

Львов Д.К.

**Рождение и развитие вирусологии –
история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций**

ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерства здравоохранения РФ

Посвящается 120-летию открытия Д.И. Ивановским вируса табачной мозаики (1892 г.).

«Будет справедливо признать Ивановского отцом новой науки – вирусологии, причём его право на славу растёт с годами, и его отношение к вирусам должно рассматриваться в том же свете, как мы смотрим на отношение Пастера и Коха к бактериям»

Нобелевский лауреат Венделл Стенли

Приведены данные: 1. о роли Д.И. Ивановского в «рождении» вирусологии; 2. истории первого описания вирусных болезней растений, животных и человека; 3. результаты собственных исследований по изучению emerging-reemerging вирусных инфекций и их возбудителей на территории Советского Союза – Российской Федерации.

Ключевые слова: *вирусы, вирусология, экология, эволюция, новые и возвращающиеся инфекции.*

Lvov D.K.

**Birth and development of Virology –
the history of emerging-reemerging viral infection investigation**

D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Russian Ministry of public health

Data are presented on: 1. the role of D.I. Ivanovsky in the “birth” of virology; 2. the history of the first description of virus diseases of plants, animals, and humans; 3. the results of own investigations of emerging-reemerging virus infections and their etiological agents on the territory of Soviet Union – Russian Federation.

Key words: *viruses, virology, ecology, evolution, emerging-reemerging infections.*

Контактная информация:

Львов Дмитрий Константинович, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН; e-mail: dk_lvov@mail.ru

Рождение вирусологии было связано с изучением нового заболевания растений табака и произошло ни в один день, и ни в один год. Период зарождения этой биологической науки продолжался последние два десятилетия 19-го века, и в этом выдающаяся роль принадлежит вирусу табачной мозаики и, по крайней мере, трём учёным: германскому химику Адольфу Майеру (рис. 1) [34], который назвал болезнь табака табачной мозаикой и установил его инфекционную природу, голландскому микробиологу Мартинусу Бейеринку (рис. 2) [20, 21], который впервые использовал термин «вирус», и русскому ботанику Дмитрию Иосифовичу Ивановскому (рис. 3). Ему было 28 лет, когда он 120 лет назад опубликовал статью, где привёл доказательства возможности возбудителя проходить через бактериальные фильтры, сохраняя способность вызывать инфекцию здоровых растений [3, 4, 26]. Пятьдесят лет спустя нобелевский лауреат Венделл Стенли писал, что будет справедливым признать Ивановского отцом новой науки - вирусологии, причём его право на славу растёт с годами и его отношение к вирусам должно рассматриваться в том же свете, как мы смотрим на отношение Пастера и Коха к бактериям [38].

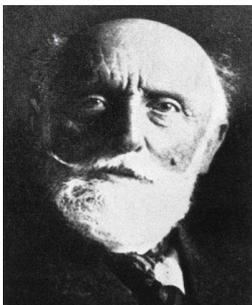


Рисунок 1.
Адольф Майер
(Adolf Mayer)
(1843–1942)



Рисунок 2.
Мартин Бейеринк
(Martinus Beijerinck)
(1851–1931)



Рисунок 3.
Дмитрий Иосифович
Ивановский
(1864–1920)



Рисунок 4.
Фредерик Лёффлер
(Friedrich Loeffler)
(1852–1915)



Рисунок 5.
Вальтер Рид
(Walter Reed)
(1851–1902)

Становление вирусологии как науки завершилось в последней декаде XIX века выявлением этиологии инфекций растений – табачной мозаики – Дмитрием Ивановским, животных – ящура – немецким ветеринаром Фредериком Лёффлером (рис. 4) [29], людей – жёлтая лихорадка – американским военным врачом Вальтером Ридом (рис. 5) [37]. На этом этапе все эти инфекции следует отнести к так называемым новым “emerging” инфекциям. Особенно важно изучение эволюции вирусов, которую следует рассматривать как историю экологии вида.

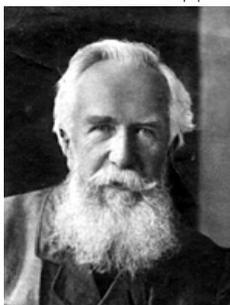


Рисунок 6.
Эрнст Геккель
(Ernst Haeckel)
(1834–1919)

В настоящее время, вирусология, наряду с иммунологией, является наиболее бурно развивающейся наукой на стыке биологии и медицины. В одной статье невозможно перечислить основные достижения мировой и отечественной вирусологии 1. в расшифровке основных законов развития организмов, представляющих все царства биосферы: Архей, Бактерий, Водорослей, Простейших, Грибов, Растений и Беспозвоночных, включая человека; 2. в борьбе с вирусными болезнями человека и животных [1, 2, 15–18, 22, 24, 25, 30]. Остановимся лишь на некоторых собственных исследованиях, посвящённых, главным образом, изучению emerging-geemerging вирусных инфекций и их возбудителей на территории Советского Союза – Российской Федерации.

Экология по формулировке её создателя Эрнста Геккеля (рис. 6) – наука, изучающая взаимодействие на популяционном уровне биологических видов между собой и средой обитания. Характер этих взаимодействий и их последствия кодируются единым защищённым генофондом популяций. В случае вирусов мы с вами и являемся их средой обитания. Результаты взаимодействия, порой трагические, определяются быстро протекающей эволюцией возбудителей.

Особую угрозу национальной и глобальной безопасности представляют новые и вновь возвращающиеся (emerging-reemerging) инфекции, возникающие в результате природных катаклизмов или криминальных действий. Многие считают, что они непредсказуемы и способны вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации, борьба с которыми на этапе их возникновения трудна или невозможна. Эти ситуации возникают в мире всё чаще и становятся всё более грозными. Вирусы поражают всё живущее на Земле – представителей царств вирусов (виофаги), архей, бактерий, морских водорослей, растений, простейших, беспозвоночных, позвоночных [1]. Мы ничтожно мало знаем об огромном потенциале патогенности этих возбудителей. Они ждут своего часа. Я их называю дремлющим вулканом. Этот постулат остаётся неизменным на протяжении последних 10 тыс. лет с периода становления человеческого общества. За это время практически все известные инфекционные болезни людей были интродуцированы из популяций домашних и диких животных. Процесс продолжается и в наше время [1, 6]. Появление ряда вирусов на неэндемичных ранее территориях вызывает тяжелейшие последствия, как это, например, случилось с вирусом африканской чумы свиней, прорвавшимся на территорию России из Грузии через Кавказский хребет [5].



Рисунок 7. Система меридиональных зондов при эколого-вирусологическом мониторинге территории СССР.

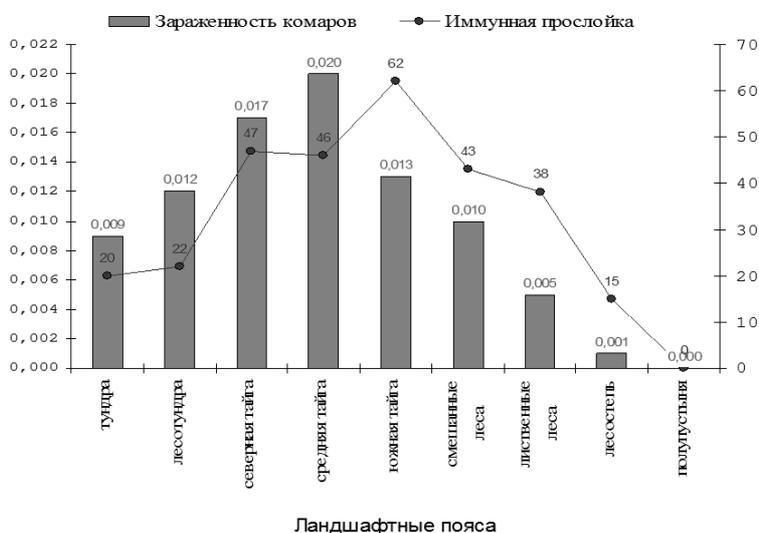


Рисунок 8. Зараженность комаров и иммунная прослойка среди населения к вирусам серогруппы Калифорния.

В СССР проводились исследования по выявлению, подобно радиационному, биологического фона. Это были перманентные маневры по прогнозу и снижению последствий чрезвычайных эпидемических ситуаций природного и искусственного происхождения. Проведено зондирование Северной Евразии. Зонды длиной более двух тысяч километров проходили через 5–7 климатических поясов, от Арктики на севере до пустынь на юге (рис. 7). Обследована территория свыше 15 млн. км² [10].

Изолировано около 90 вирусов, из которых 24 оказались новыми для науки. Описаны неизвестные ранее инфекции, в том числе – Карельская, долины Сырдарьи, Тамды, Карши, Иссык-Кульская лихорадки [11]. Определена потенциальная опасность возникновения эпидситуаций в экосистемах различных климатических поясов и ландшафтных зон [10, 31].

Показано серьёзное значение в заболеваемости населения в зонах тундры, тайги и лиственных лесов, передаваемых комарами вирусов комплекса Калифорнийского энцефалита (рис. 8), до наших исследований неизвестного на территории страны. Летние гриппоподобные заболевания, пневмонии, а часто менингиты и менинго-энцефалиты, этиологически связаны с этой группой вирусов (рис. 9) [8, 9]. Есть основания думать о происхождении вирусов калифорнийского комплекса в Восточной Сибири, откуда они распространились около 10 тыс. лет назад на восток по древнему Берингийскому мосту в Америку вместе с комарами, мамонтами и индейцами-алгонкинами. Там они распространились по всему континенту, включая и Южную Америку. Происходило их распространение и на запад Евразии.



Рисунок 9. Распространение вирусов серокомплекса Калифорния (*Bunyaviridae*, *Orthobunyavirus*) в Северной Евразии (● – места изоляции штаммов).



Рисунок 10. Колония кайр *Uria aalge* (Командорские острова).



Рисунок 11. Вирусы клещей в птичьих колониях: TYU – Тюлений; ОКН – Охотский; ЗТ – Залив Терпения; SAK – Сахалин; PAR – Парамушир.

В Заполярье открыты уникальные, чрезвычайно активные природные очаги потенциально опасных вирусов, связанных с гнездовьями кайр (рис. 10) и паразитирующими на них клещами *Ixodes uriae* [10, 12, 31]. На 1 м² поверхности гнездовий находится до 7 тыс. клещей, из которых выделяются до 100 штаммов 7 различных вирусов. В Северном полушарии очаги расположены на приполярном шельфе бассейнов Атлантического и Тихого океанов (рис. 11), а в Южном полушарии – в колониях пингвинов [12, 32]. Некоторые из них – генетические родственники вируса клещевого энцефалита, другие – вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки [12, 23, 32]. Это – биологическая бомба замедленного действия. И по мере освоения этих пока малообитаемых территорий в будущем не исключено возникновение вспышек болезней среди людей [36].

Таким образом, был изучен – подобно радиационному – биологический фон страны, и мы знаем где, какие возбудители могут вызывать обострение ситуации, а какие и где не могут [8, 9, 11].

В начале текущего столетия на юге России произошло резкое обострение эпидситуации по лихорадке Западного Нила. Наблюдалась очень высокая смертность до 10 %, почти как при оспе [8, 9].

В тот же период, казалось бы, при загадочных обстоятельствах аналогичная вспышка также с высокой смертностью возникла в Нью-Йорке и его окрестностях, и за короткий срок охватила всю Америку (рис. 12) за счёт распространения вируса по основным миграционным руслуам птиц – Атлантическому, Миссисипскому, Центральному и Тихоокеанскому (рис. 13).

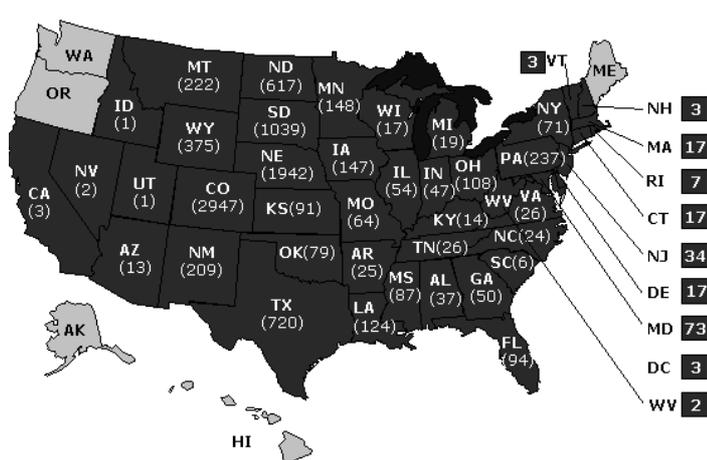


Рисунок 12. Случаи лихорадки Западного Нила в США (данные CDC на начало 2005 г.).

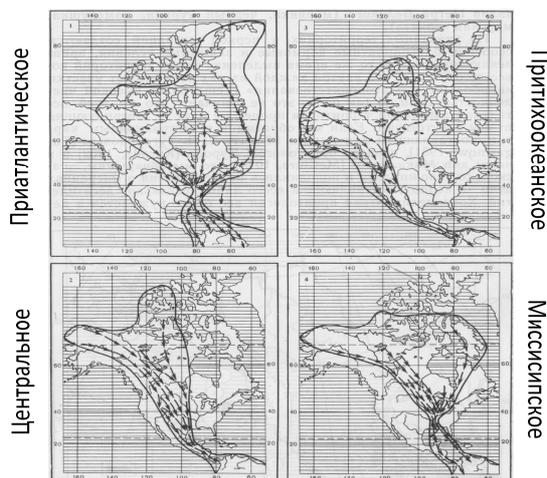


Рисунок 13. Основные миграционные руслуам птиц в Северной Америке.

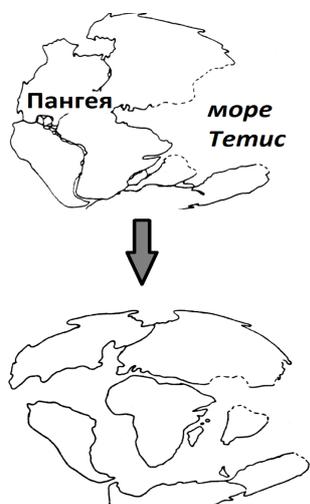


Рисунок 14. Движения материковых плит, составлявших Пангею.

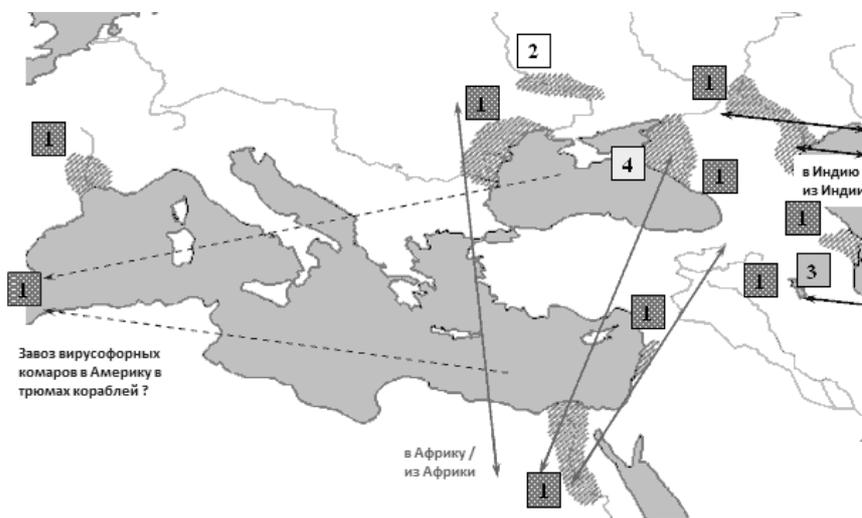


Рисунок 15. Проникновение различных популяций вируса Западного Нила в Южную Европу и Центральную Азию по миграционным руслуам птиц.

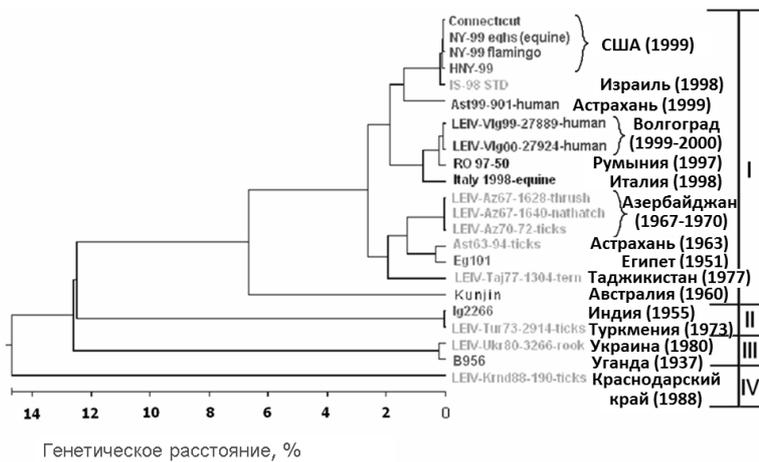


Рисунок 16. Филогенетическое древо для полноразмерных генетических последовательностей исторических и эпидемических штаммов вируса Западного Нила.

происходят и в случае природного происхождения эпидемиологических катаклизмов. На юге Европы, прежде всего в дельты крупных рек, происходит постоянная интродукция вируса Западного Нила с птицами во время сезонных миграций с мест зимовки в Африке и Южной Азии (рис. 15).

Родина этого вируса – Африка. Вирус не мог быть занесён на американский континент естественным путём последние 80 млн. лет со времени разделения Пангеи в Меловом периоде Мезозойской эры (рис. 14). Вирус в Америку попал с заражёнными комарами в трюмах кораблей из портов Средиземного или Чёрного морей. Так неосмотрительное или криминальное поведение человека включает мощные природные механизмы, создающие крайне опасные ситуации. Подобные события

Антропогенные биоценозы			
<i>C. pipiens</i>	<i>H. marginatum</i>	Грачи	С/х животные
<i>C. modestus</i>		Вороны	Зайцы
<i>An. messeae</i>			Грызуны

Природные и антропогенные биоценозы	
<i>C. modestus</i>	Лысухи
<i>An. messeae</i>	Бакланы
	Крачки, чайки
	Цапли
	Грачи
	Вороны

Природные биоценозы	
<i>Coq. richiardii</i>	Лысухи
<i>An. hysanuis</i>	Бакланы
	Крачки, чайки

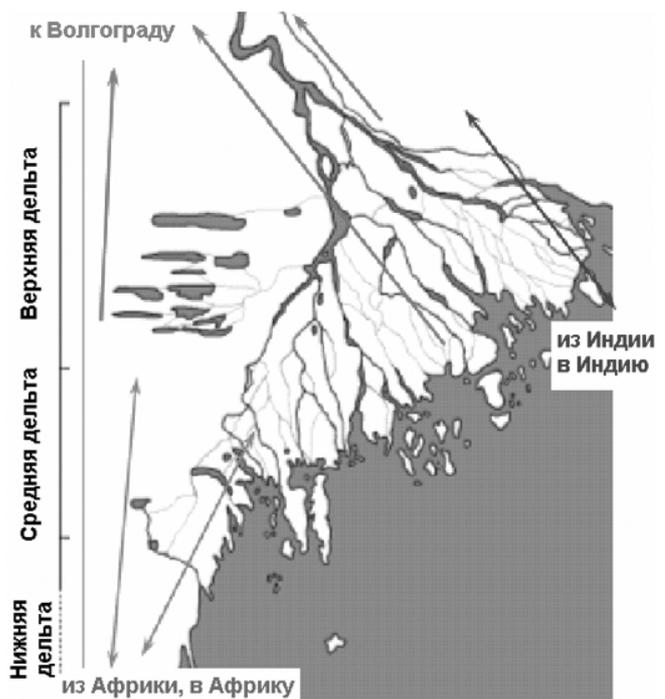


Рисунок 17. Экологическая модель циркуляции вируса Западного Нила в дельте Волги.

Филогенетический анализ полноразмерных геномов штаммов вируса показал близость эпидемических штаммов из России и Америки (рис. 16). Но они существенно отличаются от штаммов, изолированных у нас в этом же регионе 30 лет назад, когда не было эпидемии. Таким образом, эпидемическая ситуация, возможно, обусловлена изменением генетических свойств вирусной популяции, эволюцией вируса [8, 14].

В 6-летних исследованиях расшифрованы особенности циркуляции возбудителя в различных экосистемах Северного Прикаспия и механизм формирования стабильных очагов с участием птиц, домашних животных, комаров и клещей (рис. 17) [8, 9].

В последние годы произошло снижение вирулентности вируса Западного Нила в результате его эволюции. Выявлены значимые аминокислотные замены в геноме (табл. 1).

Таблица 1. Аминокислотные замены в гликопротеине Е штаммов вируса Западного Нила из Северного Прикаспия, определяющие снижение вирулентности.

Геном ВЗН		Белок Е ВЗН		Возможный эффект
номер нуклеотида	замена	номер аминокислоты	замена	
1427	A → G	154	N → S	Нарушение N-гликозилирования
1428	C → A	154	N → K	
1432	T → C	156	S → P	
1433	C → A	156	S → Y	

Вирусом Западного Нила можно заразиться на многих территориях южной части России, включая черноморские курорты. В последние годы ареал инфекции расширяется, захватывая помимо Астраханской и Волгоградской областей также Воронежскую, Саратовскую, Ростовскую области, Краснодарский край [8].

Но наиболее опасными могут быть новые пандемические вирусы гриппа рода А, *Orthomyxoviridae*, возникающие в результате реассортации вирусов гриппа человека и птиц [39]. Вирусы гриппа широко распространены в биосфере среди птиц и млекопитающих. Мы выделили вирус и от китов, отловленных у берегов Антарктиды. От кого могли заразиться киты? Возможно, это станет яснее в конце обсуждения.

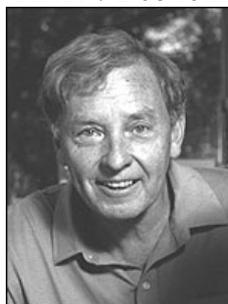


Рисунок 18.
Грэм Лавер
(Graeme Laver)
(1929–2008)



Рисунок 19.
Роберт Вебстер
(Robert Webster)
(р. 1932)

Осмысленное изучение экологии вирусов гриппа началось около 40 лет назад, когда три сумасброда, как нас тогда называли, в Австралии – Грэм Лавер (рис. 18), в США – Роберт Вебстер (рис. 19), в СССР – Дмитрий Львов, позднее и другие исследователи в разных странах показали широчайшее распространение 16, известных уже сейчас, вирусов гриппа А среди различных представителей диких животных, главным образом, птиц водного и околоводного комплексов. Все новые пандемические вирусы происходят от вирусов гриппа птиц. Сейчас это общеизвестно, но для этого понадобилось 40 лет непрерывных исследований [7, 8].

Среди диких птиц обычно циркулируют низковирулентные штаммы. Это является свидетельством взаимной адаптации птиц и вирусов в результате очень длительного их взаимодействия, возможно, – на протяжении миллионов лет. Но после проникновения в популяции домашних птиц эти штаммы трансформируются в высоковирулентные, в частности за счёт аминокислотных замен в геноме позиции 627 белка PB2 (рис. 20).

Пути ежегодных миграций птиц, гнездящихся в России, пролегают через все континенты, заканчиваясь, к примеру, в Австралии, Новой Зеландии и островах Тихого океана (рис. 21). Обследование нами Северной Евразии выявило циркуляцию среди птиц всех 16 известных вирусов гриппа А (рис. 22) [8, 9].

Низковирулентные штаммы вируса гриппа А (H5) были изолированы нами на Алтае и юге Приморья задолго до 2003 г., когда возникла эпизоотия в Юго-Восточной Азии.

Вероятно, подобные штаммы из Северной Евразии и послужили материалом для формирования высоковирулентных вариантов H5N1. Весной 2005 г. с перелётными птицами высоковирулентный вирус гриппа А (H5N1) Цинхай-Сибирского (2.2) генотипа проник на территорию юга Западной Сибири через Джунгарские ворота – тектоническое понижение между Тянь-Шанем и Монгольским Алтаем. Эволюция вируса продолжалась по мере его дальнейшей циркуляции в различных экосистемах [7, 9].

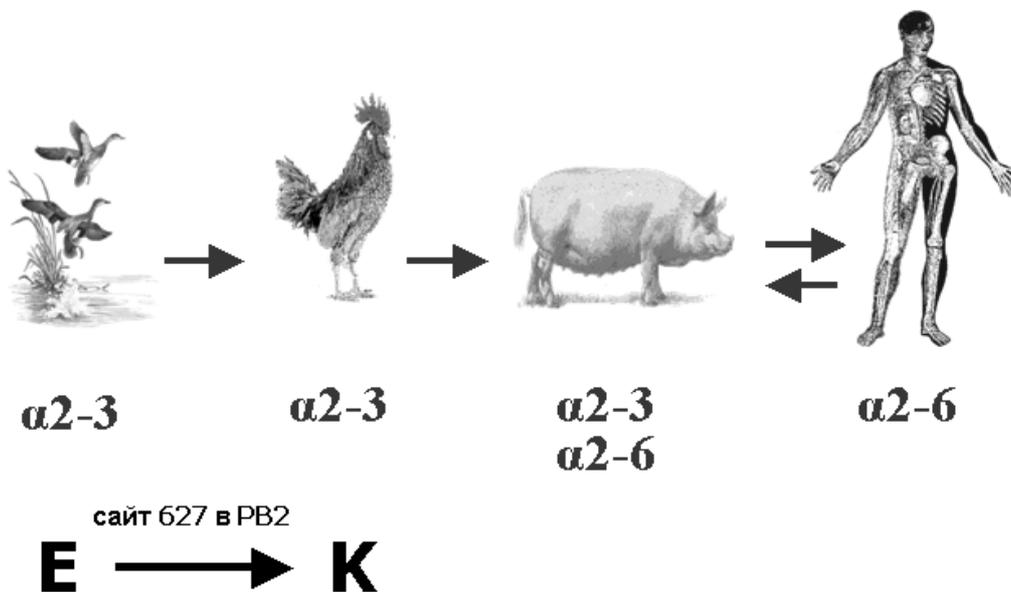


Рисунок 20. Эволюция вируса гриппа А как инфекционного агента.

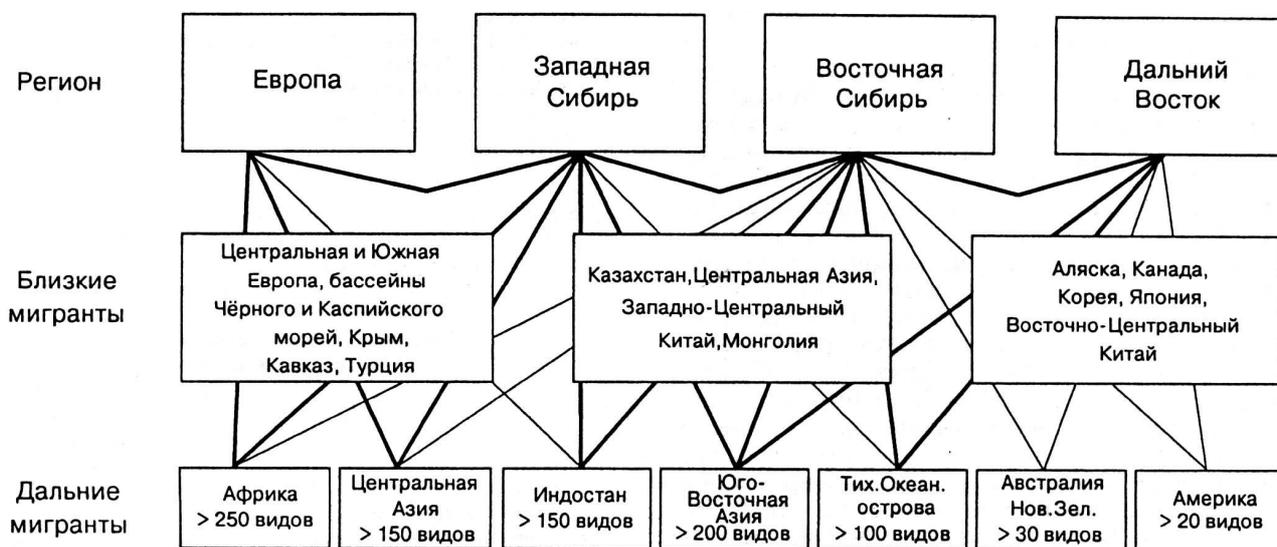


Рисунок 21. Гнездовые и зимовочные ареалы птиц Северной Евразии.

В апреле 2008 г. высоковирулентный вирус гриппа А (H5N1) был занесён дикими птицами в Приморский край. Этот генотип, получивший название Уссурийский, существенно отличался от Цинхай-Сибирского (2.2) генотипа, распространённого в западном секторе Северной Евразии, и в настоящее время, имеет международное обозначение 2.3.2.1. Уссурийский генотип генетически ближе всего к штаммам из Вьетнама, Лаоса и южного Китая. В последующие годы этот же генотип вызвал эпизоотические вспышки среди диких птиц в Восточной Сибири, а также среди диких и домашних птиц – в Японии и Корее [9].

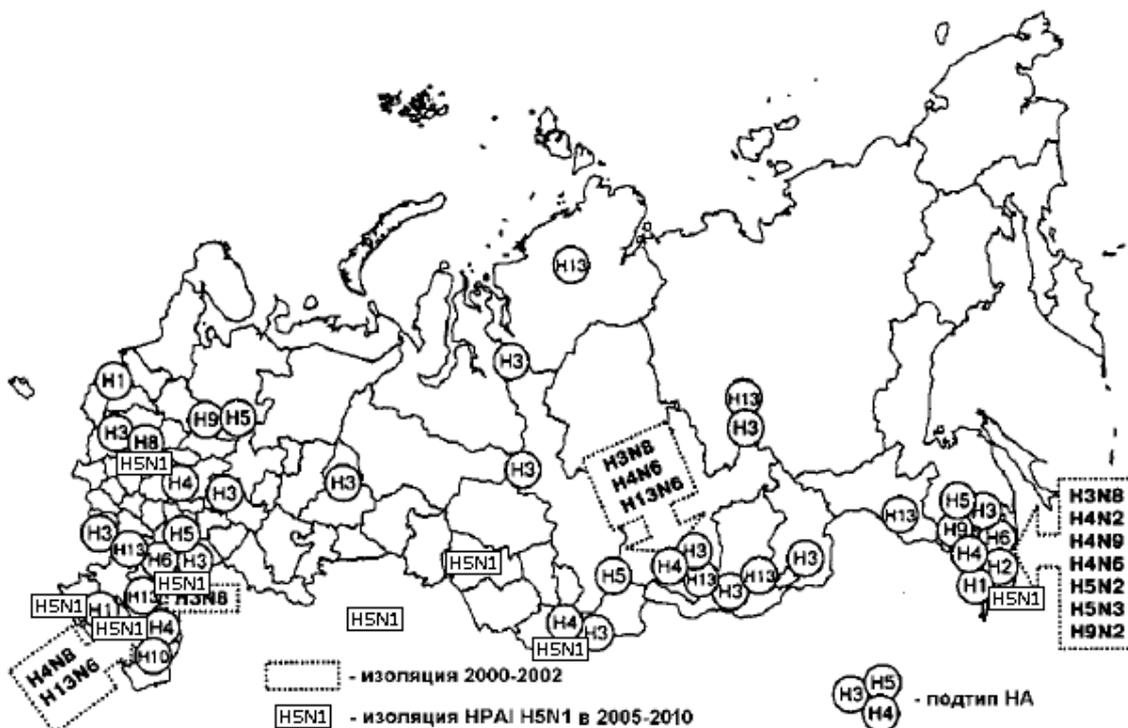


Рисунок 22. Изоляция штаммов вируса гриппа А в Северной Евразии (1962–2012 гг.).

Таким образом, на территории России теперь имеются природные очаги двух генотипов высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) птиц: Цинхай-Сибирский (2.2) генотип – на западе, Уссурийский (2.3.2.1) генотип – на востоке [8] (рис. 23).

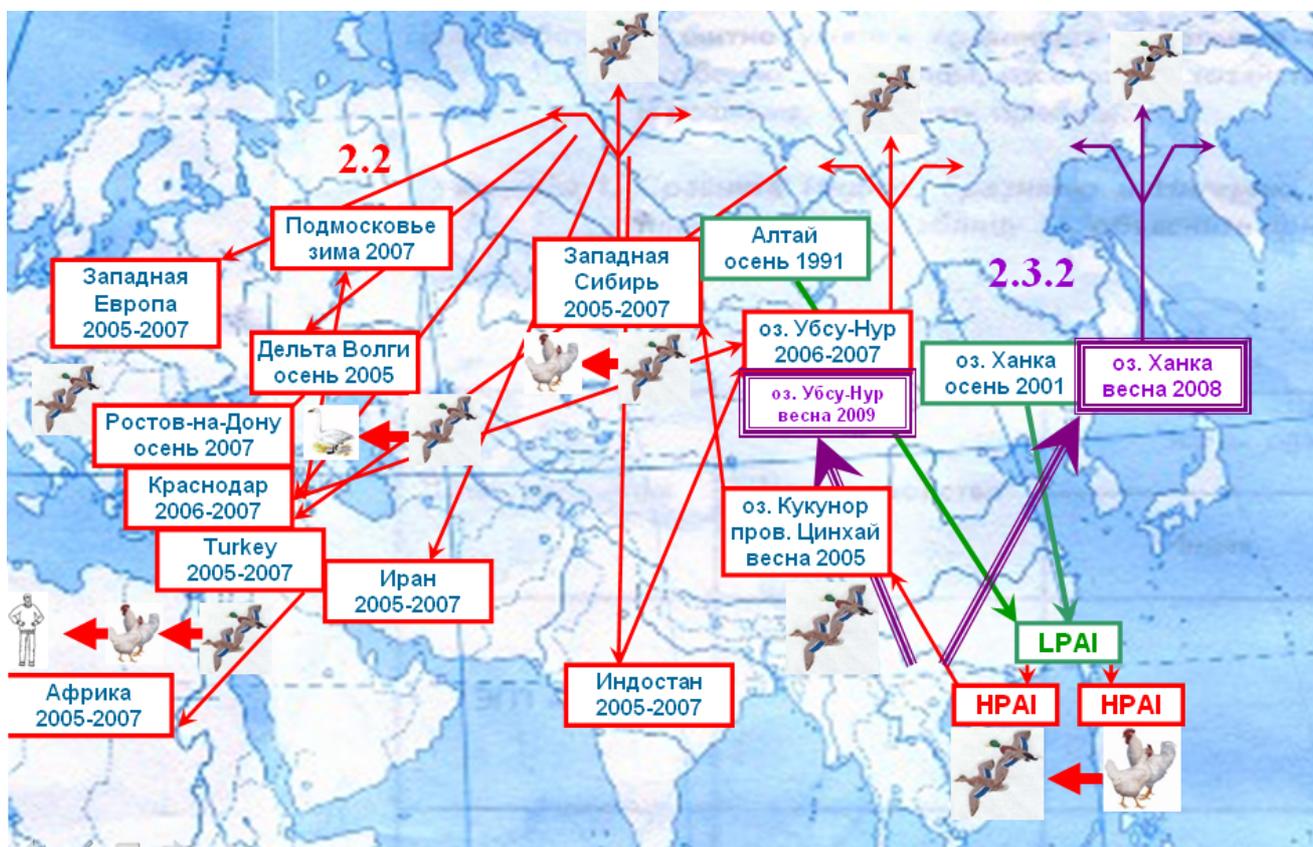


Рисунок 23. Последствия проникновения высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в Северную Евразию.

Смертность от птичьего гриппа в мире среди людей продолжает оставаться очень высокой – около 60 % (рис. 24).

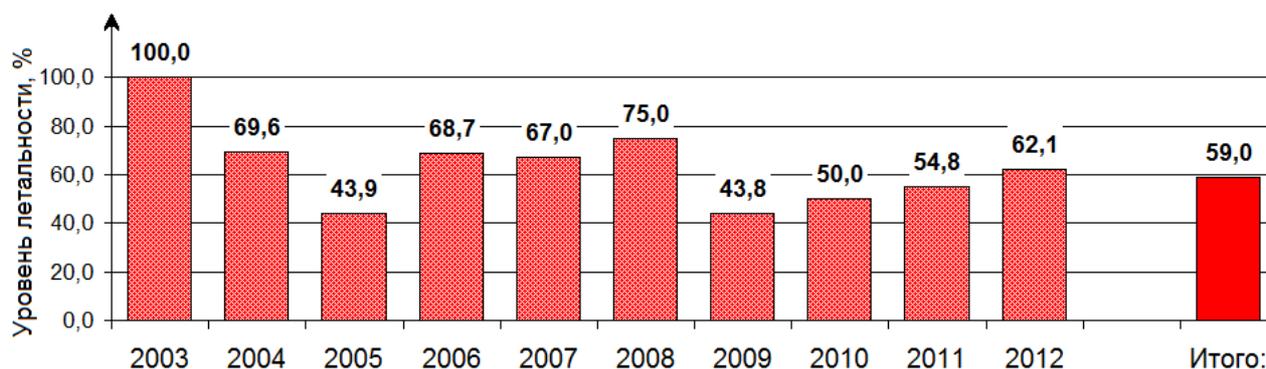


Рисунок 24. Летальность среди людей, этиологически связанная с высоковирулентным вирусом гриппа А (H5N1).

Вирусы гриппа А широко распространены среди свиней. Много раз вирус от свиней пытался пробиться к людям, удавалось их заражать и даже вызывать небольшие локальные вспышки. Но все эти попытки заканчивались неудачей, пока вирус не поменял свою рецепторную ориентацию.

Рецепторные фенотипы вирусов гриппа человека, свиней и птиц различны: вирусы гриппа человека распознают $\alpha 2-6-$, птиц – $\alpha 2-3-$ связь, а свиньи, помимо $\alpha 2-3-$, могут иметь смешанную рецепторную специфичность, что и создаёт возможность размножения в них вирусов и птиц, и человека. Вирусы гриппа человека наиболее охотно инфицируют клетки, на которых представлены $\alpha 2-6-$ рецепторы, содержание которых убывает в ряду: носоглотка, трахея, бронхи, бронхиолы.

$\alpha 2-3-$ рецепторы выявлены в бронхиолярных и альвеолярных клетках и лёгких, с убыванием вверх по респираторному тракту. Предполагается, что с этим связана слабая репродукция вирусов птичьего гриппа в верхних дыхательных путях человека и как следствие этого неэффективность воздушно-капельной трансмиссии. Поэтому вирус птичьего гриппа не передаётся от человека к человеку. Во всяком случае, пока. Как только птичий вирус гриппа А (H5N1) приобретёт рецепторную специфичность типа $\alpha 2-6$, сохранив и $\alpha 2-3-$ специфичность, он превратится в идеального убийцу людей.

Новый пандемический вирус гриппа А (H1N1), появившийся в конце марта 2009 г. на границе Мексики и США, является реассортантом – гибридом двух свиных вирусов американского и евразийского генотипов. Шесть сегментов генома он приобрёл от американского и два – от евразийского (рис. 25). И конечно в нём присутствует генетический материал от птичьих вирусов, впрочем, как и у всех вирусов гриппа А. Вирус приобрёл $\alpha 2-6-$ специфичность и получил возможность репродуцироваться в верхних отделах респираторного тракта и распространяться среди людей капельно-воздушным путём.

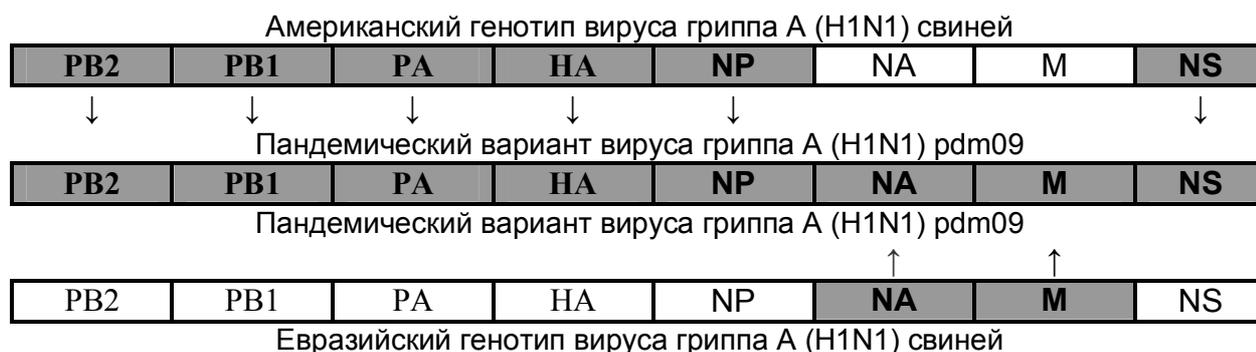
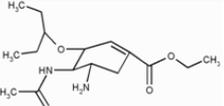
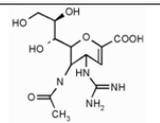
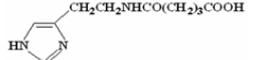
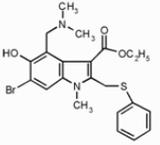
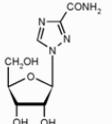


Рисунок 25. Схема реассортации американского и европейского генотипов вируса гриппа А свиней, приведшая к появлению пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09.

Таблица 2. Структура и функции коммерческих противовирусных химиопрепаратов.

Препарат	Структурная формула	Антивирусное действие	Вирусный белок-мишень	Аминокислотные замены, определяющие резистентность
Амантадин		Подавляет функционирование протонных каналов	M ₂	S ₃₁ → N ₃₁
Ремантадин				
Осельтамивир (Тамифлю)		Ингибирует активность нейраминидазы	NA	H ₂₇₄ → Y ₂₇₄
Занамивир (Реленза)				нет данных
Ингавирин		Ингибирует олигомеризацию молекул NP-белка	NP	нет данных
Арбидол		Препятствует слиянию мембран вириона и эндосомы	HA	Q ₃₀ → N ₃₀ (HA ₂) зафиксировано только <i>in vitro</i>
Рибавирин		Ингибирует полимеразную активность	PB2–PB1–PA	нет данных

В предпандемическом периоде (27 апреля – 11 июня 2009 г.) первый в России диагноз был нами поставлен нами 21 мая 2009 г.. Изолированный штамм A/IV-Moscow/01/2009 (H1N1) pdm09 был изучен на моделях клеточных линий и путём молекулярно-генетического анализа чувствительности изолированного штамма к коммерческим этиотропным противовирусным препаратам (табл. 2): ремантадину (резистентен), тамифлю, арбидолу, виразолу, ингавирину – ко всем чувствителен [8, 9].

В начальном пандемическом периоде были выявлены десятки больных, прибывших, по крайней мере, из 14 стран Европы, Америки и Азии, а на Дальнем Востоке – из США., Японии, Китая и даже с Марианских островов в Тихом океане. В этом периоде началось широкое распространение пандемического вируса в стране [9].

К гибели больных приводит первичная или вторичная пневмония, особенно – при отсутствии ранней противовирусной терапии. В случае заболевания беременных лечение с использованием тамифлю и релензы под наблюдением врача надо начинать немедленно, не дожидаясь результатов лабораторного анализа. Этиотропная терапия в первые 1–2 дня болезни предотвращает летальный исход и появление осложнений.

Рост вирулентности, в частности, связан с мутацией в рецептор-связывающем сайте 222 первой субъединицы гемагглютинина (HA1) с аминокислотной заменой аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин. Вирус в этом случае меняет рецепторную специфичность с α2-6 на α2-3 и приобретает способность к поражению нижних отделов респираторного тракта, вызывая пневмонию с летальным исходом. К этому же ведёт и замена глутамина на аргинин в 223 сайте (рис. 26).

До ноября 2009 г. мы выявили такие замены только в одном случае. Но в ноябре – декабре мы получили на экспертизу более 80 материалов от больных с летальным исходом. Смерть наступила во всех случаях от пневмонии без ранней этиотропной терапии. В 70 % секвенирование выявило наличие мутантов пандемического вируса в лёгочной ткани

умерших пациентов. Замены аспарагиновой кислоты были на глицин. В сорока процентах выявлена смесь мутантов. Аналогичная картина выявлена и в первый постпандемический период 2010–2011 гг. (рис. 27) [9–13].

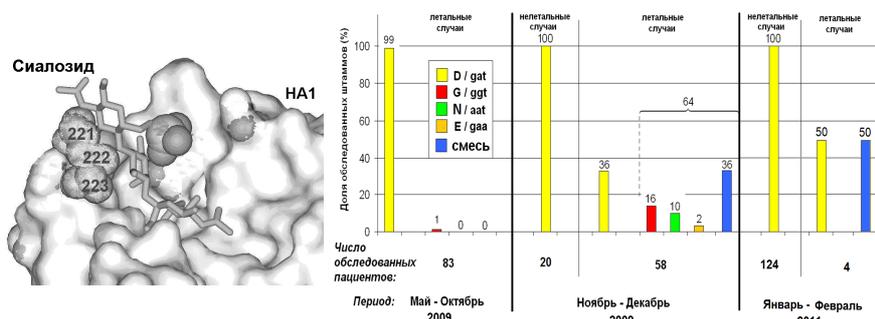


Рисунок 26. Рецептор-связывающий сайт субъединицы HA1 гемагглютинаина пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09.

Рисунок 27. Аминокислотные замены в сайте HA1/222 штаммов вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных от пациентов с благоприятным и летальным исходами.

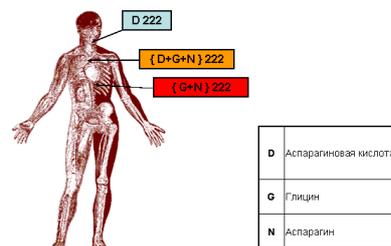


Рисунок 28. Выявление мутантных по HA1/222 вариантов вируса гриппа А (H1N1).

При прижизненном обследовании ряда больных с последующим летальным исходом в пробах из носоглотки найден немутировавший пандемический вирус. На вскрытии в трахее – бронхах – смесь не мутанта и мутанта, а в лёгких только мутанты (рис. 28). Это прямое подтверждение на клиническом материале формирования мутантов с их последующей селекцией. Отсутствие лечения создаёт оранжерейные условия для формирования мутантов.

Таблица 3. Рецептор-имитирующие сиалозиды для исследования рецепторной специфичности вирусов гриппа А.

Тип специфичности	Обозначение	Структурная формула
$\alpha 2-3$	3'SL	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4Glc β
	3'SLN	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β
	6-Su-3'SLN	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4(6-O-Su)GlcNAc β
	SLe ^a	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-3(Fuca1-4)GlcNAc β
	SLe ^x	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-4(Fuca1-3)GlcNAc β
	SLe ^c	Neu5Ac α 2-3Gal β 1-3GlcNAc β
$\alpha 2-6$	6'SL	Neu5Ac α 2-6Gal β 1-4Glc β
	6'-SLN	Neu5Ac α 2-6Gal β 1-4GlcNAc β
	6-Su-6'SLN	Neu5Ac α 2-6Gal β 1-4(6-O-Su)GlcNAc β

Прямое изучение взаимодействия гемагглютинаина мутантов с аналогами клеточных рецепторов выявило двойную рецепторную специфичность $\alpha 2-3$ и $\alpha 2-6$. Для этой работы, в Институте вирусологии была налажена технология массового скрининга спектра рецепторной специфичности изолируемых штаммов по отношению к 9 синтетическим олигосахаридам, имитирующим различные варианты терминальных фрагментов клеточных сиалозидов – рецепторов для вируса гриппа А (табл. 3). Был разработан метод количественной оценки соотношения $\alpha 2-3$ и $\alpha 2-6$ -специфичности путём введения коэффициента $W_{3/6}$. Если он меньше единицы, то преобладает $\alpha 2-6$ -специфичность; от единицы до полутора – примерно равная $\alpha 2-3/\alpha 2-6$ -, больше полутора – явное доминирование $\alpha 2-3$ -специфичности. Был сформирован сводный коллектив из клиницистов, вирусологов, молекулярных генетиков, специалистов по рецепторам.

Выявлена высокая корреляция между аминокислотными заменами первой субъединицы гемагглютинина. Эти аминокислотные замены, как правило, сопровождаются повышением аффинности к $\alpha 2$ -3-сиалозидам, что обеспечивает эффективное размножение вируса в нижних отделах респираторного тракта и возникновение первичной вирусной пневмонии с летальным исходом. Уже в самом начале пандемии исходный штамм A/California/04/2009 обладал двойной специфичностью к $\alpha 2$ -6- и $\alpha 2$ -3-сиалозидам. Как результат, в сравнении с сезонными штаммами он обладал более низкой способностью передачи от человека к человеку, но более высокой вирулентностью [13]. В эпидсезоне 2010–2011 гг. возросла доля штаммов с индексом $W_{3/6}$ более полутора – то есть с выраженным преобладанием $\alpha 2$ -3-специфичности (рис. 29). Такие штаммы представляют особую опасность. По уровню своей рецепторной специфичности они приближаются к высоковирулентному вирусу птичьего гриппа H5N1, но, вероятно, их способность к воздушно-капельной передаче снижена. Штаммы пандемического вируса по рецепторной специфичности, а следовательно – и по вирулентности занимают нишу между высоковирулентными птичьими и рутинными сезонными штаммами вируса гриппа A.

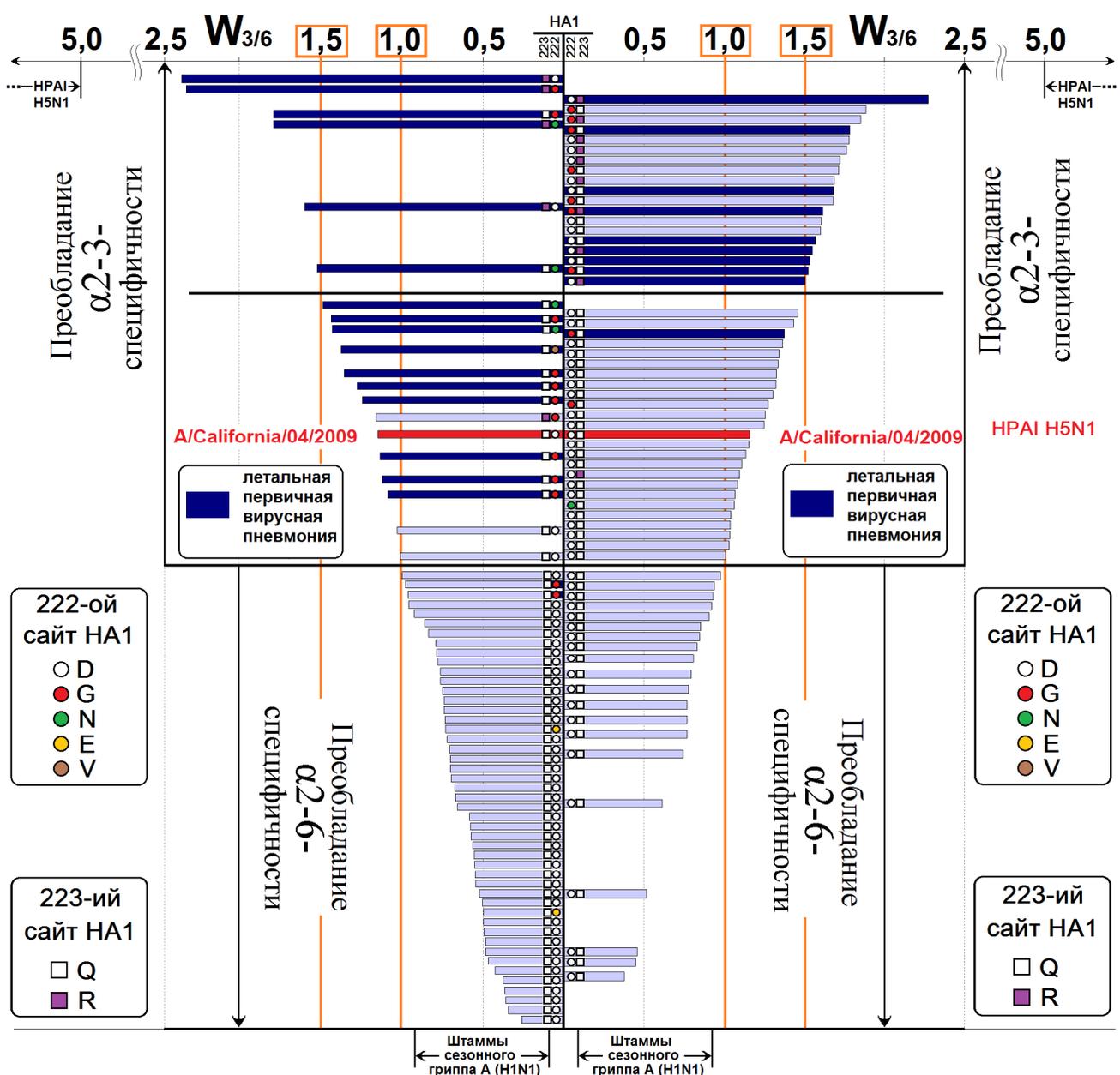


Рисунок 29. Выявление аминокислотных замен в позициях 222 и 223 рецептор-связывающего сайта HA1 у штаммов пандемического вируса гриппа A (H1N1) pdm09, изолированных от пациентов с благоприятным и летальным исходами.

Летальность среди пациентов, заражённых этими мутантами, достигает 60 % (табл. 4) – как и при птичьей гриппе. Дальнейшее распространение таких мутантов, приобретших высокую вирулентность и сохранивших способность к респираторному пути заражения, приближает их к недоброй памяти пандемическому вирусу «испанки». Другая возможность в процессе дальнейшей эволюции вируса – сохранение специфичности $\alpha 2$ -3 с высокой вирулентностью, но потеря $\alpha 2$ -6-специфичности, а следовательно и способности к респираторному пути заражения. Тогда пандемия пойдёт на спад. Пока мы не исключаем оба сценария.

Таблица 4. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09 от госпитализированных пациентов (2009–2011 гг.), структурой рецептор-связывающего сайта HA1 и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии (ЛПВП).

Штаммы *		преобладание $\alpha 2$ -6-специфичности		преобладание $\alpha 2$ -3-специфичности			Итого:		
		$W_{3/6} \leq 1.0$		$1.0 < W_{3/6} \leq 1.5$		$1.5 < W_{3/6}$			
количество		67		37		25		129	
от больных с ЛПВП		0		11 (29.7%)		15 (60.0%)		26 (20.2%)	
замены в сайтах HA1	G	2 (3.0%)	10 (27.0%)	9 (36.0%)			21 (16.3%)		
	D222 → N	0	4 (6.0%)	3 (8.1%)	14 (37.8%)	2 (8.0%)	11 (44.0%)	5 (3.9%)	29 (22.5%)
	E	2 (3.0%)	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	
	V	0	1 (2.7%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	
	Q223 → R	0	2 (5.4%)	13 (52.0%)			15 (11.6%)		
D222 Q223 →	любые	4 (6.0%)	15 (40.5%)	20 (80.0%)			39 (30.2%)		

* ЛПВП – летальная первичная вирусная пневмония; D – аспарагиновая кислота (Asp); G – глицин (Gly); N – аспарагин (Asn); E – глутаминовая кислота (Glu); V – валин (Val); Q – глутамин (Gln); R – аргинин (Arg).

Ну, а под занавес, несколько положений для бурного полёта фантазии. В последние годы стало известно о вирусах океанов, инфицирующих фито- и зоопланктон [27, 28, 35]. Считается, что их в океане в десять миллионов раз больше, чем звёзд во Вселенной – порядка 10^{30} . Девяносто процентов выделенных в океане вирусов раньше не были известны, но есть и близкие родственники известных, включая вирус гриппа. А сейчас вернёмся к заражённым гриппом китам, о чём упоминалось ранее. И это только начало научно-фантастического романа с неизвестным концом. И как же вовремя наши полярники в Антарктиде добрались до уникального озера, изолированного тысячелетия от внешней среды многокилометровой толщей льда. И здесь уместно вспомнить о многочисленных вирусах, связанными с колониями пингвинов, о чём было упомянуто выше. И до оледенения Антарктиды эти и многие другие вирусы могли попасть в озеро, а при наличии там органической жизни и сохраниться до наших дней. Их изучение могло бы существенно продвинуть наши представления об эволюции биосферы планеты. Но при этом, следовало бы проявить большую осторожность и осмотрительность. Нам надо помнить, что действующие вулканы, порой, просыпаются. «Мудрость должна полагаться на непредвиденное» (Эдгар По).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жданов В.М., Львов Д.К.* Эволюция возбудителей инфекционных болезней. – М.: Медицина. – 1984. – 268 с.
2. *Зверев В.В., Юминова Н.В., Контаров Н.А., Контарова Е.О.* Проблемы кори, эпидемического паротита, краснухи в Российской Федерации и мире // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально-значимых инфекций / Ред.: Д.К. Львов, Л.В. Урываев. – М.: НИЦ, 2011. – С. 31–49.
3. *Ивановский Д.И.* О двух болезнях табака. Табачная пепелица, Мозаичная болезнь // Сельское хозяйство и лесоводство. – 1892. – Т. ССІХХ. – С. 104–121.
4. *Ивановский Д.И.* Мозаичная болезнь табака // Труды Варшавского университета. – 1892. – Т. 6. – С. 49–72.
5. *Куриннов В.В., Колбасов Д.В., Цыбанов С.Ж.* и др. Африканская чума свиней – главная проблема для свиноводства России // Жизнь без опасности. – 2010. – Т. 4. – № 3. – С. 82–87.
6. *Львов Д.К.* Экология вирусов // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 12. – С. 71–82.
7. *Львов Д.К.* Популяционные взаимодействия в биологической системе: вирус гриппа А – дикие и домашние животные – человек; причины и последствия проникновения на территорию России высокопатогенного вируса гриппа А/Н5N1 // ЖМЭИ. – 2006. – № 3. – С. 96–100.
8. *Львов Д.К.* Эволюция возбудителей новых и возвращающихся вирусных инфекций в Северной Евразии – глобальные последствия // В сб.: Изучение эволюции вирусов в рамках проблем биобезопасности и социально-значимых инфекций / Ред.: Д.К. Львов, Л.В. Урываев. – М.: НИЦ, 2011. – С. 5–16.
9. *Львов Д.К.* Грипп и другие новые и возвращающиеся инфекции Северной Евразии: глобальные последствия // Федеральный справочник. Здравоохранение России. – 2010. – Вып. 11. – С. 209–219.
10. *Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А.* и др. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. – М.: Изд-во НПЦ МЗ РФ, 2001. – 192 с.
11. *Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я.* Арбовирусы и арбовирусные инфекции. – М.: Медицина, 1989. – 336 с.
12. *Львов Д.К., Тимофеева А.А., Лебедев А.Д.* и др. Очаги арбовирусов на севере Дальнего Востока (построение гипотезы и её экспериментальная проверка) // Вестник АМН СССР. – 1971. – № 2. – С. 52–64.
13. *Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В.* и др. 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 // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 14–20.
14. *Прилипов А.Г., Самохвалов Е.И., Львов Д.К.* и др. Генетический анализ вирусов Западного Нила, выделенных на юге Русской равнины // Вопросы вирусологии. – 2001. – Т. 46. – № 1. – С. 8–12.
15. Сертификация ликвидации полиомиелита. Материалы XV Сессии Европейской региональной Комиссии по сертификации (Копенгаген; 19–21 июня 2002 г.). – Копенгаген, 2002. – 146 с.
16. *Сюрин В.Н., Самуйленко А.Я., Соловьев Б.В., Фомина Н.В.* Вирусные болезни животных. – М.: ВНИИТИБП, 1998. – 928 с.
17. *Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Дроздов С.Г.* и др. Некоторые итоги работ по массовой иммунизации населения Советского Союза против полиомиелита живой вакциной из штаммов Альберта Сэбина // В сб.: Полиомиелитная пероральная живая вакцина. – М.: МЗ СССР, 1961. – С. 12–26.
18. *Щелкунов М.Ю.* Полная кодирующая последовательность генома вируса натуральной оспы // Доклады АН СССР. – 1991. – Т. 321. – № 2. – С. 402–406.

19. Яшина Л.Н., Петров В.С., Вышемирский О.И. и др. Характеристика вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующего в России и республиках Средней Азии // Вопросы вирусологии. – 2002. – № 3. – С. 11–15.
20. Beyerinck M.W. Über ein Contagium vivum fluidum als Ursache der Fleckenkrankheit der Tabakblätter // Verhandl. Konink. Akad. Wetenschappen te Amsterdam. – 1898. – Pt. 11. – N 6. – P. 3–22.
21. Beyerinck M.W. Bemerkungen zu dem Aufsatz von Herrn Ivanovsky über die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze // Centralblatt für Bakteriologie und Parasiten Kunde. 11 Abteilung. – 1899. – Pt. 28. – P. 127–131.
22. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., et al. Smallpox and its Eradication. – Geneva: WHO, 1980. – 460 p.
23. Hammarlund E., Lewis M.W., Hansen S.G., et al. Duration of antiviral immunity after smallpox vaccination // Nat. Med. – 2003. – V. 9. – N 9. – P. 1131–1137.
24. Henderson D.A. Smallpox eradication – the final battle // J Clin Pathol. – 1975. – V. 28. – N 11. – P. 843–849.
25. Huhn G.D., Bauer A.M., Yorita K., et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease // Clin. Infect. Dis. – 2005. – V 41. – N 12. – P. 1742–1751.
26. Ivanovsky D.I. Über die Mosaikkrankheit der Tabakpflanze // Bulletin d'Academie Imperial des Sciences, St. Petersburg, VII Serie. – 1899. – V. XXXVII. – N 7. – P. 67–70.
27. Lang A.S., Culley A.I., Suttle C.A. Genome sequence and characterization of a virus (HaRNAV) related to picorna-like viruses that infects the marine toxic bloom-forming alga *Heterosigma akashiwo* // Virology. – 2004. – V. 320. – N 2. – P. 206–217.
28. Lang A.S., Rise M.L., Culley A.I., Steward G.F. RNA viruses in the sea // FEMS Microbiol. Rev. – 2009. – V. 33. – N 2. – P. 295–323.
29. Loeffler F., Frosch P. Summarischer bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Kommission zur Erforschung der mau und Klauenseuche bei dem Institute für Infektionskrankheiten in Berlin // Zentralbl. Bakt. Parasit. Infekt. – 1897. – Abt. 1. – Pt. 22. – P. 257–259.
30. Lvov D.K. Century of Virology // In: Concepts in Virology: from Ivanovsky to present / Eds.: B.W.J. Mahy, D.K. Lvov. – Switzerland: Harwood Academic Publisher GmbH, 1993. – Part 1. – Historical reports. – P. 3–13.
31. Lvov D.K. Ecological sounding of the former USSR territory for natural foci of arboviruses // In: Arboviruses / Ed.: D.K. Lvov. – Sov. Med. Rev.: Virology Rev. – Harwood Academic Publisher GmbH, 1993. – V. 5. – Part 3. – P. 1–47.
32. Lvov D.K., Sazonov A.A., Gromashevsky V.L., et al. “Paramushir” virus, a new arbovirus isolated from ticks in nesting sites of birds on the island in the North-Western part of the Pacific ocean basin // Arch. Virol. – 1976. – V. 51. – P. 157–161.
33. Lvov S.D. Natural virus foci in high latitudes of Eurasia // In: Arboviruses / Ed.: D.K. Lvov. – Sov. Med. Rev.: Virology Rev. – Harwood Academic Publisher GmbH, 1993. – V. 5. – Part 3. – P. 137–186.
34. Mayer A. Die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze // Landivertschaftlichen Vcrsuchs-Stalioncn. –1886. – Pt. 32. – P. 451–567.
35. Nagasaki K. Dinoflagellates, diatoms, and their viruses // J. Microbiol. – 2008. – V. 46. – N 3. – P. 235–243.
36. Parkinson A.J. The International Polar Year, 2007-2008, an opportunity to focus on infectious diseases in Arctic regions // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – V. 14. – N 1. – P. 1–3.
37. Reed W., Carroll J. The etiology of yellow fever // Am. Med. – 1902. – V. 3. – P. 301–305.
38. Stanley W. Soviet studies of viruses // Science. – 1944. – V. 99. – P. 137–139.
39. Webster R.G., Laver W.G. Further evidence to support a recombinational events in the origin of new pandemic influenza viruses // In: The Influenza / Ed.: E. Kilbourne. – NY-San-Francisco: Academic Press, 1975. – V. 7. – P. 299–308.