

Д. К. Львов¹, Е. И. Бурцева¹, А. Г. Прилипов¹, В. С. Богданова¹, М. Ю. Щелканов¹, Н. В. Бовин², Е. И. Самохвалов¹, И. Т. Федякина¹, П. Г. Дерябин¹, Л. В. Колобухина¹, Ю. А. Штыря², Е. С. Шевченко¹, Н. А. Мальшев³, Л. Н. Меркулова¹, М. В. Базарова³, А. И. Маслов⁴, Н. М. Ищенко⁴, Е. А. Исхакова⁴, С. В. Альховский¹, Т. В. Гребенникова¹, Г. К. Садыкова¹, Д. Н. Львов¹, М. М. Журавлева¹, С. С. Ямникова¹, О. В. Шляпникова¹, А. Б. Поглазов¹, С. В. Трушакова¹, В. В. Лаврищева¹, В. А. Аристова¹, Е. С. Прошина¹, Н. Н. Верещагин⁵, А. Г. Кузьмичев⁶, К. Б. Яшкуллов⁷, С. Д. Джамбинов⁸, Б. Ц. Бушкиева⁸, С. М. Елисеева⁹, С. И. Быстраков¹⁰, И. А. Соколова¹¹, Н. И. Джапаридзе¹², Ю. А. Леденев¹³, А. П. Росоловский¹⁴, Р. В. Гареев¹⁵, В. В. Болдырева¹⁶, В. Ю. Ананьев¹⁷, Н. И. Баранов¹⁷, В. Н. Гореликов¹⁷, Ю. А. Гарбуз¹⁸, В. И. Резник¹⁸, Л. И. Иванов¹⁹, Н. Н. Здановская¹⁹, Н. М. Сергеева²⁰, И. А. Подолько²¹, О. В. Еловский²¹, М. А. Громова²¹, Е. Е. Калаева²¹, С. Н. Григорьев²², Ю. В. Еремеева²², М. В. Довгаль²², И. Ю. Феделеш²³, Е. А. Сахарова²³, В. И. Буртник²⁴, Л. Н. Авдошина²⁴, Н. П. Шапиро²⁴, Д. В. Маслов²⁵, В. А. Янович²⁶, В. А. Отт²⁷, Г. Б. Лебедев²⁸

Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А/Н1N1 sw1 в рецепторсвязывающем сайте субъединицы NA1 гемагглютинина

¹НИИ вирусологии Д. И. Ивановского РАМН; ²Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва; ³Инфекционная клиническая больница № 1 Москвы; ⁴Чукотская окружная больница, Анадырь; ⁵ФГУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области", Оренбург; ⁶Клиническая больница № 86 ФМБА, Москва; ⁷Управление Роспотребнадзора по Республике Калмыкия; ⁸ФГУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия, Элиста; ⁹ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Тверской области, Тверь; ¹⁰ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Марий Эл, Йошкар-Ола; ¹¹ФГУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Ярославской области", Ярославль; ¹²ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии во Владимирской области, Владимир; ¹³ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Брянской области, Брянск; ¹⁴ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Новгородской области, Великий Новгород; ¹⁵ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Удмуртия, Ижевск; ¹⁶ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Тульской области, Тула; ¹⁷ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток; ¹⁸ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае; ¹⁹ФГУЗ Хабаровская противочумная станция, Хабаровск; ²⁰Управление Роспотребнадзора по Республике Чувашия, Чебоксары; ²¹ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Сахалинской области, Южно-Сахалинск; ²²ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Магаданской области, Магадан; ²³ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Чукотском автономном округе, Анадырь; ²⁴ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Еврейской АО, Биробиджан; ²⁵Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, Владивосток; ²⁶Управление Роспотребнадзора по Еврейской АО; ²⁷Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю, Хабаровск; ²⁸Управление Роспотребнадзора по Чукотскому автономному округу, Анадырь

Контактная информация:

Львов Дмитрий Константинович, акад. РАМН. E-mail: dk_lvov@mail.ru.

Представлены результаты секвенирования 150 положительных в полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени

образцов, в том числе 47 секционных материалов от пациентов (из них 10 — беременные женщины), скончавшихся от летальной пневмонии в основном в ноябре—декабре 2009 г. без прижизненного этиологического диагноза, а следовательно, — без ранней этиотропной терапии. В 70% первичных материалов от умерших больных выявлено наличие мутантов пандемического гриппа A/H1N1 virus (v) в легочной ткани умерших пациентов с заменами D222G (15%), D222N (15%), D222E (2%) и смеси мутантов (38%). В носоглоточных смывах от 3 умерших больных с Чукотки обнаружены только консенсусные (немутантные) D222, в трахее — смесь консенсусных и мутантных, а в легких — смесь мутантных вариантов вируса. Предварительные данные изучения взаимодействия гемагглютинина двух штаммов с мутациями D222G и D222N с 9 олигосахаридами, имитирующими варианты клеточных рецепторов вируса гриппа А, свидетельствуют о двойной рецепторной специфичности к $\alpha 2'-3'$ - и $\alpha 2'-6'$ -сиалозидам с преобладанием $\alpha 2'-3'$ -специфичности. Дальнейшее распространение мутантов, приобретших высокую вирулентность и сохранивших способность к респираторному пути заражения людей, может привести к ситуации, подобной пандемии 1918—1919 гг. Другой сценарий эволюции вируса — сохранение рецепторной специфичности к $\alpha 2'-3'$ -сиалозидам и высокой вирулентностью с потерей $\alpha 2'-6'$ -специфичности и способности к аэрозольной передаче с затуханием пандемии.

групп, H1N1 v, пандемия, гемагглютинин, HA1, рецепторсвязывающий сайт, сиализированные олигосахариды, аффинность, рецепторная специфичность, мутации

A possible association of fatal pneumonia with mutations of pandemic influenza A/H1N1 sw1 virus in the receptor-binding site of the HA1 subunit

D. K. Lvov¹, E. I. Burtseva¹, A. G. Prilipov¹, V. S. Bogdanova¹, M. Yu. Shchelkanov¹, N. V. Bovin², E. I. Samokhvalov¹, I. T. Fedyakina¹, P. G. Deryabin¹, L. V. Kolobukhina¹, Yu. A. Shtyrya², E. S. Shevchenko¹, N. A. Malyshev³, L. N. Merkulova¹, M. V. Bazarova³, A. I. Maslov⁴, N. M. Ishchenko⁴, E. A. Iskhakova⁴, S. V. Alkhovskiy¹, T. V. Grebennikova¹, G. K. Sadykova¹, D. N. Lvov¹, M. M. Zhuravleva¹, S. S. Yamnikova¹, O. V. Shlyapnikova¹, A. B. Poglazov¹, S. V. Trushakova¹, V. V. Lavrishcheva¹, V. A. Aristova¹, E. S. Proshina¹, N. N. Vereshchagin⁵, A. G. Kuzmichev⁶, K. B. Yashkulov⁷, S. D. Dzhambinov⁸, B. Ts. Bushkiyeva⁸, S. M. Eliseyeva⁹, S. I. Bystrakov¹⁰, I. A. Sokolova¹¹, N. I. Dzhaparidze¹², Yu. A. Ledenev¹³, A. P. Rosolovsky¹⁴, R. V. Gareyev¹⁵, V. V. Boldyreva¹⁶, V. Yu. Ananyev¹⁷, N. I. Baranov¹⁷, V. N. Gorelikov¹⁷, Yu. A. Garbuz¹⁸, V. Ya. Reznik¹⁸, L. I. Ivanov¹⁹, N. I. Zdanovskaya¹⁹, N. M. Sergeeva²⁰, I. A. Podolyanko²¹, O. V. Elovsky²¹, M. A. Gromova²¹, E. E. Kalayeva²¹, S. N. Grigoryev²², Yu. V. Eremeyeva²², M. A. Dovgal²², I. Yu. Fedelezh²³, E. A. Sakharova, V. I. Burtnik²⁴, L. N. Avdoshina²⁴, N. P. Shapiro²⁴, D. V. Maslov²⁵, V. A. Yanovich²⁶, V. A. Ott²⁷, G. B. Lebedev²⁸

¹D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences;

²M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Biorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences; ³Clinical Infectious Diseases Hospital One, Moscow; ⁴Chukotka District Hospital, Anadyr; ⁵Center for Hygiene and Epidemiology in the Orenburg Region, Orenburg; ⁶Clinical Hospital Eighty-Six Hospital, Federal Biomedical Agency, Moscow; ⁷Board of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in the Republic of Kalmykia, Elista; ⁸Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Kalmykia, Elista; ⁹Center for Hygiene and

Epidemiology in the Tver Region, Tver; ¹⁰Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Mari El, Yoshkar-Ola; ¹¹Center for Hygiene and Epidemiology in the Yaroslavl Region, Yaroslav; ¹²Center for Hygiene and Epidemiology in the Vladimir Region, Vladimir; ¹³Center for Hygiene and Epidemiology in the Bryansk Region, Bryansk; ¹⁴Center for Hygiene and Epidemiology in the Novgorod Region, Great Novgorod; ¹⁵Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Udmurtia, Izhevsk; ¹⁶Center for Hygiene and Epidemiology in the Tula Region, Tula; ¹⁷Center for Hygiene and Epidemiology in the Primorye Territory, Vladivostok; ¹⁸Center for Hygiene and Epidemiology in the Khabarovsk Territory; ¹⁹Khabarovsk Antiplague Station, Khabarovsk; ²⁰Board of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in the Republic of Chuvashia, Cheboksary; ²¹Center for Hygiene and Epidemiology in the Sakhalin Region, Yuzhno-Sakhalinsk; ²²Center for Hygiene and Epidemiology in the Magadan Region, Magadan; ²³Center for Hygiene and Epidemiology in the Chukotka Autonomous Okrug, Anadyr; ²⁴Center for Hygiene and Epidemiology in the Jewish Autonomous Region, Birobidzhan; ²⁵Board of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in the Primorye Territory, Vladivostok; ²⁶Board of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in the Jewish Autonomous Region, Birobidzhan; ²⁷Board of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in the Khabarovsk Territory, Khabarovsk; ²⁸Board of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in the Chukotka Autonomous Okrug, Anadyr

The paper gives the results of sequence analysis of 150 positive samples in real-time RT-PCR, including 47 autopsy materials from patients (including 10 pregnant women), who died from fatal pneumonia mainly in November-December 2009, in whom the lifetime etiological diagnosis had not been made and hence no early etiotropic therapy performed. 70% of the primary materials from the deceased patients were found to have pandemic influenza A(H1N1) v mutants in the lung tissue with D222G (15%), D222N (15%), D222E (2%) substitutions, as well as a mixture of mutants (38%). Nasopharyngeal lavages from 3 Chukotka deceased patients exhibited only consensus (nonmutant) D222 virus variants; there was a mixture of consensus and mutant virus variants in the trachea and a mixture of mutant ones in the lung. Preliminary data from the study of the interaction of the hemagglutinin of two strains having D222G and D222N mutations with 9 oligosaccharides imitating the variants of cell receptors for influenza A virus suggest that there is a double receptor specificity for $\alpha 2'-3'$ and $\alpha 2'-6'$ -sialosides with a preponderance of $\alpha 2'-3'$ -specificity. Further spread of the mutants that have acquired a high virulence and preserved their capacity for the respiratory route of human infection may lead to the situation similar to that seen in the 1918-1919 pandemic. Another scenario for evolution of the virus is to preserve its receptor specificity for $\alpha 2'-3'$ -sialosides and high virulence with losses of $\alpha 2'-6'$ specificity and capacity for aerosol transmission, by damping the pandemic.

influenza A(H1N1) v, pandemic, HA1, receptor-binding site, sialylated oligosaccharides, affinity, receptor specificity, mutations

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Д. К., Бурцева Е. И., Прилипов А. Г. и др. Изоляция 24.05.09 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ 2452 от 24.05.09) первого штамма А/ИВ- Moscow/01/2009 (H1N1)swl, подобного свиному вирусу А(H1N1) от первого выявленного 21.05.09 больного в Москве // *Вопр. вирусол.* — 2009. — № 5. — С. 10—14.

2. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Метод. рекомендации (утверждены ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 апреля 2006 г. № 0100/4430-06-34) / Соминина А. А., Бурцева Е. И., Лобова Т. Г. и др. — М., 2006.
3. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/ H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение: Метод. рекомендации / Львов Д. К., Малышев Н. А., Колобухина Л. В. и др. — М., 2009.
4. *Львов Д. К., Слепушкин А. Н., Бурцева Е. И.* и др. Роль Центра экологии и эпидемиологии гриппа при ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН в системе эпиднадзора за циркуляцией вирусов гриппа в России // Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции): фундаментальные и прикладные аспекты изучения. Бюллетень проблемной комиссии по гриппу РАМН / Под ред. В. И. Покровского и др. — СПб., 2008. — С. 23—29.
5. *Львов Д. К., Яшуков К. Б., Прилипов А. Г.* и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинаина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания // *Вопр. вирусол.* — 2010. — № 3. — С.
6. *Медицинская вирусология: Руководство* / Под ред. Д. К. Львова. — М., 2008.
7. *Dawood F. S., Jain S., Finelli L.* et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 2605—2615.
8. *Fraser C., Donnelly C. A., Cauchemez S.* et al. Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings // *Science.* — 2009. — Vol. 324. — P. 1557—1561.
9. *Gambaryan F., Yamnikova S., Lvov D.* et al. Receptor specificity of influenza viruses from birds and mammalians: new data in involvement of the inner fragments of the carboxylate chain // *Virology.* — 2005. — Vol. 334. — P. 276—283.
10. *Ito T., Couceiro J. N., Kelm S.* et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential // *J. Virol.* — 1998. — Vol. 72, N 9. — P. 7367—7373.
11. *Kilander A., Rykkvin R., Dudman S. G., Hungnes O.* Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009—2010 // *Euro Surveill.* — 2010. — Vol. 15, N 9.
12. *Lvov D. K.* Molecular ecology of emerging and reemerging viruses in Northern Eurasia: global consequences // *Materials of international conference "Emerging influenza viruses (H5N1, H1N1)" (15—16 February, 2010, Marburg, Germany).* — Marburg, 2010. — P. 23.
13. *Lvov D. K., Kolobukhina L. V., Shchelkanov M. Yu.* et al. Peculiarities of pandemic influenza A/H1N1 v spreading in the Pacific region of Russia and local experience of patients treatment // *Materials of international conference "Emerging influenza viruses (H5N1, H1N1)" (15—16 February, 2010, Marburg, Germany).* — Marburg, 2010. — P. 24.
14. *Matrosovich M. N., Mochalova L. V., Marinina V. P.* et al. Synthetic polymeric sialoside inhibitors of influenza virus receptor-binding activity // *FEBS Lett.* — 1990. — Vol. 272. — P. 209—212.
15. *Neumann G., Noda T., Kawaoka Y.* Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus // *Nature.* — 2009. — Vol. 459. — P. 931—939.
16. *Qi L., Kash J. C., Dugan V. G.* et al. Role of sialic acid binding specificity of the 1918 influenza virus hemagglutinin protein in virulence and pathogenesis sor mice // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, N 8. — P. 3754—3761.
17. *Reid A. H., Fanning T. G., Janczewski T. A.* et al. Novel origin of the 1918 pandemic influenza virus nucleoprotein gene // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, N 22. — P. 12462—12470.
18. *Rogers G. N., Daniels R. S., Skehel J. J.* et al. 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 // *J. Biol. Chem.* — 1985. — Vol. 260, N 12. — P. 7362—7367.

19. WHO. Preliminary review of D222G amino acid substitution in haemagglutinin of pandemic influenza A(H1N1) 2009 viruses // WHO Report. — 28 December 2009. — http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_d222g/en/index.html.

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 578.832.1:578.53].083.2(470+571) «2006—2009»

Н. И. Коновалова, М. Ю. Еропкин, Т. М. Гудкова, В. А. Григорьева, Д. М. Даниленко, А. В. Иванова, Т. С. Смирнова, Т. Г. Лобова, С. М. Щеканова

Этиологическая характеристика эпидемий гриппа 2006—2009 гг. в Российской Федерации
(по данным НИИ гриппа СЗО РАМН)

НИИ гриппа СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Еропкин Михаил Юрьевич, д-р биол. наук, зав. лаб. E-mail: eropkin@influenza.spb.ru.

На основе антигенного анализа 1774 вирусов гриппа, выделенных в НИИ гриппа СЗО РАМН и присланных из опорных баз (региональных центров Роспотребнадзора, сотрудничающих с НИИ гриппа) исследованы основные закономерности эволюции гриппа А и В в Российской Федерации в течение 3 эпидемических сезонов (2006—2009 гг.). Хотя тенденции смены характерных штаммов в целом совпадают с мировыми закономерностями, выявлены некоторые особенности антигенного дрейфа вирусов гриппа в Российской Федерации, а также региональные различия. Приведены также данные по некоторым биологическим свойствам и антигенному анализу первых изолятов пандемического гриппа А(H1N1)v, выделенных в НИИ гриппа от пациентов в Санкт-Петербурге в июле—августе 2009 г.

вирусы гриппа А и В, пандемический вирус А(H1N1)v, антигенный анализ, антигенный дрейф

Etiological characteristics of the influenza epidemics of 2006-2009 in the Russian Federation (according to the data of the Research Institute of Influenza, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences)

N. I. Konovalova, M. Yu. Erokin, T. M. Gudova, V. A. Grigorieva, D. M. Danilenko, A. V. Ivanova, T. S. Smirnova, T. G. Lobova, S. M. Shchekanova

Research Institute of Influenza, North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Saint Petersburg

The basic trends in the evolution of influenza A and B in the Russian Federation during the epidemic seasons of 2006-2009 were studied on the basis of an antigenic analysis of 1774 influenza isolated at the Research Institute of Influenza (RII), North-Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences, and sent from resting bases (the regional