения нервной и сосудистой систем. Молекулярным маркером HPAI-фенотипа является обогащение сайта протеолитического нарезания HA базофильными аминокислотными остатками [3–6, 9, 15]. КЧП способна вызвать обширные эпизоотии с уровнем падежа, приближающимся к 100% [16].

Варианты вирусов гриппа А, адаптированные к млекопитающим, имея аффинность рецепторсвязывающего сайта HA к 2'-6'-сиалозидам, поражают эпителий слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта. Штаммы с различной рецепторной специфичностью имеют различную структуру рецепторсвязывающего сайта HA [3, 4, 9, 17–19].

Экологическая модель формирования новых генетических вариантов

Интенсивные популяционные взаимодействия птиц водно-околоводного экологического комплекса — основных хозяев вируса гриппа А — приводят к возникновению новых вирусных вариантов, которые амплифицируются, попадая в новые неиммунные популяции.

Движущей силой формирования новых генетических подгрупп является асимметрия экологических условий циркуляции вируса в гнездовых и зимовочных ареалах диких птиц. В период миграций в местах остановок происходит массовый обмен вирусами среди птиц из разных популяций одного и того же и различных видов [20]. На зимовках скапливается большое количество иммунных особей, уже проконтактировавших с вирусом. Это приводит к интенсивному генетическому дрейфу и появлению новых генетических вариантов, которые после весенней миграции попадают в гнездовые ареалы, селекционируются и амплифицируются в популяциях неиммунных сеголетних особей [3–5, 9, 20–22]. «Обширные пространства

¹ Семейство Orthomyxoviridae в настоящее время включает 6 родов: *Influenza A virus* (вирус гриппа А); *Influenza B virus* (вирус гриппа В); *Influenza C virus* (вирус гриппа С); *Thogotovirus* (вирусы Тогото (прототипный), Баткен, Дхори); *Quarantjavirus* (вирусы Кваранфил (прототипный), Джонстон-атолл, озера Чад, Тюлек); *Isavirus* (вирус инфекционной анемии лососевых) [4, 5, 10].

Северной Евразии можно сравнить с «кухней», где циркулируют различные генотипы вирусов гриппа А, а Юго-Восточную Азию — со «столовой», где происходит формирование высокопатогенных штаммов» [4, с. 82].

По мере накопления молекулярно-генетических данных Рабочая группа ВОЗ/МЭБ/ФАО по эволюции H5 (WHO/OIE/FAO H5 Evolution Working Group) вводила цифровые обозначения для генетических кластеров [2, 23]. Однако отсутствие в ней российских специалистов привело к тому, что не все генетические подгруппы, распространенные в Северной Евразии, получили номерное обозначение. Наиболее адекватным является сочетание номерных и собственноименных названий, сложившихся в русскоязычной научной литературе (см. далее).

Развитие эпизоотии HPAI/H5N1 в период 1997—2004 гг.

Первая волна реассортаций с участием прототипного A/goose/Guangdong/1/1996 [K, G, D, 5J, F, 1J, F, 2A] прошла в 1996—1997 гг., что привело к появлению генотипа <O>² (рис. 1) [1, 24—26]. Вторая волна эпизоотии началась в 1999—2000 гг., и уже к 2001 г. сформировалась группа штаммов HPAI/H5N1/2001, которые принадлежали к новым реассортантным генотипам <A> — <E>, <X₀>, <W> [27—30]. Некоторые авторы [29] дополнительно выделяют генотипы <X₁>—<X₃>, предшественники которых неизвестны, однако они не получили широкого распространения.

Увеличение генетического разнообразия происходило не только в группе HPAI/H5N1/2001 (которая не являлась изолированной), но и среди LPAI. Последнее было зафиксировано в ходе мониторинга гриппа А птиц осенью 2001 г. в пределах Дальневосточно-Притихоокеанского миграционного русла, когда на юге Приморского края были изолированы A/duck/Primorje/2633/2001 [G, G, D, 5H, F, 3B, F, 1E] и A/duck/Primorje/2621/2001 [K, G, D, 5H, F, 2D, F, 1E] [31, 32]. Это позволило отечественным специалистам предположить [31] приближение новой волны эпизоотии, связанной с HPAI/H5N1, в Юго-Восточной Азии. Действительно, на рубеже 2001—2002 гг. реассортации между и <X₀> привели к формированию <Z> и <Z⁺>, а , <D> и <X₀>—<Y> [29, 30] (см. рис. 1). С января 2002 г. <Z> начинает вытеснять остальные генотипы в южных провинциях Китая, а осенью 2003 г. полномасштабная эпизоотия HPAI/H5N1/<Z> охватила Юго-Восточную Азию [29]. При этом близкий к <Z> генотип <Z⁺> в феврале 2003 г. впервые с 1997 г. вызвал заболевания людей в Гонконге (A/HK/212/2003 и A/HK/213/2003). В 2003 г. <Z> участвовал в реассортации, приведшей к появлению генотипа <V>, в 2004 г. — <G> (см. рис. 1).

Все перечисленные генотипы HPAI/H5N1, кроме <X₀>—<X₃>, имели Δ_{80-84}^{NS1} (пятичленную делецию³ A₈₀IASS₈₄ в белке NS1 относительно родительского штамма A/goose/Guangdong/1/1996) и $\Delta_{92}^{NS1}E$, что повышает вирулентность по отношению к клеткам млекопитающих

и устойчивость к действию интерферона [33, 34]. Большинство генотипов за исключением , <W>, <Z⁺> и <G> содержат Δ_{49-68}^{NA} (C₄₉NQSIITYENNTWVNQTYVN₆₈ vs A/goose/Guangdong/1/1996); эта делеция в стеблевой части NA резко повышает вирулентность по отношению к курам (но не отменяет ее по отношению к другим видам птиц) [34, 35]. До 2004 г. подавляющее большинство штаммов независимо от генотипа не имели мутаций, свидетельствующих о потере чувствительности и появлении резистентности к ремантадину/амантадину (в первую очередь S₃₁^{M2}N или L₂₆^{M2}1, {V},₂₇^{M2}IG, A, S, T, {A₃₀}^{M2}IV, T, S, P, G₃₄^{M2}E) и озельтамивиру (E₉₉^{NA}V, H₂₅₅^{NA}Y, R₂₇₂^{NA}K, N₂₇₅^{NA}S). Неконтролируемое применение амантадина на птичьих фермах в Юго-Восточной Азии привело к тому, что большинство штаммов из этого региона, изолированных от сельскохозяйственных птиц после 2004 г., обладали резистентностью к ремантадину/амантадину [36, 37].

Стремительное распространение HPAI/H5N1 в популяциях диких и домашних птиц, начавшееся в Юго-Восточной Азии осенью 2003 г., стало самой масштабной эпизоотией за всю историю их научного описания начиная с 1959 г. [9, 38]. Уже в 2004 г. масштабы эпизоотии позволили отечественным специалистам выдвинуть предположение о возможном заносе вируса на территорию Северной Евразии [31]. Так и произошло.

Развитие эпизоотии HPAI/H5N1 в период 2005—2007 гг.

В апреле 2005 г. на оз. Кукунор⁴ в провинции Цинхай КНР (рис. 2) вспыхнула эпизоотия, этиологически связанная с HPAI/H5N1/<Z>/H5J 2.2 [39—41]. Согласно предварительным данным [39, 40], эпизоотия была вызвана единичным заносом вируса. Однако анализ более полных данных выявил заметное генетическое разнообразие⁵ [41]: ранние штаммы имели обычную для птичьих штаммов E₆₂₇^{PB2}, а поздние — замену E₆₂₇^{PB2}K, которая повышает уровень репликации вируса в клетках млекопитающих [42]. Нуклеотидные последовательности НА цинхайских штаммов (рис. 3) формируют достаточно рыхлый кластер, и даже функционально важный сайт протеолитического расщепления имеет аминокислотные замены, что согласуется с гипотезой о множественных независимых путях заноса вируса.

Вероятнее всего, зимой 2004—2005 гг. в западных областях Юго-Восточной Азии сформировались популяции зимующих диких птиц, обладающих достаточной устойчивостью к развитию заболевания при инфекции HPAI/H5N1/<Z>, и во время весеннего перелета 2005 г. вирусные штаммы начали свое перемещение на север вдоль Джунгарского миграционного русла, связывающего Юго-Восточную Азию со Средней Азией и Западной Сибирью (см. рис. 2). Озеро Кукунор является не только крупным гнездовым ареалом, но и крупнейшим миграци-

² Здесь и далее с помощью угловых скобок мы будем обозначать реассортационные генотипы, образованные в результате обмена генетическими сегментами, чтобы отличать их от генотипов отдельных генетических сегментов.

³ Соответствующая делеция отсутствует в белке NS2, поскольку делетированный фрагмент входит в состав сплайсируемого участка в процессе формирования альтернативной ORF для NS2 [9].

⁴ Озеро Кукунор (монг.), или Цинхай (кит.), или Цо Нгонпо (тибет.) является крупнейшим (105 × 65 км; 4200 км²) бессточным соленым (11 г/л) озером Центральной Азии, расположенным в северо-восточной части Тибетского плато на высоте 3200 м над уровнем моря. Первое научное описание озера Кукунор дано русским путешественником и натуралистом Н.М. Пржевальским в 1872 г.

⁵ В работе [41] проведена классификация штаммов HPAI/H5N1/<Z>, изолированных на озере Кукунор в мае—июне 2005 г., на основе различных генетических паттернов; при этом вводятся понятия локальных генотипов, обозначаемых латинскими буквами, что может вызвать путаницу с ранее описанными генотипами.

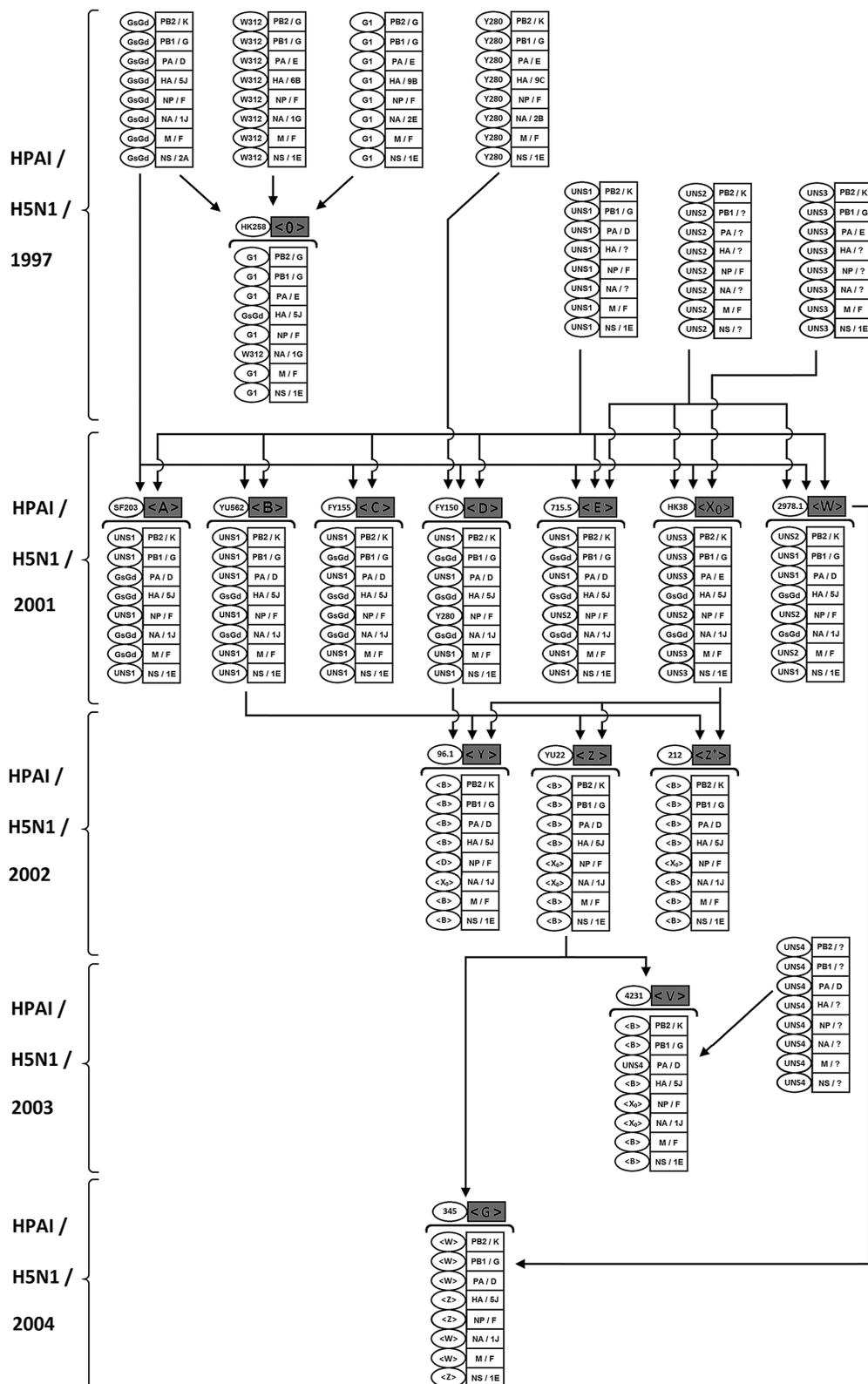


Рис. 1. Схема формирования реассортационных генотипов HPAI/H5N1 в период 1997—2004 гг. на территории Юго-Восточной Азии. Сокращенные обозначения штаммов: 212 — A/HK/212/2003 (H5N1); 2978.1 — A/teal/China/2978.1/2002 (H5N1); 345 — A/goose/Guangxi/345/2005 (H5N1); 4231 — A/chicken/Shantou/4231/2003 (H5N1); 715.5 — A/chicken/HK/715.5/2001 (H5N1); 96.1 — A/chicken/HK/96.1/2002 (H5N1); FY150 — A/chicken/HK/FY150/2001 (H5N1); FY155 — A/pheasant/HK/FY155/2001 (H5N1); HK38 — A/guinea fowl/HK/38/2002 (H5N1); HK258 — A/chicken/HK/258/1997 (H5N1); G1 — A/quail/HK/G1/1997 (H9N2); GsGd — A/goose/Guangdong/1/1996 (H5N1); SF203 — A/quail/HK/SF203/2001 (H5N1); UNS1, UNS2, UNS3 — неидентифицированные штаммы; W312 — A/teal/HK/W312/1997 (H6N1); Y280 — A/duck/HK/Y280/1997 (H9N2); YU22 — A/chicken/HK/YU22/2002 (H5N1); YU562 — A/chicken/HK/YU562/2001.

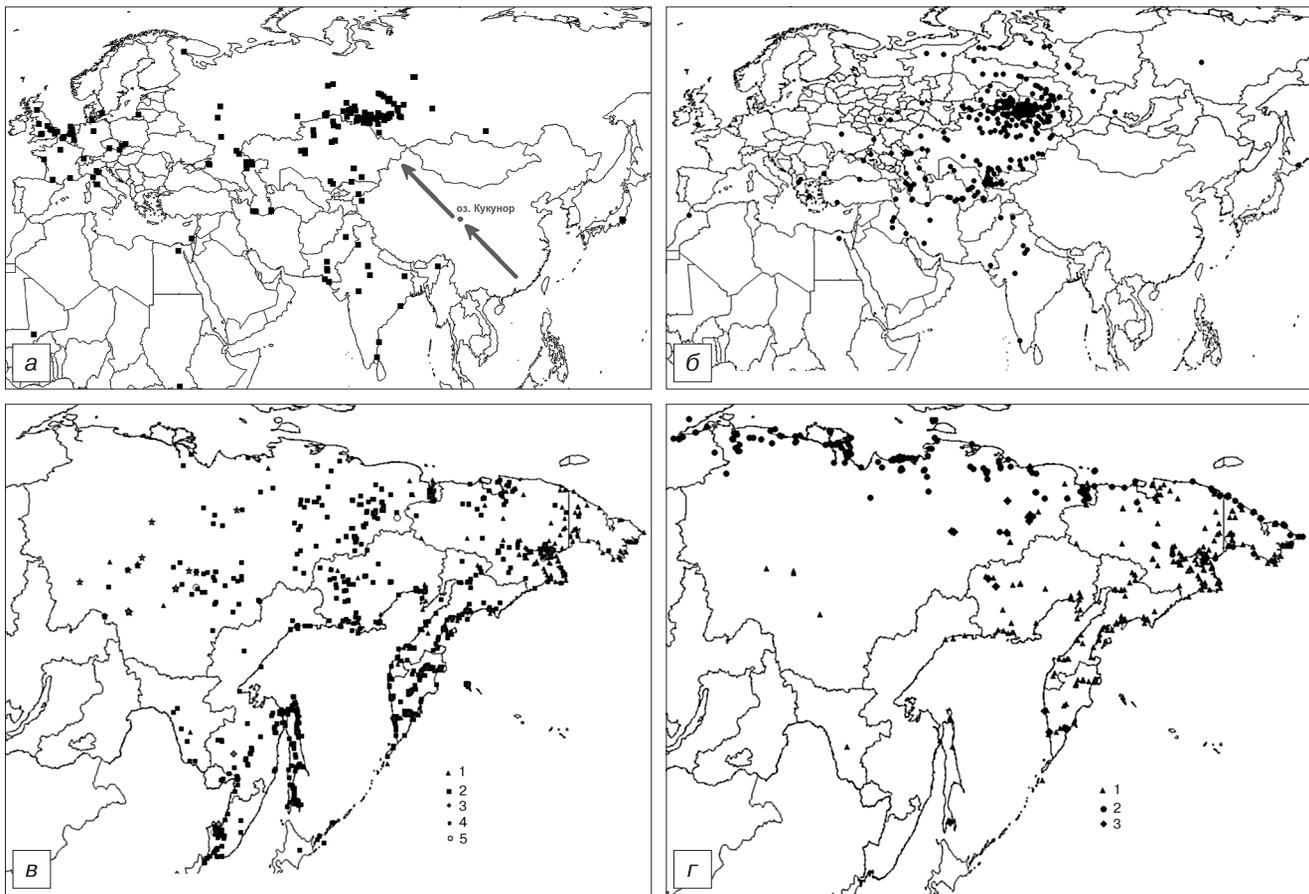


Рис. 2. Миграции речных уток (*Anatidae*, *Anatinae*) в Северной Евразии, по данным Центра кольцевания птиц ИПЭЭ РАН:

а — места кольцевания уток, встреченных на территории Западной Сибири (здесь и далее на рис. 2: в Томской, Новосибирской и Омской областях); показаны оз. Кукунор и Джунгарский пролетный путь (стрелками); *б* — прямые возвраты (т. е. весенние и летние возвраты, для которых промежуток времени между кольцеванием и находкой составлял не более 365 сут) колец с уток, окольцованных в Западной Сибири; *в* — возвраты колец с шилохвостей (*Anas acuta*), окольцованных в различных странах: 1 — США и Канада, 2 — Япония, 3 — Гонконг, 4 — Индия, 5 — Южная Корея; *г* — возвраты колец с массовых видов уток с американскими кольцами на территории Северо-Восточной Евразии: 1 — шилохвость (*A. acuta*), 2 — сибирская гага (*Polysticta stelleri*), 3 — морянка (*Clangula hyemalis*).

онным хабом, где перелетные птицы концентрируются в огромных количествах перед решающим «броском» через опустыненные Джунгарские ворота⁶. Высокий уровень популяционных взаимодействий в пределах смешанных птичьих колоний на островах озера Цинхай и привел к развитию эпизоотии HPAI/H5N1/<Z> в результате заноса из нескольких независимых источников.

Последующее проникновение HPAI/H5N1/<Z> в Западную Сибирь весной 2005 г. оставалось незамеченным вплоть до середины июля [3—6, 9, 21, 43—46]. Официально началом эпизоотии принято считать 10.07.2005, однако ретроспективно было установлено, что падеж среди диких птиц начался не позднее середины июня. Сильные дожди, прошедшие в начале июля, привели к поднятию уровня межгорных озер ложинно-западного рельефа, хорошо выраженного в Чановской котловине, что привело к интенсифи-

кации популяционных контактов диких и домашних птиц [9].

Западносибирские штаммы HPAI/H5N1/<Z>/2005 формируют достаточно компактную генетическую подгруппу, близкую к Цинхайским штаммам мая 2005 г. (некоторые из них даже продолжали принадлежать к Цинхайской подгруппе, например A/grebe/Novosibirsk/29/2005 на рис. 3). HA западносибирских штаммов относился к генетической группе H5J 2.2, которая в русскоязычной литературе получила название «Цинхай-Сибирская» [9, 44, 47]. Именно HPAI/(H5J 2.2)N1/<Z> распространился в Северной Евразии и вызвал здесь крупнейшую в истории эпизоотию среди диких и сельскохозяйственных птиц. При этом Цинхай-Сибирская генетическая группа в Северной Евразии все время сохраняла исходную мутацию E_{627K}, а также чувствительность к озельтамивиру и ремантадину/амантадину [9, 14, 22, 47—49].

Мониторинговые исследования не выявили циркуляции HPAI/H5 в популяциях диких птиц на территории Северной Евразии в период с 1962 г. вплоть до описываемых событий 2005 г. [3—6, 9, 22, 32, 50—55].

Распространение HPAI/H5JN1/2.2.1 Западносибирской подгруппы в Северной Евразии осенью 2005 г. происходило в южном направлении вдоль Индо-Азиатского

⁶ Термин «Джунгарские ворота» ввел русский путешественник и натуралист И.В. Мушкетов для обозначения узкого прохода (50 × 10 км), связывающего Джунгарскую равнину с Балхаш-Алакольской котловиной. В широком смысле под Джунгарскими воротами понимается тектоническое понижение между Тянь-Шанем и Монгольским Алтаем.

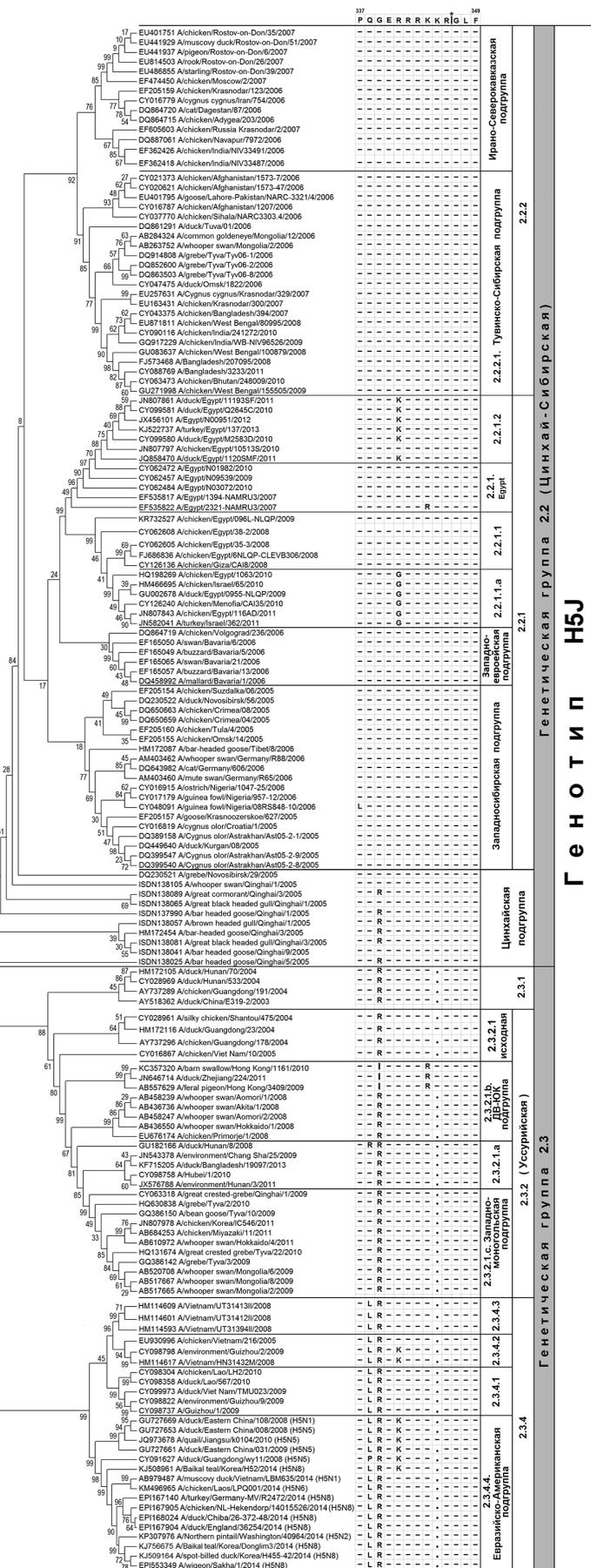


Рис. 3. Кластер-анализ нуклеотидных последовательностей полноразмерных генов НА НРА1/Н5J различных генетических подгрупп. Перед названием штамма указан идентификационный номер международной базы данных GenBank за исключением тех, которые начинаются с «EP» (международная база данных GISAD) и «ISDN» (база данных группы теоретической биологии Лос-Аламосской национальной лаборатории, США). Если субтип отличается от H5N1, он указан в скобках после названия штамма. Приведены аминокислотные последовательности сайта протеолитического нарезания НА в позициях 337–349 (точка разрыва ковалентной связи отмечена вертикальной чертой со звездочкой): «—» — соответствие консенсусу, приведенному сверху; замены относительно консенсуса обозначаются аминокислотами в однобуквенной нотации; точкой обозначена делеция. Сокращение ДВ-ЮК — Дальневосточное-Южнокуйтайская.

миграционного русла (в результате чего вирус проник на полуостров Индостан) и в юго-западном направлении вдоль Восточно-Европейского миграционного русла диких птиц, которые занесли вирус на юг Русской равнины (крупная эпизоотия была описана в дельте Волги [9, 22, 56, 57]), в Черноморско-Прикаспийский регион, откуда вирус проник в страны Восточной и Западной Европы, Закавказья, Ближнего Востока и Африки. В результате циркуляции вируса в Западно- и Южно-Европейском зимовочном ареале сформировалась Западно-Европейская подгруппа в составе 2.2.1, которая весной 2006 г. регистрировалась в европейской части России (например, A/chicken/Volgograd/236/2006) в результате обратного заноса мигрирующими птицами. В зимовочном ареале в нижнем течении Нила (Египет) зимой 2005—2006 гг. появилась генетическая подгруппа 2.2.1. Егурт, которая быстро распространилась среди кур и вызвала волну заражений людей на рынках живой птицы [58].

Другой зимовочный ареал — на полуострове Индостан — в 2005—2006 г. стал местом естественной селекции Тувинско-Сибирской подгруппы (2.2.2.1), которая амплифицировалась летом 2006 г. в Западной Сибири, предгорном Алтае и Котловине Больших озер на западе Монголии [9, 22, 59], а затем с мигрирующими птицами проникла в европейскую часть и закрепилась в Кубанско-Приазовской низменности. Штаммы Тувинско-Сибирской подгруппы (2.2.2.1) изолировались здесь начиная с осени 2006 г. В сентябре 2007 г. крупная эпизоотическая вспышка, связанная с НРА1/Н5JN1/2.2.2.1, была зарегистрирована на Кубанско-Азовских плавнях вдоль восточного побережья Азовского моря [9, 22, 60].

В зимовочном ареале на территории Закавказья, включая южное побережье Каспийского моря и Ближний Восток, зимой 2005—2006 гг. выделилась генетическая подгруппа, позже названная Ирано-Северокавказской. Это название объясняется тем, что штаммы этой подгруппы были обнаружены на Северном Кавказе уже весной 2006 г., а в феврале 2007 г. произошла уникальная в своем роде — при отсутствии птичьих перелетов — эпизоотическая вспышка в 9 точках Московского региона. Штаммы, оперативно изолированные во всех

9 точках, продемонстрировали чрезвычайно высокий уровень генетической гомогенности, указывавший на единый источник инфекции — им оказался Птичий рынок на окраине Москвы, куда завезли живых кур с Северного Кавказа. Молекулярно-генетический анализ прототипного штамма A/chicken/Moscow/2/2007 позволил установить его филогенетическое родство со штаммами HPAI/H5N1/2.2.2, изолированными в Причерномоско-Каспийском регионе, Иране и Индии [9, 22, 61]. Эти штаммы были выделены в отдельную генетическую подгруппу, получившую название «Ирано-Северокавказская» (см. рис. 3). В декабре 2007 г. HPAI/H5N1/2.2.2 вызвал обширную эпизоотию в Ростовской области. Особенностью этой эпизоотии было активное вовлечение в инфекционный процесс диких птиц наземного экологического комплекса, которые скапливаются на юге Русской равнины в суровые зимы [9, 22, 62].

В период 2005—2007 гг. в Государственную коллекцию вирусов РФ на базе НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского были депонированы 50 штаммов подгруппы 2.2.1 (см. рис. 3): из них 1 штамм принадлежал к Цинхайской генетической подгруппе (A/grebe/Novosibirsk/29/2005), 15 — к Западносибирской, 10 — к Тувинско-Сибирской, 24 — к Ирано-Северокавказской. Анализ биологических свойств этих штаммов показал постепенное снижение вирулентности [9, 22, 63] при одновременном расширении рецепторной специфичности в процессе эволюции на территории Северной Евразии. Затуханию эпизоотического процесса существенно способствовало широкое внедрение в РФ отечественной вакцины против HPAI/H5JN1 [64].

Развитие эпизоотии HPAI/H5J в период 2008—2012 гг.

Распространение HPAI/H5JN1/2.2.1 в период с весны 2005 г. по осень 2007 г. происходило в западном секторе Северной Евразии⁷. Мониторинговые исследования в Восточной Сибири и на Дальнем Востоке не выявили присутствия там HPAI/H5 [3—6, 9, 22, 53, 54] вплоть до весны 2008 г., хотя угроза его проникновения сюда оценивалась как высокая по двум основным причинам: во-первых, Юго-Восточная Азия связана с Дальним Востоком интенсивным Дальневосточно-Притихоокеанским миграционным руслом [20, 65] (см. рис. 2); во-вторых, в Южной Корее и Японии получил распространение HPAI/H5JN1/2.5 (прототипный штамм A/chicken/Korea/ES/2003) [23, 66].

В начале апреля 2008 г. вирус HPAI/H5JN1/2.3.2 с мигрирующими дикими птицами проник на территорию юга Приморского края, вызвав локальную эпизоотию среди непривитых домашних птиц в с. Воздвиженка Уссурийского городского округа (по этой причине подгруппа 2.3.2 получила название «Уссурийская») и распространившись далее на север — по крайней мере до Ханкайской низменности [4, 5, 9, 22, 67]. Вполне вероятно, что вирус проник гораздо севернее, вплоть до побережья Северного Ледовитого океана, однако отсутствие там индикаторных сельскохозяйственных птиц и мониторинговых исследований в природных биоценозах не позволило провести корректное выявление HPAI/H5JN1/2.3.2. Уже тогда стало очевидно, что появилась «...возможность в обозримом

будущем заражения в местах гнездования видов птиц, зимующих в Америке ...» [67, с. 8].

Штаммы Уссурийской подгруппы, изолированные весной 2008 г. — A/chicken/Primorje/1/2008 и A/Anas crecca/Primorje/8/2008, — оказались близки штаммам, изолированным ранее в южных провинциях Китая, Вьетнаме и Лаосе (см. рис. 3). Поэтому наиболее вероятной гипотезой был занос вируса зимующими там чирками-свистунками (*Anas crecca*). Когда позже накопилось большое количество представителей Уссурийской подгруппы и потребовалось более тонкое таксономическое деление, штаммы из Юго-Восточной Азии 2004—2007 гг. сформировали подгруппу 2.3.2.1. В 2008—2009 гг. эта подгруппа разделилась на 3 части: эволюция HPAI/H5JN1/2.3.2.1 в популяциях местных азиатских птиц привела к появлению подгруппы 2.3.2.1.a; проникновение одного из вариантов HPAI/H5JN1/2.3.2.1 вдоль Дальневосточно-Притихоокеанского миграционного русла на Дальний Восток [67] (в том числе через Японию [68]) и амплификация в гнездовом ареале на северо-востоке Сибири сформировали подгруппу, названную «Дальневосточно-Южнокитайская» [9, 22], или 2.3.2.1.b; проникновение другого варианта HPAI/H5JN1/2.3.2.1 вдоль Джунгарского пролетного русла в Котловину Больших озер и амплификация его в гнездовом ареале на западе Монголии привели к появлению «Западномонгольской подгруппы» [5, 9, 22], или 2.3.2.1.c. В 2009—2011 гг. подгруппа 2.3.2.1.b существенно эволюционировала, устойчивые мутации появились даже в области протеолитического нарезания HA (см. рис. 3), поэтому назрел вопрос о выделении более поздних штаммов 2.3.2.1.b в отдельную подгруппу.

С появлением Уссурийской подгруппы в Северной Евразии сформировалась генетическая стратификация: Цинхай-Сибирская группа (2.2) — в западном, Уссурийская (2.3.2) — в восточном секторе. Дистанция между полноразмерными нуклеотидными последовательностями HA HPAI/H5JN1/2.3.2 и HPAI/H5JN1/2.2 составляет 4,5—7%, в среднем 5,8%, а сайт протеолитического расщепления HA имеет заметные отличия (см. рис. 3). При этом в Котловине Больших озер на западе Монголии начиная с 2009 г. Западномонгольская подгруппа (2.3.2.1.c) полностью вытеснила Тувинско-Сибирскую подгруппу (2.2.2.1) [5, 9, 22]. С 2008 г. эволюция подгруппы 2.2.1 сосредоточилась на западе ареала HPAI/H5JN1/2.2 в Старом Свете — в дельте Нила, где не удалось остановить эпизоотию среди сельскохозяйственных птиц и надежно предотвратить их популяционные взаимодействия с дикими, — в результате сформировались новые подгруппы 2.2.1.1, 2.2.1.1.a, 2.2.1.2 (см. рис. 3) [58].

Начиная с 2008 г. — в то время как подгруппа 2.3.2 начала активно осваивать восточный сектор Северной Евразии — в Юго-Восточной Азии эта подгруппа стала активно вытесняться подгруппой 2.3.4. При этом нумерация четвертого уровня, 2.3.2.*, не соответствует хронологии их появления: сначала появилась 2.3.4.2, затем 2.3.4.4, 2.3.4.3 и 2.3.4.1; кроме того, существовавшая некоторое время подгруппа 2.3.4.6. была впоследствии сведена к 2.3.4.4 [2, 23].

Согласно данным Y. Tang и соавт. [69], замена Q_{338}^{HA} и делеция в 345-й позиции относительно консенсуса сайта протеолитического нарезания HA (см. рис. 3) способствуют повышению репликативной способности в утках. Возможно, по этой причине генетическая группа 2.3 широко распространилась в Юго-Восточной Азии.

⁷ Западнее р. Енисей; при этом западномонгольская Котловина Больших озер находится примерно на границе между западным и восточным секторами Северной Евразии.

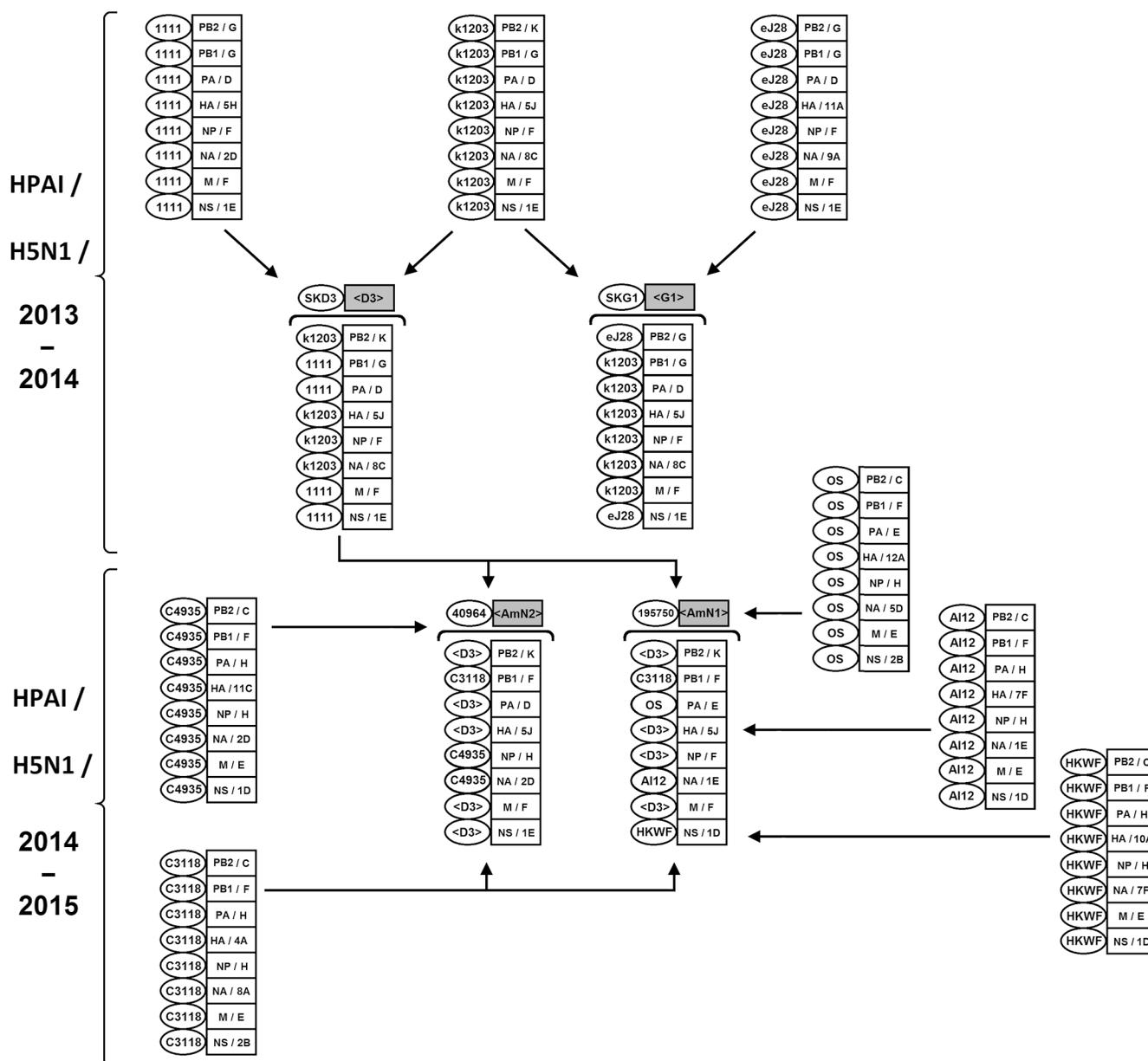


Рис. 4. Схема формирования реассортационных генотипов HPAI/H5J в период 2013—2016 гг. на территории Юго-Восточной Азии и Северной Америки.

Сокращенные обозначения штаммов: 1111 — A/duck/Eastern China/1111/2011 (H5N2); 195750 — A/American green-winged teal/Washington/195750/2014 (H5N1); 40964 — A/northern pintail/Washington/40964/2014 (H5N2); AI12 — A/blue-winged teal/Texas/AI12-909/2012 (H7N1); C3118 — A/bufflehead/California/3118/2011 (H4N8); C4935 — A/bufflehead/California/4935/2012 (H11N2); D3 — A/Baikal teal/Korea/Donglim3/2014 (H5N8); eJ28 — A/environment/Jiangxi/28/2009 (H11N9); HKWF — A/northern shoveler/California/HKWF392sm/2007 (H10N7); k1203 — A/duck/Jiangsu/k1203/2013 (H5N8); OS — A/American green-winged teal/Wisconsin/11OS3425/2011 (H12N5); SKD3 — A/Baikal teal/Korea/Donglim3/2014 (H5N8); SKG1 — A/breeder duck/Korea/Gochang1/2014 (H5N8).

В частности, HPAI/H5J/2.3.4.4 в период 2009—2013 гг. участвовали в появлении на территории восточнокитайских провинций многочисленных реассортантов H5N2, H5N5, H5N6 и H5N8 [70—73], однако их распространение осталось ограниченным территорией Юго-Восточной Азии.

Развитие эпизоотии HPAI/H5J в период 2013—2016 гг.

Зимой 2013—2014 гг. эпизоотически важные генотипы HPAI/H5JN8/2.3.4.4 формировались в зимовочном ареале

на территории Корейского полуострова. В середине января 2014 г. эпизоотия с 60% летальностью вспыхнула на утиной ферме вблизи заповедника Донглим в юго-западной провинции Чонбук Республики Корея. В это же время в самом заповеднике начался падеж среди массово зимующих там чирков-клоктунов (*A. formosa*). Молекулярно-генетический анализ изолированных штаммов позволил выявить 2 новых генотипа [74, 75], являющихся результатом реассортации восточнокитайских штаммов (рис. 4): <G1> обладал повышенной вирулентностью по отношению к курам [74] и вызвал массовые эпизоотии на корей-

ских фермах в 2014—2016 гг.; <D3> закрепился в популяциях диких пластинчатоклювых.

Через Корейский полуостров проходит Дальне-восточно-Притихоокеанское миграционное русло [20] (см. рис. 2), поэтому весной 2014 г. <D3> проник в Юго-Восточную Азию. Кроме того, перезимовавшие на Корейском полуострове птицы широким веером разлетаются по территории Северной Евразии, где смешиваются в гнездовых ареалах с птицами других миграционных русел. Так, осенью 2014 г. <D3> был обнаружен в Якутии (A/wigeon/Sakha/1/2014) [76], Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии [77—79]; миграции птиц в восточном направлении инициировали эпизоотический процесс в Японии [79], в северном направлении — в гнездовых ареалах Северо-Восточной Азии, откуда через Берингов пролив стала достижимой территория Северной Америки осенью того же года [20, 80] (см. рис. 2).

В конце ноября 2014 г. на западном побережье Канады недалеко от границы с США в Абботсфорде среди индеек и в Чилливаке среди кур вспыхнула эпизоотия с высокой летальностью, вызванная HPAI/H5JN2 [81]. Обследование близлежащих природных биотопов выявило падеж среди диких птиц водного экологического комплекса на сопредельной американской территории [82]. Практически идентичный канадским штаммам прототипный штамм A/northern pintail/Washington/40964/2014⁸ принадлежал к HA-подгруппе 2.3.4.4 (вследствие чего подгруппа получила название «Евразийско-Американская») (см. рис. 3) и представлял собой реассортант (<AmN2>) евразийского генотипа <D3> и американских LPAI (см. рис. 4) [83]. Штамм A/gyrfalcon/Washington/41088-6/2014, изолированный от кречета (*Falco rusticolus*), полностью соответствовал <D3> [84], и в декабре 2014 г. именно этот генотип стал причиной серии локальных эпизоотий среди цесарок, цыплят, уток и гусей на частных подворьях в расположенном южнее штате Орегон. В этот же период от чирка-свистунка (*Anas crecca*) в штате Вашингтон был изолирован A/American green-winged teal/Washington/195750/2014 — генотип <AmN1> — реассортант <D3> и местных LPAI [85] (см. рис. 4). При этом указанные эпизоотические штаммы отличались от A/Alberta/01/2014 [K, G, D, 5J, F, 1J, F, 1E], принадлежавшего к подгруппе 2.3.2.1.c и изолированного в Канаде в результате заражения на территории Китая [86]. Таким образом, на территории Северной Америки присутствуют 3 различных генотипа HPAI/H5J: восточноазиатский <D3> и сформировавшиеся с его участием <AmN1> и <AmN2> (см. рис. 4).

Занос HPAI/H5J осенью 2014 г. в Калифорнийский зимовочный ареал происходил вдоль Тихоокеанского миграционного русла диких пластинчатоклювых [20]. Однако уже весной 2015 г. во время весенних миграций птиц по Северо-Американскому континенту вирус обнаруживался вдоль других миграционных путей, в первую очередь Миссисипского [85]. По данным МЭБ, в период с декабря 2014 г. по июнь 2015 г. в США были зарегистрированы 232 эпизоотические вспышки (свыше 50 млн голов), связанные с HPAI/H5J (<D3> и <AmN2>), на территории 15 штатов: от Вашингтона на западе до Индианы и Арканзаса на востоке. Это свидетельствует о

диссеминации вируса в гнездовых ареалах центральной и северной части континента. Имеющиеся данные позволяют заключить, что по крайней мере массовые заносы HPAI/H5J в Центральную и Южную Америку пока отсутствуют. Однако это, несомненно, случится во время ближайших осенних миграций по мере расширения ареала вируса в гнездовых ареалах Северной Америки [20]. Учитывая циркуляцию среди рукокрылых Центральной Америки уникальных вариантов вируса гриппа А [11, 12], следует внимательно отнестись к возможности появления здесь неожиданных реассортантов HPAI.

Поскольку мигранты из Северо-Восточной Азии составляют меньшинство в зимовочных ареалах птиц Северной Америки, там еще отсутствует значительная иммунная прослойка, которая только начала формироваться. Поэтому в 2014—2016 гг. в североамериканском зимовочном ареале не происходило формирование новых HA-подгрупп, как это наблюдалось и наблюдается в зимовочных ареалах на территории Старого Света. Однако в ближайшие годы в процессе увеличения доли иммунных особей следует ожидать появления новых генетических вариантов HPAI/H5J на Американском континенте.

Двадцать лет — это миг для глобальной эволюции вируса, но и его хватило для того, чтобы HPAI/H5J продемонстрировал потенциал своей экологической пластичности. Человечество пока не в силах ограничить этот потенциал, но понимание механизмов его реализации позволяет минимизировать ущерб от эпизоотий и эпидемий в интересах устойчивого развития.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 2, 5, 6, 8, 11, 13, 15, 22—25, 27—31, 33, 35—42, 46, 57, 58, 65, 66, 68—86 см. REFERENCES)

- Львов Д.К., ред. *Медицинская вирусология*. М.: МИА; 2008.
- Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: МИА; 2013.
- Каверин Н.В., Руднева И.А., Тимофеева Т.А., Игнатъева А.В. Антигенная структура гемагглютиниона вируса гриппа А. *Вопросы вирусологии*. 2012; Приложение 1: 148—58.
- Щелканов М.Ю. *Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии (2005—2009 годы)*: Дисс. ... докт. биол. наук. М.; 2010.
- Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Генотипическая структура рода Influenza A virus. *Вестник РАМН*. 2011; (5): 19—23.
- Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга. *Вопросы вирусологии*. 2012; Приложение 1: 159—68.
- Гамбарян А.С., Маринина В.П., Солодарь Т.А., Бовин Н.В., Тузинов А.Б., Пазынина Г.В. и др. Различная рецепторная специфичность вирусов гриппа уток и кур и ее отражение в составе сиалозидов на хозяйских клетках и муцинах. *Вопросы вирусологии*. 2006; 51(4): 24—32.
- Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьев Б.В., Фомина Н.В. *Вирусные болезни животных*. М.: ВНИИТИБП; 1998.
- Львов Д.К., Яшкуллов К.Б., Прилипов А.Г., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., Шляпникова О.В. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецептор-связывающем сайте гемагглютиниона в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со средне-тяжелой формой заболевания. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55(3): 15—8.
- Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г., Богданова В.С., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа A/H1N1 sw1 в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютиниона. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55(4): 4—9.
- Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., Малышев Н.А., Чукалин А.Г., Колобухина Л.В. и др. Корреляция между рецептор-

⁸ В названии штамма A/northern pintail/Washington/40964/2014 (H5N2) фигурирует название американского штата Вашингтон, сопредельного канадскому штату Британская Колумбия.

- ной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009—2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57(1): 14—20.
20. Львов Д.К., Ильичёв В.Д. *Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции*. М.: Наука; 1979.
 21. Львов Д.К. Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А — дикие и домашние птицы — люди; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа А/H5N1. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2006; (3): 96—100.
 26. Липатов А.С., Смирнов Ю.А., Каверин Н.В., Вебстер Р.Г. Эволюция вирусов гриппа птиц H5N1 с 1997 по 2004 год в Южной и Юго-Восточной Азии. *Вопросы вирусологии*. 2005; (4): 11—7.
 32. Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т., Аристова В.А., Львов Д.Н., Ломакина Н.Ф. и др. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979—2002 годы). *Вопросы вирусологии*. 2004; 49(3): 17—24.
 34. Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И., Зенин И.В., Прошина Е.С., Кириллов И.М. и др. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(2): 31—46.
 43. Щелканов М.Ю., Власов Н.А., Киреев Д.Е., Славский А.А., Гребенникова Т.В., Прилипов А.Г. и др. Клинические признаки заболевания у птиц, вызванного высокопатогенными вариантами вируса гриппа А/H5N1, в эпицентре эпизоотии на юге Западной Сибири (июль 2005 года). *Журнал инфекционной патологии*. 2005; 12(3—4): 121—4.
 44. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Гребенникова Т.В., Прилипов А.Г., Непоклонов Е.А. и др. Изоляция штаммов вируса гриппа А/H5N1 от домашних и диких птиц в период эпизоотии в Западной Сибири (июль 2005 года) и их депонирование в Государственную Коллекцию вирусов РФ (08 августа 2005 года). *Вопросы вирусологии*. 2006; 51(1): 11—4.
 45. Онищенко Г.Г., Шестопалов А.М., Терновой В.А., Евсеев В.А., Дурьманов А.Г., Рассадкин Ю.Н. и др. Выявление в Западной Сибири высокопатогенных H5N1-вирусов гриппа, генетически родственных вирусам, циркулирующим в Юго-Восточной Азии в 2003—2005 годы. *Доклады Академии наук*. 2006; 406(2): 278—80.
 47. Львов Д.К., Прилипов А.Г., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Шилов А.А., Гребенникова Т.В. и др. Молекулярно-генетический анализ биологических свойств высокопатогенных штаммов вируса гриппа А/H5N1, изолированных от диких и домашних птиц в период эпизоотии в Западной Сибири (июль 2005 года). *Вопросы вирусологии*. 2006; 51(2): 15—9.
 48. Львов Д.К., Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Дерябин П.Г., Галегов Г.А. Действие *in vitro* противовирусных препаратов на репродукцию высокопатогенных штаммов вируса гриппа А/H5N1, вызвавших эпизоотию среди домашних птиц летом 2005 года. *Вопросы вирусологии*. 2006; 51(2): 20—2.
 49. Федякина И.Т., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Ленёва И.А., Гудова Н.В., Кондратьева Т.В. и др. Изучение чувствительности пандемических штаммов вируса гриппа А H1N1 и высокопатогенных вирусов гриппа птиц А (H5N1) к противовирусным химиопрепаратам. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011; 56(3—4): 3—9.
 50. Львов Д.К., Ковтунов А.И., Яшкулов К.Б., Громашевский В.Л., Джаркенов А.Ф., Щелканов М.Ю. и др. Проблемы безопасности в связи с новыми и вновь возникающими инфекциями. *Вестник РАМН*. 2004; (5): 20—5.
 51. Разумова Ю.В., Щелканов М.Ю., Юрлов А.К., Беклемишев А.Б., Шестопалов А.М., Львов Д.К. Особенности циркуляции вирусов гриппа А в популяциях диких птиц на юге Западной Сибири. *Журнал инфекционной патологии*. 2004; 11(3—4): 91—4.
 52. Разумова Ю.В., Щелканов М.Ю., Дурьманова А.А., Золотых С.И., Терновой В.А., Славский А.А. и др. Молекулярно-генетическое разнообразие вируса гриппа А в популяциях диких птиц на юге Западной Сибири. *Вопросы вирусологии*. 2005; 50(4): 31—5.
 53. Щелканов М.Ю., Громашевский В.Л., Львов Д.К. Роль эколого-вирусологического районирования в прогнозировании влияния климатических изменений на ареалы арбовирусов. *Вестник РАМН*. 2006; (2): 22—5.
 54. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.Н., Киреев Д.Е., Гурьев Е.Л., Аканина Д.С. и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края (2003—2006). *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(5): 37—48.
 55. Яшкулов К.Б., Щелканов М.Ю., Львов С.С., Джамбинов С.Д., Галкина И.В., Федякина И.Т. и др. Изоляция вирусов гриппа А (Orthomyxoviridae, Influenza A virus), Дхори (Orthomyxoviridae, Thogotovirus) и болезни Ньюкасла (Paramyxoviridae, Avulavirus) на острове Малый Жемчужный в северо-западной части акватории Каспийского моря. *Вопросы вирусологии*. 2008; 53(3): 34—8.
 56. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Бурцева Е.И., Галкина И.В., Гребенникова Т.В. и др. Эпизоотия среди лебедь-шипун (Cygnus olor) в нижней дельте Волги (ноябрь 2005 год), вызванная высокопатогенным вирусом гриппа А/H5N1. *Вопросы вирусологии*. 2006; 51(3): 10—6.
 59. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Федякина И.Т., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция высокопатогенных (HPAI) штаммов вируса гриппа А/H5N1 от диких птиц в очаге эпизоотии на озере Убсу-Нур (июнь 2006 год) и их депонирование в Государственную Коллекцию вирусов РФ (03 июля 2006 год). *Вопросы вирусологии*. 2006; 51(6): 14—8.
 60. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Прилипов А.Г., Фролов А.В., Федякина И.Т. и др. Эпизоотия среди диких и домашних птиц, вызванная высокопатогенным вирусом гриппа А/H5N1 генотипа 2.2 (Цинхай—Сибирский) на пути осенних миграций в северо-восточной части бассейна Азовского моря (Краснодарский край). *Вопросы вирусологии*. 2008; 53(2): 14—9.
 61. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Дерябин П.Г., Аканина Д.С., Галкина И.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штамма A/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) из очага эпизоотии высокопатогенного гриппа А среди сельскохозяйственных птиц в Подмосковье (февраль 2007 год). *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(6): 40—7.
 62. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Дерябин П.Г., Федякина И.Т., Галкина И.В. и др. Расшифровка эпизоотической вспышки среди диких и домашних птиц на юге европейской части России в декабре 2007 года. *Вопросы вирусологии*. 2008; 53(4): 18—23.
 63. Щелканов М.Ю., Прилипов А.Г., Львов Д.К., Федякина И.Т., Казарян А.С., Галкина И.В. и др. Динамика вирулентности штаммов высокопатогенного вируса гриппа А H5N1 генотипа 2.2, изолированных на территории России в 2005—2007 годы. *Вопросы вирусологии*. 2009; 54(2): 8—17.
 64. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г., Гребенникова Т.В., Прилипов А.Г., Непоклонов Е.А. и др. *Метод первичной изоляции штаммов вируса гриппа А, штамм virus A/duck/Novosibirsk/56/05 (H5N1) для приготовления диагностических, профилактических и лечебных препаратов, для оценки противовирусной активности различных соединений*. Патент РФ № 2309983; 2005.
 67. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Власов Н.А., Прилипов А.Г., Дерябин П.Г., Федякина И.Т. и др. Первый прорыв нового для России генотипа 2.3.2 высокопатогенного вируса гриппа А/H5N1 на Дальнем Востоке. *Вопросы вирусологии*. 2008; 53(5): 4—8.

REFERENCES

1. Xu X., Subbarao K., Cox N.J., Guo Y. Genetic characterization of the pathogenic influenza A/goose/Guangdong/1/96 (H5N1) virus: similarity of its hemagglutinin gene to those of H5N1 viruses from the 1997 outbreaks in Hong Kong. *Virology*. 1999; 261(1): 15—9.
2. Smith G.J., Donis R.O. WHO/OIE/FAO H5 Evolution Working Group. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A (H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013—2014. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2015; 9(5): 271—6.
3. L'vov D.K., ed. *Medical Virology [Meditsinskaya virusologiya]*. Moscow: MIA; 2008. (in Russian)
4. L'vov D.K., ed. *Handbook of Virology. Viruses and Viral Infections of Humans and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh]*. Moscow: MIA; 2013. (in Russian)
5. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovskiy S.V., Deryabin P.G. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology*. Elsevier Academic Press; 2015.
6. Lvov D.K., Kaverin N.V. Avian influenza in Northern Eurasia. In: Klenk H.D., Matrosovich M., Steh J., eds. *Monographs in Virology. Volume 27: Avian Influenza*. Basel, Switzerland: Karger; 2008: 41—58.
7. Kaverin N.V., Rudneva I.A., Timofeeva T.A., Ignat'eva A.V. Antigenic structure of influenza A virus hemagglutinin. *Voprosy virusologii*. 2012; Suppl. 1: 148—58. (in Russian)
8. Bedford T., Suchard M.A., Lemey P., Dudas G., Gregory V., Hay A.J. et al. Integrating influenza antigenic dynamics with molecular evolution. *Elife*. 2014; 3: e01914.

9. Shchelkanov M.Yu. *Evolution of Highly Pathogenic Avian Influenza A (H5N1) in Ecosystems of Northern Eurasia (2005—2009)*: Diss. Moscow; 2010. (in Russian)
10. Shchelkanov M.Yu., L'vov D.K. Genotypic structure of the genus influenza A virus. *Vestnik RAMN*. 2011; (5): 19—23. (in Russian)
11. Tong S., Zhu X., Li Y., Shi M., Zhang J., Bourgeois M. et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog*. 2013; 9(10): e1003657.
12. Shchelkanov M.Yu., L'vov D.K. New subtype of influenza A virus from bats and new tasks for ecologo-virological monitoring. *Voprosy Virusologii*. 2012; Suppl. 1: 159—68. (in Russian)
13. Lu G., Rowley T., Garten R., Donis R.O. FluGenome: a web tool for genotyping influenza A virus. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35 (Web Server issue): W275—9.
14. Gambarian A.S., Marinina V.P., Solodar' T.A., Bovin N.V., Tuzikov A.B., Pazygina G.V. et al. Different receptor specificity of influenza viruses from ducks and chickens and its reflection in the composition of sialosides on host cells and mucins. *Voprosy Virusologii*. 2006; 51(4): 24—32. (in Russian)
15. Alexander D.J., Parsons G., Manvell R.J. Experimental assessment of the pathogenicity of eight avian influenza A viruses of H5 subtype for chickens, turkeys, ducks and quail. *Avian Pathol*. 1986; 15: 647—62.
16. Syurin V.N., Samuylenko A.Ya., Solov'ev B.V., Fomina N.V. *Viral Diseases of Animals [Virusnye bolezni zhivotnykh]*. Moscow: VNIITIBP; 1998. (in Russian)
17. L'vov D.K., Yashkulov K.B., Prilipov A.G., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu., Shlyapnikova O.V. et al. Detection of amino acid substitutions of asparaginic acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease. *Voprosy virusologii*. 2010; 55(3): 15—8. (in Russian)
18. L'vov D.K., Burtseva E.I., Prilipov A.G., Bogdanova V.S., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V. et al. Possible association of fatal pneumonia with mutations of pandemic influenza A / H1N1 swl virus in the receptor-binding site of HA1 subunit. *Voprosy virusologii*. 2010; 55(4): 4—9. (in Russian)
19. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Bovin N.V., Malyshev N.A., Chuchalin A.G., Kolobukhina L.V. et al. Correlation between the receptor specificities of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 virus strains isolated in 2009—2011 and the structure of the receptor-binding site and the probabilities of fatal primary virus pneumonia. *Voprosy virusologii*. 2012; 57(1): 14—20. (in Russian)
20. L'vov D.K., Il'ichev V.D. *Avian Migrations and the Transmission of Infection Agents [Migratsii ptits i perenos vozбудiteley infektsii]*. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)
21. L'vov D.K. Populational interactions in biological system: influenza virus A — wild and domestic animals — humans; relations and consequences of introduction of high pathogenic influenza virus A / H5N1 on Russian territory. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2006; (3): 96—100. (in Russian)
22. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Vlasov N.A., Fedyakina I.T., Deryabin P.G. et al. Evolution of HPAI H5N1 virus in Natural ecosystems of Northern Eurasia (2005—2008). *Avian Dis*. 2010; 54: 483—95.
23. WHO/OIE/FAO H5N1 Evolution Working Group. Towards a Unified Nomenclature System for the Highly Pathogenic H5N1 Avian Influenza Viruses. 2008. Available at: www.who.int/csr/disease/influenza/en.
24. Guan Y., Shortridge K.F., Krauss S., Webster R.G. Molecular characterization of H9N2 influenza viruses: were they the donors of the «internal» genes of H5N1 viruses in Hong Kong? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96(16): 9363—7.
25. Hoffmann E., Stech J., Leneva I., Krauss S., Scholtissek C., Chin P.S. et al. Characterization of the influenza A virus gene pool in avian species in southern China: was H6N1 a derivative or a precursor of H5N1? *J. Virol*. 2000; 74(14): 6309—15.
26. Lipatov A.S., Smirnov Yu.A., Kaverin N.V., Webster R.G. Evolution of avian influenza viruses H5N1 (1997—2004) in southern and south-eastern Asia. *Voprosy virusologii*. 2005; (4): 11—7. (in Russian)
27. Hatta M., Gao P., Halfmann P., Kawaoka Y. Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science*. 2001; 293(5536): 1840—2.
28. Guan Y., Peiris J.S., Lipatov A.S., Ellis T.M., Dyrting K.C., Krauss S. et al. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002; 99(13): 8950—5.
29. Li K.S., Guan Y., Wang J., Smith G.J., Xu K.M., Duan L. et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature*. 2004; 430(6996): 209—13.
30. Gutierrez R.A., Naughtin M.J., Horm S.V., San S., Buchy P.A. (H5N1) virus evolution in South East Asia. *Viruses*. 2009; 1(3): 335—61.
31. L'vov D.K., Yamnikova S.S., Fedyakina I.T., Lomakina N.F., Lvov D.N., Synitsyn B.V. et al. Evolution of H4, H5 influenza A viruses in natural ecosystems in Northern Eurasia. In: *Options for the Control of Influenza*. Elsevier; 2004: 169—73.
32. L'vov D.K., Yamnikova S.S., Fedyakina I.T., Aristova V.A., L'vov D.N., Lomakina N.F. et al. Ecology and evolution of influenza viruses in Russia (1979—2002). *Voprosy virusologii*. 2004; 49(3): 17—24. (in Russian)
33. Long J.X., Peng D.X., Liu Y.L., Wu Y.T., Liu X.F. Virulence of H5N1 avian influenza virus enhanced by a 15-nucleotide deletion in the viral nonstructural gene. *Virus Genes*. 2008; 36(3): 471—8.
34. Shchelkanov M.Yu., Popov A.F., Simakova A.I., Zenin I.V., Proshina E.S., Kirillov I.M. et al. Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by agent proteins. *Zhurnal infektologii*. 2015; 7(2): 31—46. (in Russian)
35. Matrosovich M., Zhou N.N., Kawaoka Y., Webster R.G. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J. Virol*. 1999; 73: 1146—55.
36. Cheung C.L., Rayner J.M., Smith G.J., Wang P., Naipospos T.S., Zhang J. et al. Distribution of amantadine-resistant H5N1 avian influenza variants in Asia. *J. Infect. Dis*. 2006; 193(12): 1626—9.
37. Hurt A.C., Selleck P., Komadina N., Shaw R., Brown L., Barr I.G. Susceptibility of highly pathogenic A(H5N1) avian influenza viruses to the neuraminidase inhibitors and adamantanes. *Antiviral. Res*. 2007; 73(3): 228—31.
38. Alexander D.J. A review of avian influenza in different bird species. *Vet. Microbiol*. 2000; 74: 3—13.
39. Chen H., Smith G.J.D., Zhang S.Y., Qin K., Wang J., Li K.S. et al. Avian flu: H5N1 virus outbreak in migratory waterfowl. *Nature*. 2005; 436: 191—2.
40. Liu J., Xiao H., Lei F., Zhu Q., Qin K., Zhang X. et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds. *Science*. 2005; 309(5738): 1206.
41. Chen H., Li Y., Li Z., Shi J., Shinya K., Deng G. Properties and dissemination of H5N1 viruses isolated during an influenza outbreak in migratory waterfowl in Western China. *J. Virol*. 2006; 80(12): 5976—83.
42. Shinya K., Hamm S., Hatta M., Ito H., Ito T., Kawaoka Y. PB2 amino acid at position 627 affects replicative efficiency, but not cell tropism, of Hong Kong H5N1 influenza A viruses in mice. *Virology*. 2004; 320: 258—66.
43. Shchelkanov M.Yu., Vlasov N.A., Kireev D.E., Slavskiy A.A., Grebennikova T.V., Prilipov A.G. et al. Clinical symptoms of bird disease provoked by highly pathogenic variants of influenza A / H5N1 virus in the epicenter of epizooty on the south of Western Siberia. *Zhurnal infektionnoy patologii*. 2005; 12(3—4): 121—4. (in Russian)
44. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Grebennikova T.V., Prilipov A.G., Nepoklonov E.A. et al. Isolation of influenza A/H5N1 virus strains from poultry and wild birds during epizootic outbreak in Western Siberia (July 2005) and their incorporation in Russian State Collection of viruses (August 08, 2005). *Voprosy virusologii*. 2006; 51(1): 11—4. (in Russian)
45. Onishchenko G.G., Shestopalov A.M., Ternovoy V.A., Evseenko V.A., Durymanov A.G., Rassadkin Yu.N. et al. Highly pathogenic influenza virus H5N1 found in western Siberia is genetically related to viruses that circulated in Southeast Asia in 2003—2005. *Doklady Akademii nauk*. 2006; 406(2): 278—80. (in Russian)
46. Shestopalov A.M., Durimanov A.G., Evseenko V.A., Ternovoi V.A., Rassadkin Y.N., Razumova Y.V. et al. H5N1 influenza virus, domestic birds, Western Siberia, Russia. *Emerg. Infect. Dis*. 2006; 12(7): 1167—9.
47. L'vov D.K., Prilipov A.G., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Shilov A.A., Grebennikova T.V. et al. Molecular genetic analysis of the biological properties of highly pathogenic influenza A / H5N1 virus strains isolated from wild birds and poultry during epizooty in Western Siberia (July 2005). *Voprosy virusologii*. 2006; 51(2): 15—9. (in Russian)
48. L'vov D.K., Fedyakina I.T., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Galegov G.A. In vitro effects of antiviral drugs on the reproduction of highly pathogenic influenza A / H5N1 virus strains that induced epizooty among poultry in the summer of 2005. *Voprosy virusologii*. 2006; 51(2): 20—2. (in Russian)

49. Fedyakina I.T., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Leneva I.A., Gudova N.V., Kondrat'eva T.V. et al. Susceptibility of pandemic influenza A 2009 H1N1 and highly pathogenic avian influenza virus A H5N1 to antiinfluenza agents in cell culture. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2011; 56(3—4): 3—9. (in Russian)
50. L'vov D.K., Kovtunov A.I., Yashkulov K.B., Gromashevskiy V.L., Dzharkeov A.F., Shchelkanov M.Yu. et al. Safety issues in new and emerging infections. *Vestnik RAMN*. 2004; (5): 20—5. (in Russian)
51. Razumova Yu.V., Shchelkanov M.Yu., Yurlov A.K., Beklemishev A.B., Shestopalov A.M., L'vov D.K. Peculiarities of Influenza A virus circulation among wild birds populations in the south of Western Siberia. *Zhurnal infektsionnoy patologii*. 2004; 11(3—4): 91—4. (in Russian)
52. Razumova Yu.V., Shchelkanov M.Yu., Durymanova A.A., Zolotykh S.I., Ternovoy V.A., Slavskiy A.A. et al. Genetic variety of influenza A virus in the populations of wild birds in the south of Western Siberia. *Voprosy virusologii*. 2005; 50(4): 31—5. (in Russian)
53. Shchelkanov M.Yu., Gromashevskiy V.L., L'vov D.K. The role of ecologo-virological zoning in prediction of the influence of climatic changes on arbovirus habitats. *Vestnik RAMN*. 2006; (2): 22—5. (in Russian)
54. Shchelkanov M.Yu., Anan'ev V.Yu., L'vov D.N., Kireev D.E., Gur'ev E.L., Akanina D.S. et al. Complex environmental and virological monitoring in the Primorje Territory in 2003—2006. *Voprosy virusologii*. 2007; 52(5): 37—48. (in Russian)
55. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Burtseva E.I., Galkina I.V., Grebennikova T.V. et al. Isolation of influenza virus A (Orthomyxoviridae, Influenza A virus), Dhori virus (Orthomyxoviridae, Thogotovirus), and Newcastle's disease virus (Paromyxoviridae, Avulavirus) on the Malyy Zhemchuzhnyi Island in the north-western area of the Caspian Sea. *Voprosy virusologii*. 2006; 51(3): 10—6. (in Russian)
56. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Burtseva E.I., Galkina I.V., Grebennikova T.V. et al. Highly pathogenic influenza A / H5N1 virus-caused epizooty among mute swans (*Cygnus olor*) in the low estuary of the Volga River (November 2005). *Voprosy virusologii*. 2006; 51(3): 10—6. (in Russian)
57. Lipatov A.S., Evseenko V.A., Yen H.L., Zaykovskaya A.V., Durimanov A.G., Zolotykh S.I. et al. Influenza (H5N1) viruses in poultry, Russian Federation, 2005—2006. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(4): 539—46.
58. Scotch M., Mei C., Makonnen Y.J., Pinto J., Ali A., Vegso S. et al. Phylogeography of influenza A H5N1 clade 2.2.1.1 in Egypt. *BMC Genomics*. 2013; 14: 871.
59. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Fedyakina I.T., Burtseva E.I., Prilipov A.G. et al. Isolation of highly pathogenic avian influenza (HPAI) A/H5N1 strains from wild birds in the epizootic outbreak on the Ubsu-Nur Lake (June 2006) and their incorporation to the Russian Federation State Collection of viruses (July 3, 2006). *Voprosy virusologii*. 2006; 51(6): 14—8. (in Russian)
60. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Prilipov A.G., Frolov A.V., Fedyakina I.T. et al. Epizooty caused by high-virulent influenza virus A/H5N1 of genotype 2.2 (Qinghai-Siberian) among wild and domestic birds on the paths of fall migrations to the north-western part of the Azov Sea basin (Krasnodar Territory). *Voprosy virusologii*. 2008; 53(2): 14—9. (in Russian)
61. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Akanina D.S., Galkina I.V. et al. Molecular genetic characteristics of the strain A/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) strain from a epizootic focus of highly pathogenic influenza A among agricultural birds in the near-Moscow region (February 2007). *Voprosy virusologii*. 2007; 52(6): 40—7. (in Russian)
62. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Fedyakina I.T., Galkina I.V. et al. Interpretation of the epizootic outbreak among wild and domestic birds in the south of the European part of Russia in December 2007. *Voprosy virusologii*. 2008; 53(4): 18—23. (in Russian)
63. Shchelkanov M.Yu., Prilipov A.G., L'vov D.K., Fedyakina I.T., Kazaryan A.S., Galkina I.V. et al. Dynamics in virulence of highly pathogenic influenza A virus A/H5N1 genotype 2.2 strains isolated in Russia in 2005-2007. *Voprosy virusologii*. 2009; 54(2): 8—17. (in Russian)
64. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Grebennikova T.V., Prilipov A.G., Nepoklonov E.A., et al. *Method for Primary Isolation of Influenza A Virus Strains, Strain A/duck/Novosibirsk/56/05 (H5N1) for the Development of Diagnostic, Prophylaxis and Treatment Preparations, for the Evaluation of the Activity of Different Antivirals*. Patent RF № 2309983; 2005. (in Russian)
65. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Deryabin P.G., Prilipov A.G., Grebennikova T.V., Vlasov N.A. et al. High pathogenic avian flu (HPAI) H5N1: causes and consequences virus penetration into Northern Eurasia. In: *Proceedings of VI International Conference. Options for the Control of Influenza (Toronto, Canada; June, 17—23, 2007)*. Toronto; 2007: 31.
66. Lee Y.J., Choi Y.K., Kim Y.J., Song M.S., Jeong O.M., Lee E.K. et al. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in domestic poultry and relationship with migratory birds, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(3): 487—90.
67. L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu., Vlasov N.A., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Fedyakina I.T. et al. The first break-through of the genotype 2.3.2 of highly virulence influenza A / H5N1 virus, which is new for Russia, in the Far East. *Voprosy virusologii*. 2008; 53(5): 4—8. (in Russian)
68. Uchida Y., Mase M., Yoneda K., Kimura A., Obara T., Kumagai S. et al. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) isolated from whooper swans, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(9): 1427—9.
69. Tang Y., Wu P., Peng D., Wang X., Wan H., Zhang P. et al. Characterization of duck H5N1 influenza viruses with differing pathogenicity in mallard (*Anas platyrhynchos*) ducks. *Avian Pathol.* 2009; 38(6): 457—67.
70. Zhao G., Gu X., Lu X., Pan J., Duan Z., Zhao K. et al. Novel reassortant highly pathogenic H5N2 avian influenza viruses in poultry in China. *PLoS One*. 2012; 7(9): e46183.
71. Zhao K., Gu M., Zhong L., Duan Z., Zhang Y., Zhu Y. et al. Characterization of three H5N5 and one H5N8 highly pathogenic avian influenza viruses in China. *Vet. Microbiol.* 2013; 163: 351—7.
72. Wu H., Peng X., Xu L., Jin C., Cheng L., Lu X. et al. Novel reassortant influenza A (H5N8) viruses in domestic ducks, Eastern China. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(8): 1315—8.
73. Claes F., Morzaria S.P., Donis R.O. Emergence and dissemination of clade 2.3.4.4 H5Nx influenza viruses—how is the Asian HPAI H5 lineage maintained. *Curr. Opin. Virol.* 2016; 16: 158—63.
74. Lee Y.J., Kang H.M., Lee E.K., Song B.M., Jeong J., Kwon Y.K. et al. Novel reassortant influenza A (H5N8) viruses, South Korea, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(6): 1087—9.
75. Kang H.M., Lee E.K., Song B.M., Jeong J., Choi J.G., Jeong J. et al. Novel reassortant influenza A (H5N8) viruses among inoculated domestic and wild ducks, South Korea, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 21(2): 298—304.
76. Marchenko V.Y., Susloparov I.M., Kolosova N.P., Goncharova N.I., Shipovalov A.V., Durymanov A.G. et al. Influenza A (H5N8) virus isolation in Russia, 2014. *Arch. Virol.* 2015; 160(11): 2857—60.
77. Adlhoeh C., Gossner C., Koch G., Brown I., Bouwstra R., Verdonck F. et al. Comparing introduction to Europe of highly pathogenic avian influenza viruses A (H5N8) in 2014 and A (H5N1) in 2005. *Euro Surveill.* 2014; 19(50): 20996.
78. Avian influenza outbreak in Yorkshire: strain identified as H5N8. *Vet. Rec.* 2014; 175(20): 495—6.
79. Bouwstra R.J., Koch G., Heutink R., Harders F., van der Spek A., Elbers A.R. et al. Phylogenetic analysis of highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus outbreak strains provides evidence for four separate introductions and one between-poultry farm transmission in the Netherlands, November 2014. *Euro Surveill.* 2015; 20 (26): pii 21174.
80. Winker K., McCracken K.G., Gibson D.D., Pruett C.L., Meier R.M., Huettmann F. et al. Movements of birds and avian influenza from Asia into Alaska. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(4): 547—52.
81. Pasick J., Berhane Y., Joseph T., Bowes V., Hisanaga T., Handel K. et al. Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Sci. Rep.* 2015; 5: 9484.
82. Ip H.S., Torchetti M.K., Crespo R., Kohrs P., DeBruyn P., Mansfield K.G. et al. Novel Eurasian highly pathogenic avian influenza A H5 viruses in wild birds, Washington, USA, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(5): 886—90.
83. Torchetti M.K., Killian M.L., Dusek R.J., Pedersen J.C., Hines V., Bodenstein B. et al. Novel H5 clade 2.3.4.4 reassortant (H5N1) virus from a green-winged teal in Washington, USA. *Genome Announc.* 2015; 3(2): pii e00195-15.
84. Lee D.H., Torchetti M.K., Winker K., Ip H.S., Song C.S., Swayne D.E. Intercontinental spread of Asian-origin H5N8 to North America through Beringia by migratory birds. *J. Virol.* 2015; 89(12): 6521—4.
85. Clement T., Kutish G.F., Nezworski J., Scaria J., Nelson E., Christopher-Hennings J. et al. Complete genome sequence of a highly pathogenic avian influenza virus (H5N2) associated with an outbreak in commercial chickens, Iowa, USA, 2015. *Genome Announc.* 2015; 3(3): e00613-5.
86. Pabbaraju K., Tellier R., Wong S., Li Y., Bastien N., Tang J.W. et al. Full-genome analysis of avian influenza A (H5N1) virus from a human, North America, 2013. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(5): 887—91.

Поступила 10.05.16

Принята в печать 24.05.16