

- recognition of an intracellular recognition of an intracellular receptor. *EMBO J.* 2012; 31(8): 1947-60.
9. Volchkov V.E., Feldmann H., Volchkova V.A., Klenk H.D. Processing of Ebola virus glycoprotein by polyprotein convertase furin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95(10): 5762-7.
  10. Volchkov V.E., Blinov V.M., Netesov S.V. The envelope glycoprotein of Ebola virus contains an immunosuppressive-like domain similar to oncogenic retroviruses. *FEES Lett.* 1992; 305(3): 181-4.
  11. Ng M., Ndungo E., Jangra R.K., Cai Y., Postnikova E., Radoshitzky S.R., et al. Cell entry by a novel European filovirus requires host endosomal cysteine proteases and Niemann-Pick C1. *Virology.* 2014; 468-470: 637-46.
  12. Hunt C.L., Lennenmann N.J., Maury W. Filovirus entry: a novelty in the viral fusion world. *Viruses.* 2012; 4(2): 258-75.
  13. Hofmann-Winkler H., Kaup F., Pohlmann S. Host cell factors in filovirus entry: novel players, new insights. *Viruses.* 2012; 4(12): 3336-62.
  14. Maruyama J., Miyamoto H., Kajihara M., Ogawa H., Maeda K., Sakoda Y., et al. Characterization of the envelope glycoprotein of a novel filovirus, Lloviu virus. *J. Virol.* 2014; 88(1): 99-109.
  15. Marzi A., Reinheckel T., Feldmann H. Cathepsin B and L are not required for Ebola virus replication. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6(12): 1-9.
  16. Feagins A.R., Basler C.F. Lloviu virus VP24 and VP35 proteins function as innate immune antagonists in human and bat cells. *Virology.* 2015; 485: 145-52.

Поступила 28.03.17

Принята в печать 20.06.17

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 578.832:578.53

**Львов Д.К.<sup>1</sup>, Бурцева Е.И.<sup>1</sup>, Кириллова Е.С.<sup>1</sup>, Колобухина Л.В.<sup>1</sup>, Мукашева Е.А.<sup>1</sup>, Трушакова С.В.<sup>1</sup>, Феодоритова Е.Л.<sup>1</sup>, Меркулова Л.Н.<sup>1</sup>, Краснослободцев К.Г.<sup>1</sup>, Гарина Е.О.<sup>1</sup>, Федякина И.Т.<sup>1</sup>, Аристова В.А.<sup>1</sup>, Вартамян Р.В.<sup>1</sup>, Кистенёва Л.Б.<sup>1</sup>, Дерябин П.Г.<sup>1</sup>, Прилипов А.Г.<sup>1</sup>, Росаткевич А.Г.<sup>1</sup>, Бреслав Н.В.<sup>1</sup>, Кружкова И.С.<sup>1</sup>, Беляев А.Л.<sup>1</sup>, Аксельрод Э.В.<sup>1</sup>, Садыкова Г.К.<sup>1</sup>, Шляпникова О.В.<sup>1</sup>, Базарова М.В.<sup>2</sup>, Девяткин А.В.<sup>2</sup>**

### ДРЕЙФОВАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВИРУСА ГРИППА А(Н3N2): БИОЛОГИЧЕСКИЕ, АНТИГЕННЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ СЕЗОНЕ 2016-2017 гг. В РОССИИ И СТРАНАХ СЕВЕРНОГО ПОЛУШАРИЯ

<sup>1</sup>Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗ г. Москвы, 125367, г. Москва

Представлены данные о циркуляции вирусов гриппа в период с октября 2016 г. по май 2017 г. в отдельных регионах России, сотрудничающих с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Отличительной особенностью эпидемического сезона 2016—2017 гг. в России и странах Северного полушария стало раннее начало роста заболеваемости, пиковые значения которой регистрировали уже с конца декабря 2016 г. – в январе 2017 г. В этот период наибольшую активность проявил вирус гриппа А(Н3N2), на смену которому в феврале–марте 2017 г. пришел вирус гриппа В. Показатели заболеваемости были несколько выше по сравнению с прошлым эпидемическим сезоном 2015—2016 гг., в то же время число госпитализаций и летальных случаев было значительно меньше, и в основном их регистрировали в возрастной группе 65 лет и старше. Эпидемические штаммы вируса гриппа А(Н3N2) принадлежали к генетической группе 3С.2а, представленной А/Гонконг/4508/2014, и его подгруппе 3С.2а1, представленной А/Большано/7/2016, которые по антигенным свойствам имели близкое родство друг с другом. Штаммы вируса гриппа В были близкородственны вакцинному штамму В/Брисбен/60/2008. Эпидемические штаммы были чувствительными к препаратам с антинейраминидазной активностью. Долевое участие возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии было сравнимо с аналогичным показателем в предыдущих эпидемических сезонах. Представлены рекомендации по составу гриппозных вакцин для стран Северного полушария на 2017-2018 гг.

**Ключевые слова:** эпидемический сезон 2016-2017 гг.; вирус гриппа А(Н3N2); антигенные свойства; генетические свойства; чувствительность к антинейраминидазным препаратам; рекомендации по составу гриппозных вакцин в сезоне 2017-2018 гг.

**Для цитирования:** Львов Д.К., Бурцева Е.И., Кириллова Е.С., Колобухина Л.В., Мукашева Е.А., Трушакова С.В., Феодоритова Е.Л., Меркулова Л.Н., Краснослободцев К.Г., Гарина Е.О., Федякина И.Т., Аристова В.А., Вартамян Р.В., Кистенёва Л.Б., Дерябин П.Г., Прилипов А.Г., Росаткевич А.Г., Бреслав Н.В., Кружкова И.С., Беляев А.Л., Аксельрод Э.В., Садыкова Г.К., Шляпникова О.В., Базарова М.В., Девяткин А.В. Дрейфовая изменчивость вируса гриппа А(Н3N2): биологические, антигенные и генетические свойства в эпидемическом сезоне 2016-2017 гг. в России и странах Северного полушария. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(2): 61-68. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-61-68>

**Для корреспонденции:** Бурцева Елена Ивановна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: [elena-burtseva@yandex.ru](mailto:elena-burtseva@yandex.ru)

Lvov D.K.<sup>1</sup>, Burtseva E.I.<sup>1</sup>, Kirillova E.S.<sup>1</sup>, Kolobukhina L.V.<sup>1</sup>, Mukasheva E.A.<sup>1</sup>, Trushakova S.V.<sup>1</sup>, Feodoritova E.L.<sup>1</sup>, Merkulova L.N.<sup>1</sup>, Krasnoslobodtsev K.G.<sup>1</sup>, Garina E.O.<sup>1</sup>, Fedyakina I.T.<sup>1</sup>, Aristova V.A.<sup>1</sup>, Vartanyan R.V.<sup>1</sup>, Kisteneva L.B.<sup>1</sup>, Deryabin P.G.<sup>1</sup>, Prilipov A.G.<sup>1</sup>, Rosatkevich A.G.<sup>1</sup>, Breslav N.V.<sup>1</sup>, Kruzhkova I.S.<sup>1</sup>, Belyaev A.L.<sup>1</sup>, Aksel'rod E.V.<sup>1</sup>, Sadykova G.K.<sup>1</sup>, Shlyapnikova O.V.<sup>1</sup>, Bazarova M.V.<sup>2</sup>, Devyatkin A.V.<sup>2</sup>

## DRIFT OF INFLUENZA A(H3N2) VIRUS: BIOLOGICAL, ANTIGENIC AND GENETIC PROPERTIES IN EPIDEMIC SEASON 2016-2017 IN RUSSIA AND COUNTRIES OF THE NORTHERN HEMISPHERE

<sup>1</sup>D.I. Ivanovsky Institute of Virology FSBI «National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation;

<sup>2</sup>Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Moscow, 125367, Russian Federation

The article presents the features of the influenza virus circulation for the period from October 2016 to May 2017 in some territories of Russia collaborating with the D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution "N.F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology", Ministry of Health of the Russian Federation. One of the 2016-2017 season's peculiarities in Russia and countries of the Northern hemisphere was the earlier start of an increase in ARD morbidity with peak indexes reached towards the end of December 2016 – January 2017. First, influenza A(H3N2) virus was predominant; then, it was followed by influenza B virus activity observed until the end of the season. The indexes of morbidity were higher than in the previous season, while the rates of hospitalization and mortality were lower, lethal cases being detected in persons 65 years old and older. Epidemic strains of influenza A(H3N2) virus belonged to 3c.2a genetic group, reference strain A/Hong Kong/4408/2014, and its subgroup 3c.2a1, reference A/Bolzano/7/2016, that are antigenically similar. Strains of influenza B virus were antigenically similar to the B/Brisbane/60/2008 vaccine virus. Strains were sensitive to oseltamivir and zanamivir. The share participation of non-influenza ARI viruses was similar to preliminary epidemic seasons. WHO has issued recommendations for influenza virus vaccines composition for 2017-2018 for the Northern hemisphere.

**Key words:** epidemic season 2016-2017; influenza A(H3N2) virus; antigenic properties; genetic properties; susceptibility to anti-neuraminidase inhibitors; influenza virus vaccines composition 2017-2018 for the Northern hemisphere.

**For citation:** Lvov D.K., Burtseva E.I., Kirillova E.S., Kolobukhina L.V., Mukasheva E.A., Trushakova S.V., Feodoritova E.L., Merkulova L.N., Krasnoslobodtsev K.G., Garina E.O., Fedyakina I.T., Aristova V.A., Vartanyan R.V., Kisteneva L.B., Deryabin P.G., Prilipov A.G., Rosatkevich A.G., Breslav N.V., Kruzhkova I.S., Belyaev A.L., Aksel'rod E.V., Sadykova G.K., Shlyapnikova O.V., Bazarova M.V., Devyatkin A.V. Drift of influenza A(H3N2) virus: biological, antigenic and genetic properties in epidemic season 2016-2017 in Russia and countries of the Northern hemisphere. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(2): 61-68. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-61-68>

**For correspondence:** Elena I. Burtseva, Leading researcher of the Laboratory of influenza etiology and epidemiology, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Federal State Budgetary Institution «National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: [elena-burtseva@yandex.ru](mailto:elena-burtseva@yandex.ru)

### Information about authors:

Lvov D.K., <http://orcid.org/0000-0001-8176-6582>; Deryabin P.G., <http://orcid.org/0000-0002-8522-9554>  
Burtseva E. I., <http://orcid.org/0000-0003-2518-6801>;

**Acknowledgments for the longstanding collaboration in surveying the influenza virus circulation in the Russian Federation.** The authors are grateful to the staff of regional offices of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing and the FBHI "Federal Hygienic and Epidemiological Center" (Novgorod Region, Yaroslavl Region, Vladimir Region, Chuvash Republic, Tomsk Region, Penza Region, Jewish Autonomous Region, Orenburg Region, Primorski Krai) collaborating with the Center for Influenza Ecology and Epidemiology. We are also grateful to the staff of the Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 1, Moscow, for data and clinical samples used to survey the influenza virus circulation in the Russian Federation in the 2016-2017 season. This work was supported by the Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA. CoAg: U51IPOO527-05.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 29 November 2017  
Accepted 12 December 2017

## Введение

Вирус гриппа А(Н3N2), вызвав пандемию «гонконгского гриппа» в 1968 г., в последующие годы доминировал как минимум в 30 эпидемических сезонах. Срок его непрерывной циркуляции в качестве эпидемического/сезонного вируса уже превысил продолжительность активности других вирусов гриппа А, вызвавших пандемии XX столетия, - А(Н1N1) («испанки»), период циркуляции которого составил 39 лет, его возврат в циркуляцию произошёл в 1977 г. с последующим периодом достаточно низкой активности до 2009 г., и А(Н2N2) («азиатского гриппа»), период циркуляции которого длился с 1957 г. всего 11 лет.

Современные штаммы вируса гриппа А(Н3N2) полностью утратили антигенное родство с родоначальником пандемического цикла А/Гонконг/1/68. Кроме того, в отличие от других вирусов гриппа его эволюционная изменчивость имела линейный, поступательный характер, хотя в отдельные периоды были выявлены реверсии некоторых его дрейф-вариантов, примерами которых могут служить штаммы, выделенные в Австралии в 1979 г. и на Кубе в 1985 г. [1].

Дрейф вируса гриппа А(Н3N2), наблюдаемый с 1968 г., обусловил изменения его биологических свойств, среди которых рост числа штаммов с термолабильным гемагглютинином, резистентность к ингибиторам сывороток

животных, изменение тропности к тканям куриного эмбриона (КЭ) и культуре клеток MDCK, в том числе снижение способности агглютинировать эритроциты кур и человека, а также их низкая иммуногенность, что затрудняло изоляцию штаммов из клинических образцов, их типирование и отбор кандидатов в вакцинные штаммы. Популяция вируса гриппа А(Н3N2) резистентна к препаратам адамантанового ряда, но сохранила чувствительность к умифеновиру и препаратам с антинейраминидазной активностью.

В сезоне 2014—2015 гг. произошли аминокислотные замены в поверхностных белках вируса гриппа А(Н3N2), что привело к появлению новых генетических групп, различавшихся также по антигенным свойствам. Именно в этом сезоне регистрировали высокую интенсивность эпидемии как в России, так и в других странах мира, в период которой были отмечены случаи заболеваний у привитых людей, а также случаи гриппа с летальными исходами у детей и лиц пожилого возраста [2–4].

В настоящее время популяция вируса гриппа А(Н3N2) представлена следующими референс-штаммами: А/Техас/50/2012 (группа 3С.1), А/Гонконг/4801/2014 (группа 3С.2а), А/Самара/73/2013 (группа 3С.3а), А/Швейцария/9715293/2013 (группа 3С.3а) и А/Нидерланды/525/2014 (группа 3С.3b); долевое участие в период сезонов также различается. Кроме того, к началу эпидемического сезона 2016—2017 гг. были выявлены аминокислотные замены в гемагглютинине (НА1) группы 3С.2а с выделением новой подгруппы 3С.2а1, представленной референс-штаммом А/Большано/7/2016 (N171K, N121K).

В статье представлены данные о развитии эпидемий гриппа на отдельных территориях РФ и в странах Северного полушария, результаты изучения биологических и молекулярно-генетических свойств вируса гриппа А(Н3N2), а также проблемы применения традиционных методов исследований.

### Материал и методы

*Сбор данных о заболеваемости и лабораторной диагностике гриппа и ОРВИ.* В рамках эпидемиологического надзора за циркуляцией вирусов гриппа в РФ Центр экологии и эпидемиологии гриппа (ЦЭЭГ) Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» в сотрудничестве с 10 опорными базами, представленными территориальными управлениями и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора в европейской части, на Урале, Сибири и Дальнем Востоке, провели анализ показателей заболеваемости, госпитализации и случаев с летальными исходами, этиологически связанных с вирусами гриппа и ОРВИ, в различных возрастных группах населения, а также результатов лабораторной диагностики, полученных с использованием метода иммунофлюоресцирующих антител (МИФ), полимеразной цепной реакции (ПЦР), изоляции вирусов гриппа. Исследование охватывало период с 40-й недели (начало октября) 2016 г. до 21-й недели (май) 2017 г.

*Отбор пациентов и взятие материала.* В исследование были включены пациенты, госпитализированные в 1-ю инфекционную клиническую больницу г. Москвы, а также амбулаторные и госпитализированные пациенты с опорных баз ЦЭЭГ. При подозрении на гриппозную инфекцию у заболевших проводили забор назальных смывов не позднее 3—4-го дня от начала болезни. Кро-

ме того, в случае летального исхода в ЦЭЭГ поступал секционный материал (ткани бронхов, трахеи, легких, селезенки).

*Изоляцию вирусов гриппа* проводили по общепринятым методикам из клинических материалов в КЭ, на клетках культуры ткани MDCK (вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 и В) и MDCK-SIAT1 (грипп А(Н3N2)), любезно предоставленной для научных целей автором линии, д-ром биол. наук М. Матросовичем [5–7].

*Типирование изолятов* выполняли в реакции торможения гемагглютинирующей активности (РТГА) по общепринятой методике с диагностическими сыворотками к эталонным и эпидемическим вирусам: А/Калифорния/7/2009 (Н1N1)pdm09, А/Гонконг/5738/2014 (Н3N2), выделенный на КЭ и MDCK, В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата-подобных) и В/Брисбен/60/08 (линия В/Виктория-подобных) [6, 7]. При постановке РТГА с изолятами вируса гриппа А(Н3N2) использовали её модификацию с учётом рекомендаций ВОЗ [5–7].

*Детекцию РНК вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В* проводили с помощью тест-систем «АмплиСенс Influenza viruses А/В», «АмплиСенс Influenza virus А/Н1-swine-FL», «АмплиСенс Influenza virus А-тип-FL» («ИнтерЛабСервис», Москва) согласно рекомендациям производителя.

*Амплификацию и секвенирование* штаммов вируса гриппа А(Н3N2) выполняли путём выделения РНК по методу Хомчинского. Использовали следующие праймеры: НА3\_448F - GAAAGCTTCAATGGACTGGAG; НА3\_640R - TGAGCATACAGGAAGATTTGGTC; НА3\_1128F - TGGTACGGTTTCAGGCATCA; НА3\_10Funi - AAGCAGGGGAGAATTCTATTAACC; НА3\_1740R - TAATGCACTCAAATGCAAATGTT. Первичную нуклеотидную последовательность фрагментов ПЦР определяли методом Сэнгера на автоматическом секвенаторе ABI Prism 3130xl («Applied Biosystems», США) согласно рекомендациям производителя. Анализ нуклеотидных и соответствующих им аминокислотных последовательностей проводили с использованием пакета прикладных программ Lasergene («DNASTAR Inc.», США).

Чувствительность штаммов к противогриппозным препаратам оценивали с помощью молекулярно-генетических методов, описанных ранее [8].

### Результаты

На сотрудничающих с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» территориях превышение эпидемического порога заболеваемости ОРВИ по отношению к среднему показателю по РФ (69,5 на 10 тыс. населения) регистрировали в более ранние сроки по сравнению с предыдущим сезоном: на 49-й неделе 2016 г. показатель составил 73,8 на 10 тыс. населения с последующим быстрым ростом и достиг пиковых значений уже через 2 нед (98,8). Каникулы, отпуска и выходные дни в начале января 2017 г., по-видимому, повлияли на снижение показателей, что подтверждается их динамикой: снижением до 53,4 в 1-ю неделю 2017 г. с последующим ростом на 2—7-й неделе 2017 г. (с 77,0 до 93,9 соответственно). Тенденция к стойкому снижению показателей, ниже пороговых значений, наблюдалась с 13-й недели 2017 г.

Наиболее вовлеченными в эпидемию были дети 0–2 лет (403,2 на 10 тыс. населения) и 3–6 лет (363,3), в то же время заболеваемость гриппом и ОРВИ взрослого населения была значительно ниже и составила 23,9 (табл. 1).

Таблица 1

**Средняя заболеваемость гриппом и ОРВИ в городах РФ, сотрудничающих с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, в период с октября 2016 г. до июня 2017 г.**

Города	Возрастные группы				
	всё население	0–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15 лет и старше
Великий Новгород	85,2	638,3	424,1	280,2	25,7
Липецк	77,3	508,6	558,4	224,7	21,9
Владимир	89,3	571,6	511,1	264	36,1
Ярославль	50,9	267,4	256,6	145,1	24,1
Пенза	16,3	7,8	11,1	7,8	17,4
Чебоксары	78,5	349,4	322,2	177,6	37,9
Оренбург	73,8	464,6	430,7	151,5	26,4
Томск	48,1	260	240,7	98,8	22,9
Владивосток	42,0	309,7	326,5	110,2	11,1
Биробиджан	86	654,9	551,2	210,2	15,5
Среднее значение	64,7	403,2	363,3	167,0	23,9
Разброс значения	16,3-86,0	7,8 – 654,9	11,1 – 558,4	7,8 – 280,2	11,1 – 37,9

Несмотря на более низкие значения показателей на пике эпидемии (98,8), по сравнению с предыдущим сезоном (136,6) средние показатели заболеваемости были даже несколько выше как в отдельных возрастных группах (7–14 и 15 лет и старше), так и по совокупному населению (64,7 и 58,2 соответственно).

4320 пациентам (5268 в 2016 г.) был поставлен клинический диагноз гриппа, 583 (14%) из них была показана госпитализация, что значительно меньше по сравнению с предыдущим сезоном (66%). Частота случаев в возрастных группах распределилась следующим образом: 0–2 года – 14% (в прошлом 15%), 3–6 лет – 13% (14%), 7–14 лет – 14% (7%), 15 лет и старше – 59% (64%). Сохраняется тенденция регистрации большего числа случаев госпитализации в возрастной группе 15 лет и старше.

Результаты клинико-эпидемиологического анализа 11 случаев с летальными исходами подтвердили наличие РНК вируса гриппа А(Н3N2) в 10 из них, РНК вируса гриппа В – в 1 случае. Материалы были представлены из Владимира (1 пациент: мальчик, 13 лет, январь 2017 г.), Ярославля (5 пациентов: ребёнок, 2 лет, декабрь 2016 г.; мужчина, 69 лет, декабрь 2016 г.; женщина, 82 лет, декабрь 2016 г.; мужчина, 52 лет, февраль 2017 г.; мужчина, 60 лет, февраль 2017 г.), Пензы (1 пациент: мужчина, 38 лет, декабрь 2016 г.), Владивостока (2 пациента: девочка, 12 лет, январь 2016 г.; мужчина, 66 лет, январь 2017 г.) и Биробиджана (2 пациента: женщина, 72 лет, январь 2017 г.;

женщина, 85 лет, февраль 2017 г.). От двух пациентов удалось выделить штаммы вируса гриппа А(Н3N2) – А/Ярославль/48-Т/2016 (трахея) и А/Ярославль/48-С/2016 (селезёнка), а также А/Владивосток/80/2016 (смыв).

Средний возраст пациентов составил 57 лет (2 – 85), 7 пациентов – мужчины, средняя длительность заболевания до летального исхода – 9 дней (3 – 16). У всех умерших в анамнезе не было указаний на вакцинацию против гриппа и раннее лечение противовирусными препаратами, у 7 из них была диагностирована вирусная пневмония.

Первые случаи гриппа были детектированы в ноябре 2016 г. (на 45-й неделе – 2 случая гриппа А(Н3N2) в Ярославле). В течение декабря число случаев гриппа стало резко нарастать и к концу месяца достигло максимальных показателей (40,5% положительных на грипп из числа обследованных), при этом 38,6% из них были диагностированы как грипп А(Н3N2). На 7-й неделе 2017 г. структура циркулировавших штаммов изменилась (16,7% было типировано как грипп А(Н3N2) и 22% – как грипп В), и в последующие недели регистрировали доминирование штаммов вируса гриппа В. Максимальное количество положительных на грипп В проб (29,7%) было зафиксировано на 10-й неделе 2017 г. Последние случаи гриппа А(Н3N2) детектировали на 16-й неделе 2017 г. (Владивосток), гриппа В – на 21-й неделе 2017 г. (Ярославль, Пенза, Томск).

В период всего эпидемического сезона долевое участие вирусов гриппа по совокупности результатов применения всех лабораторных методов составило: А(Н3N2) – 60%, В – 39% и А(Н1N1)pdm09 – 1% (всего 11 случаев).

Таблица 2

**Диагностика гриппа и ОРВИ в городах РФ, сотрудничающих с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, в период с октября 2016 г. до июня 2017 г.**

ОРВИ	Число положительных результатов/% при исследовании методами:				
	ОТ-ПЦР	МИФ	изоляция штаммов	серологическими	любым из методов
Число обследованных на грипп/ОРВИ	10 047/4628	3 897	1584	68	12 173
А (не типирован)	5/0,05			0	5/0,04
А(Н1N1)pdm09	4/0,04			7/10,3	11/0,1
А(Н3N2)	1767/17,6	276/7,1	154/9,7	10/14,7	1870/15,4
В	1127/11,2	225/5,8	235/14,8	10/14,7	1258/10,3
Грипп в целом	2 903/28,9	501/12,9	389/24,5	27/39,7	3137/25,8
Парагрипп	118/2,5	608/15,6	н/и	0	н/и
Аденовирусы	121/2,6	267/6,8	н/и	0	н/и
РС-вирус	108/2,3	185/4,7	н/и	0	н/и
Риновирус	369/8,0			0	
Другие ОРВИ	192/4,1*		н/и	0	н/и
ОРВИ в целом	908/19,6	1060/27,2	н/и	0	н/и

Примечание. \* – в том числе 87 случаев метапневмовирусной инфекции, 29 – бокавирусной инфекции, 20 – коронавирусной инфекции, 49 – микоплазменной пневмонии, 7 – хламидийной инфекции; н/и - не исследовали; ОТ-ПЦР – обратнотранскрип-тазная ПЦР.

Таблица 3

Суммарная диагностика гриппа (МИФ, ПЦР и изоляция) в городах РФ, сотрудничающих с Институтом вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, в период с октября 2016 г. до июня 2017 г.

Города	Число проб	A (H1N1) pdm09	A (H3N2)	A в целом	B
Великий Новгород	619		85	85	57
Липецк	877		66	66	65
Владимир	1007	4	157	161	106
Ярославль	1053		276	276	157
Пенза	1223		53	53	36
Чебоксары	845		140	140	169
Оренбург	1226		97	97	48
Томск	1118		102	102	123
Владивосток	844		132	132	72
Биробиджан	1160		180	181	32
Абс.	12 173	4	1 870	1 879	1 258
%	100	0,03	15,4	15,4	10,3

В табл. 2 представлен объём проведённых исследований. Частота положительных на грипп проб, по данным применения всех методов, составила 25,8%, при этом более часто грипп детектировали методом ПЦР (28,9%); эффективность изоляции в чувствительных культурах была высокой и составила 24,5%, что связано с предварительным отбором положительных проб для выделения в чувствительных системах по данным ПЦР.

В структуре детектированных случаев ОРВИ негриппозной этиологии, по данным МИФ, парагрипп выявлен в 15,6% (в предыдущем сезоне – в 18,1%), аденовирусы – в 6,8% (7,4%) и РС-вирус – в 4,7% (2,7%); по данным ПЦР, в 8% случаев (3%) была детектирована риновирусная инфекция.

Этиологию эпидемических подъёмов заболеваемости определяли 2 вируса гриппа – A(H3N2) и B; вирус гриппа A(H1N1)pdm09 был детектирован в единичных случаях. Их долевое участие на разных территориях РФ представлено в табл. 3. На большинстве сотрудничающих территорий доминировал вирус гриппа A(H3N2), долевое участие которого в структуре ОРВИ составило 15,4%, в структуре циркулирующих вирусов гриппа – 60%. В то же время его активность была несколько ниже в Чебоксарах и Томске и равнозначная с активностью вируса гриппа B – в Липецке.

Антигенная характеристика 131 штамма вируса гриппа A(H3N2), выделенного в декабре 2016 г. – мае 2017 г., определила родство этих штаммов с эталоном A/Гонконг/5738/2014 (подобный вакцинному), они взаимодействовали с сывороткой к этому вирусу от 1/4 до полного гомологичного титра; 209 штаммов гриппа типа B имели близкое родство с эталоном B/Брисбен/60/2008 (вакцинный) и взаимодействовали с сывороткой к этому вирусу от 1/4 до полного гомологичного титра.

При генетическом анализе 29 штаммов вируса гриппа A(H3N2), выделенных в декабре 2016 г. – марте 2017 г., установлена принадлежность 43 из них к A/Гонконг/4801/2014 (группа 3С.2а) и штамма A/Липецк/188/2016 – к генетической подгруппе 3С.2а1,

представленной A/Большано/7/2016 (см. рисунок). 5 штаммов вируса гриппа B были отнесены к линии B/Брисбен/60/2008, входившей в состав гриппозных вакцин.

Изучение чувствительности 31 эпидемического штамма вирусов гриппа (21 – A(H3N2) и 10 – B) к препаратам с антигептаминидазной активностью не выявило специфических мутаций, ответственных за снижение их активности.

### Обсуждение

Представленные в настоящей работе данные во многом согласуются с результатами, полученными в других странах Северного полушария [9]. В Европейском регионе и странах Азии высокую активность вируса гриппа A(H3N2) детектировали с 52-й недели 2016 г. до 4-й недели 2017 г., в США – несколько позже (с 6-й по 10-ю неделю 2017 г.). Некоторый рост активности вируса гриппа A(H1N1)pdm09 отмечали страны Юго-Восточной и Южной Азии в марте 2017 г. В странах Африки была отмечена высокая активность вируса гриппа B, а к марту 2017 г. зафиксирована активность и вируса гриппа A(H3N2). В апреле 2017 г. активность вирусов гриппа в странах Северного полушария продолжала снижаться и во многих из них достигла значений ниже пороговых.

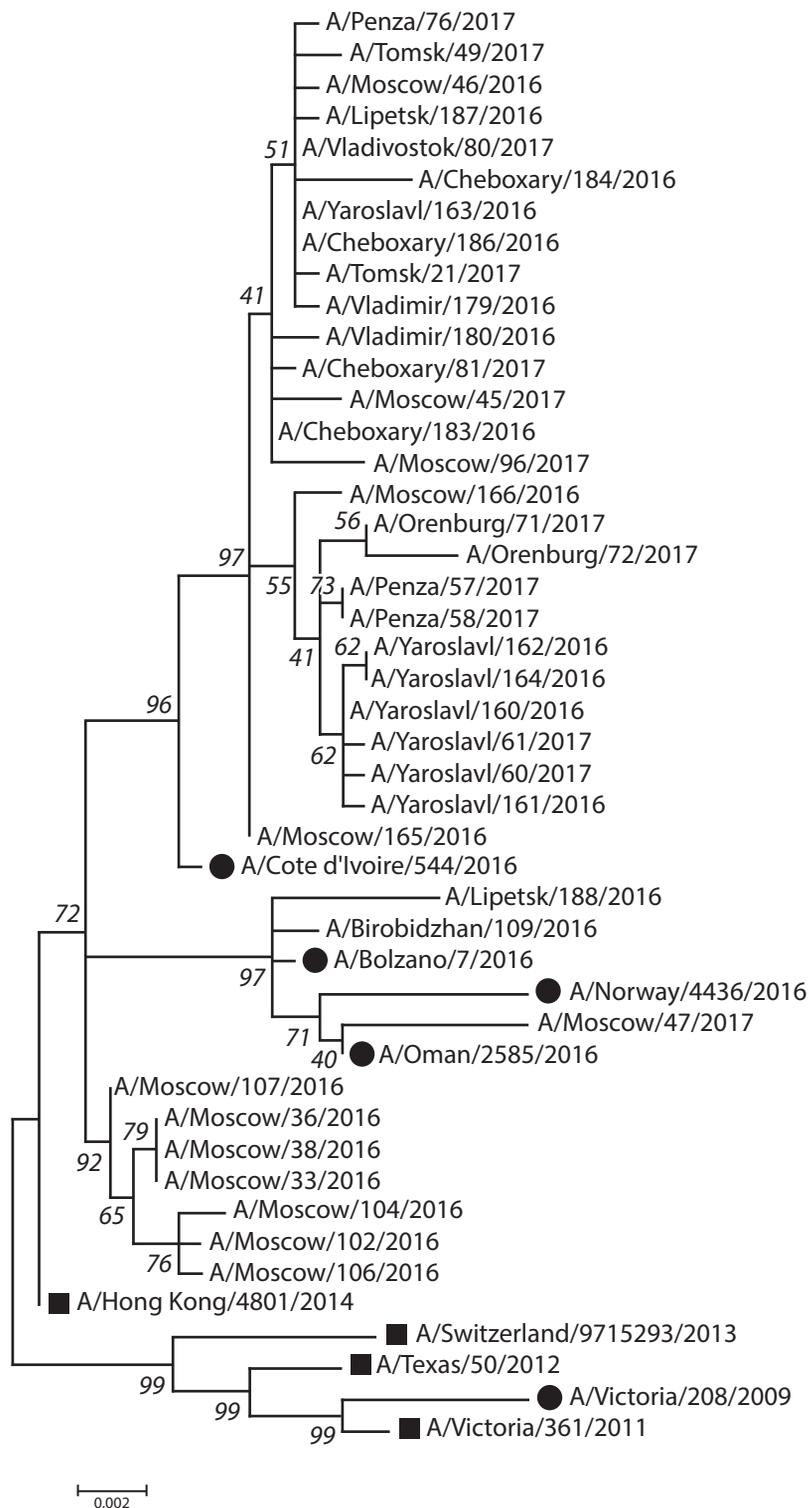
Оценки рисков инфицирования и тяжелых форм гриппозной инфекции, проведённые в странах Европейского региона и США, показали высокую частоту диагностирования гриппа A(H3N2) у госпитализированных лиц (до 98% от числа детектированных случаев гриппа A, США), у пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией (до 33%, из них A(H3N2) – 92%, Европейский регион) и в случаях с летальными исходами (99%, США). Многие страны отмечали большее число тяжелых и летальных форм гриппозной инфекции в возрастной группе 65 лет и старше [10–12].

Популяция циркулировавших штаммов была представлена в основном, как и в России, вирусами гриппа A(H3N2) и B, однако их активность и антигенные свойства имели в некоторых странах свои особенности.

Долевое участие вирусов гриппа в Европейском регионе, по данным дозорного эпиднадзора, составило по гриппу A – 89% (A(H3N2) – 99% и A(H1N1)pdm09 – 1%), по гриппу B – 11% (линии B/Виктория-подобных – 45% и линии B/Ямагата-подобных – 55%).

Популяция вируса гриппа A(H3N2) была представлена несколькими генетическими группами, при этом большинство из них были отнесены к генетической группе 3С.2а (A/Гонконг/4801/2014) и генетической подгруппе 3С.2а1 (Большано/7/2016), которые имеют близкое родство друг с другом, и, таким образом, соответствовали свойствам вакцинного вируса. По данным ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, из 75 штаммов, выделенных в начале эпидемического сезона и изученных с использованием полногеномного секвенирования, 69 (92%) были отнесены к генетической группе 3С.2а [13]. В то же время в странах Европейского региона установлена высокая частота представителей новой генетической подгруппы вируса гриппа A(H3N2) – 3С.2а1, которая в популяции вируса составила 70% [12].

В отличие от России популяция штаммов вируса гриппа B была гетерогенна и представлена обеими эволюционными линиями практически с равнозначной активностью (Европейский регион) или небольшим доминированием штаммов линии B/Ямагата-подобных (57%,



Филогенетическое древо штаммов вируса гриппа А(Н3N2), выделенных в эпидемиологические сезоны 2015–2016 и 2016–2017 гг.

США). Определённый интерес представляют данные об изоляции штаммов вируса гриппа В линии В/Виктория-подобных (так называемая подгруппа с аминокислотными заменами в позициях I180V и R498K и делецией в позиции 162/163), которые отличаются по антигенным свойствам от референс-вируса (В/Брисбен/60/2008), что

указывает на наметившийся дрейф этого вируса впервые с 2008 г. Однако оценить активность и широту географического распространения таких вариантов пока не представляется возможным.

В ряде стран проведена оценка эффективности гриппозных вакцин, которая, по данным раннего мониторинга, составила 32% (Финляндия) и 28% (Швеция) у лиц 65 лет и старше; 42% (Канада), 43% (США) и 38% (Европа) – у лиц всех возрастных групп [12].

К маю 2017 г. странами было протестировано более 7 тыс. штаммов вирусов гриппа на чувствительность к препаратам с противогриппозной активностью [10–13]. 23 из 693 изученных штаммов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 проявили пониженную чувствительность. Один из штаммов, выделенный в Австралии от пациента, принимавшего озельтамивир, содержал мутацию H275Y, с которой связывают резистентность к озельтамивиру и перамивиру. Другие штаммы, выявленные в США, содержали мутацию D199G, с которой связывают резистентность только к озельтамивиру. Все изученные штаммы вируса гриппа А(Н3N2) были чувствительными к ингибиторам нейраминидазы. Из изученных 1143 штаммов вируса гриппа В только 2 штамма линии В/Виктория-подобных проявили пониженную чувствительность к ингибиторам нейраминидазы. Один из штаммов имел замену A200T (США), второй – H431Y (Малайзия), причём последняя из этих замен определяет высокую резистентность ко всем 4 ингибиторам нейраминидазы. Все изученные штаммы сохранили резистентность к ремантадину.

17 марта 2017 г. опубликованы материалы консультативного совещания экспертов ВОЗ по составу гриппозных вакцин для стран Северного полушария на 2017–2018 гг., в которых проведена замена только одного из трёх вирусов - компонента А(Н1N1)pdm09: А/Калифорния/7/2009 на А/Мичиган/45/2015 [14]. В состав трёхвалентных гриппозных вакцин включены штамм вируса гриппа А(Н3N2) – А/Гонконг/4805/2014 и вируса гриппа В – В/Брисбен/60/2008 (линии В/Виктория-подобных). В состав четырёхвалентных вакцин рекомендован вирус гриппа В/Пхукет/3973/2013 (линия В/Ямагата-подобных). Эти же вирусы были рекомендованы в сентябре 2016 г. для стран Южного полушария.

С октября 2016 г. продолжали детектировать случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц и свиней [15].

Особую обеспокоенность вызывают случаи инфицирования людей вирусом гриппа птиц А(Н7N9), который имел наибольшую распространённость (646 случаев), а также мутировал, проявив высокую патогенность для птиц [16].

На 01.07.2017 зарегистрировано 1533 случая инфицирования людей, не менее 573 с летальным исходом.

На фоне низкой активности вируса гриппа птиц А(Н5N1) – 2 случая в Египте (всего с 2003 г. детектировано 859 случаев, 453 из них с летальным исходом) и вируса гриппа птиц А(Н5N6) – 2 случая в Китае (всего с 2014 г. детектировано 16 случаев, 6 из них с летальным исходом) особую обеспокоенность вызвал высокопатогенный вирус гриппа птиц А(Н5N8), который достаточно быстро распространился в странах Европы и Азии, в том числе в России, вызвав эпизоотии среди птиц [17, 18]. Случаев инфицирования людей не регистрировали, однако остается опасность преодоления этим вирусом межвидового барьера.

Три случая инфицирования людей вирусами гриппа птиц А(Н9N2) были детектированы в Китае. Один из вирусов был изучен с помощью молекулярно-генетических методов, результаты определили его принадлежность к группе А/курица/Гонконг/У280/97 [9]. В США и Европе продолжают регистрировать случаи инфицирования людей вирусами гриппа свиней. В 2017 г. отмечены спорадические случаи в Европе (3 штамма А(Н1N1)v), США (1 – А(Н1N2)v, 1 – А(Н3N2)v и 1 – А(Н7N2)) [15].

### Заключение

В отличие от предыдущего сезона 2015—2016 гг., во время которого доминировал вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, характерными для сезона 2016—2017 гг. в странах Северного полушария стали раннее начало роста показателей заболеваемости, пиковые значения которой регистрировали уже с конца декабря 2016 г. – в январе 2017 г., более высокая интенсивность эпидемии и регистрация тяжелых и летальных форм в возрастной группе 65 лет и старше.

Эпидемические штаммы вируса гриппа А(Н3N2) принадлежали к генетической группе 3С.2а, представленной А/Гонконг/4508/2014, и его подгруппе 3С.2а1, представленной А/Большано/7/2016, которые были близкородственными по антигенным свойствам и, следовательно, соответствовали свойствам вакцинного вируса.

Кроме того, определились трудности с изоляцией штаммов не только на КЭ, но также культуре клеток MDCK с последующим типированием в РТГА с эритроцитами человека. В период проведения исследований штаммы вируса гриппа А(Н3N2) изолировали на модифицированной линии клеток MDCK-SIAT1 с последующим типированием в РТГА с добавлением озельтамивира, согласно рекомендациям специалистов ВОЗ.

В отличие от России, где подавляющее большинство штаммов вируса гриппа В были подобными вакцинному вирусу В/Брисбен/60/2008 (линия В/Виктория-подобных), в других странах мира была отмечена равнозначная или доминирующая активность штаммов вируса гриппа линии В/Ямагата-подобных, что, по-видимому, могло определить низкую эффективность вакцин, особенно в группе лиц 65 лет и старше.

Популяция эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В была чувствительна к озельтамивиру и занамивиру, в то же время штаммы вирусов гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm09 сохранили резистентность к ремантадину.

Наиболее часто диагностировали случаи инфицирования людей вирусом гриппа птиц А(Н7N9), который мутировал в сторону большей патогенности для птиц.

Долевое участие возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии по результатам МИФ было следующим:

парагриппа – 15,6%, аденовирусов – 6,8%, РС-вируса – 4,7%, что было сравнимо с предыдущими эпидемическими сезонами. По данным ПЦР в 8% случаев была детектирована риновирусная инфекция.

**Благодарность за многолетнее сотрудничество в надзоре за циркуляцией вирусов гриппа в Российской Федерации.** Авторы благодарны сотрудникам региональных управлений Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центры гигиены и эпидемиологии», сотрудничающих с ЦЭЭГ: Новгородской области, Ярославской области, Владимирской области, Чувашской Республики, Томской области, Липецкой области, Пензенской области, Еврейской автономной области, Оренбургской области, Приморского края, а также сотрудникам ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗ г. Москвы за предоставление данных и образцов клинических материалов, необходимых в проведении мониторинга циркуляции вирусов гриппа в сезоне 2016—2017 гг. в России.

**Финансирование.** Исследование было частично финансировано Центром по контролю и профилактике заболеваний, Атланта, США, договор CoAg: U51P000527-05.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 3-6, 9-12, 14, 17, 18 см. REFERENCES)

1. Литвинова О.М., Смородинцева Е.А., Деева Э.Г., Лобова Т.Г., Коновалова Н.И. Этиология современного гриппа. В кн.: Киселев О.И., Маринич И.Г., Сомнина А.А. *Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*. СПб.: Боргес; 2003: 55-69.
2. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г., Кириллова Е.С., Трушаква С.В. и др. Особенности эпидемического сезона 2014/2015 гг. по гриппу в разных регионах России. *Инфекционные болезни*. 2015; 13(4): 59-67.
7. МР N.0100/4430-06-34. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация. М.; 2006.
8. Бурцева Е.И., Бреслав Н.В., Кириллова Е.С., Колобухина Л.В., Прилипов А.Г., Мальшев Н.А. и др. Ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа: эффективность в постпандемический период. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 44(2): 32-6.
13. Сайт ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Available at: <http://www.influenza.spb.ru>
15. Данные по случаям инфицирования людей вирусами гриппа птиц и свиней. Available at: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/ru/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/ru/)
16. Случаи инфицирования людей вирусом гриппа птиц А(Н7N9). Available at: [http://who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/ru/index.html](http://who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/ru/index.html).

### REFERENCES

1. Litvinova O.M., Smorodintseva E.A., Deeva E.G., Lobova T.G., Konovalova N.I. Etiology of modern influenza. In: Kiselev O.I., Marinich I.G., Somnina A.A. *Influenza and Other Respiratory Infections: Epidemiology, Prophylaxis, Diagnostic and Treatment [Gripp i drugie respiratornye infektsii: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i terapiya]*. St.Petersburg; 2003: 55-69. (in Russian)
2. L'vov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Deryabin P.G., Kirillova E.S., Trushakova S.V., et al. The peculiarities of influenza virus in epidemic season 2014/2015 in different regions of Russia. *Infektsionnye bolezni*. 2015; 13(4): 59-67. (in Russian)
3. Skowronski D., Chambers C., Sabaiduc S., Serres G. De., Dickinson J.A., Winter A.L., et al. Interim estimates of 2014/2015 vaccine effectiveness against influenza A(H3N2) from Canada's Sentinel Physician Surveillance network, January 2015. *Euro Surveill*. 2015; 20(4).
4. Pebody R., Warburton F., Ellis J., Andrews N., Thompson C., von Wissmann B., et al. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/2015 mid-season results. *Euro Surveill*. 2015; 20(5).

5. Matrosovich M., Matrosovich T., Carr G., Roberts N.A., H.-D. Klenk. Overexpression of the alpha-2,6-sialyltransferase in MDCK cells increases influenza virus sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J. Virol.* 2003; 77(15): 8418-25.
6. WHO Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. Available at: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/manual\\_diagnosis\\_surveillance\\_influenza/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/manual_diagnosis_surveillance_influenza/en/)
7. MR N.0100/4430-06-34. The isolation of influenza viruses in cell culture and embryonated eggs and their identification. Moscow; 2006. (in Russian)
8. Burtseva E.I., Breslav N.V., Kirillova E.S., Kolobukhina L.V., Pripilov A.G., Malyshev N.A., et al. The inhibitors of influenza virus neuraminidase: efficacy during postpandemic period. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2016; 44(2): 32-6. (in Russian)
9. Review of global influenza activity, 2015–2016. Available at: [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/en/)
10. Global circulation of influenza viruses (GISRS-FluNet, snapshot 24 November 2017). Available at: [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/updates/summaryreport/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summaryreport/en/)
11. A weekly influenza surveillance report prepared by the Influenza Division, CDC, Atlanta, USA (FluView). Available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>
12. Joint ECDC-WHO/Europe weekly influenza updates. Available at: <http://www.flunews europe.org/>
13. Official website of FSBI «Research Institute of influenza» Ministry of Health of Russia. Available at: <http://www.influenza.spb.ru> (in Russian)
14. Weekly Epidemiological Record. 2017; 92(11): 117-28. Available at: <http://www.who.int/wer/2017/wer9211/en/>
15. Avian and other zoonotic. Available at: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/en/)
16. Avian influenza A(H7N9) virus. Available at: [http://who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/influenza\\_h7n9/en/index.html](http://who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/en/index.html)
17. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A(H5N1) reported to WHO. Available at: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/H5N1\\_cumulative\\_table\\_archives/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/)
18. Assessment of risk associated with influenza A(H5N8) virus. Available at: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/avian\\_influenza/riskassessment\\_AH5N8\\_201611/en/](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/avian_influenza/riskassessment_AH5N8_201611/en/)

Поступила 29.11.17  
Принята в печать 12.12.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.371:578.8321.011

*Цыбалова Л.М., Степанова Л.А., Шуклина М.А., Петров С.В., Ковалёва А.А., Потапчук М.В., Шалджян А.А., Забродская Я.А., Егоров В.В.*

## КРОСС-ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА НВс4М2е

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург

Одной из актуальнейших задач в области профилактики гриппа и предотвращения пандемий этой инфекции является создание вакцин, индуцирующих иммунный ответ против всех вирусов гриппа А, представляющих угрозу для человека. Разработка таких кросс-протективных вакцин ведется в мире более 10 лет. Несколько препаратов находятся в стадии клинических исследований. Нами был изучен рекомбинантный белок НВс4М2е, состоящий из 4 tandemно соединённых копий высококонсервативного наружного домена белка М2 вируса гриппа А, генетически слитого с белком-носителем – коровым антигеном вируса гепатита В. В качестве адъюванта в кандидатной вакцине использовался коммерческий препарат Деринат. Доклинические исследования на лабораторных животных (мыши, хорьки) показали, что иммунизация приводит к формированию высокого уровня специфических иммуноглобулинов в крови и бронхоальвеолярных лавжах. При этом вырабатываются иммуноглобулины субтипа IgG2a, наиболее важного медиатора антителозависимой цитотоксичности. Вакцина стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и образование CD4+ и CD8+ Т-клеток, синтезирующих гамма-интерферон. При экспериментальном заражении летальными дозами (5 LD<sub>50</sub>) вирусов гриппа А субтипов Н1N1, Н2N2, Н3N2, Н1N1рdm09 иммунизированные животные перенесли инфекцию в лёгкой форме и практически полностью были защищены от гибели (90–100%). Репликация вируса в лёгких иммунизированных мышей снижалась на 1,8 - 4,8 log<sub>10</sub>. Высокая иммуногенность вакцины и снижение тяжести экспериментальной инфекции продемонстрировано также на хорьках. Разработанная рекомбинантная вакцина Унифлю обладает высокой специфической активностью и выраженной кросс-протективностью. При условии успешных клинических исследований она может рассматриваться как предпандемическая.

Ключевые слова: *грипп А; рекомбинантная вакцина; лабораторные животные; иммуногенность; кросс-протективность.*

*Для цитирования:* Цыбалова Л.М., Степанова Л.А., Шуклина М.А., Петров С.В., Ковалёва А.А., Потапчук М.В., Шалджян А.А., Забродская Я.А., Егоров В.В. Кросс-протективные свойства противогриппозной вакцины на основе рекомбинантного белка НВс4М2е. *Вопросы вирусологии.* 2018; 63(2): 68-76

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-2-68-76>

*Tsybalova L.M., Stepanova L.A., Shuklina M.A., Petrov S.V., Kovaleva A.A., Potapchuk M.V., Shaldzhan A.A., Zabrodskaia Ya.A., Egorov V.V.*

## CROSS-PROTECTIVE PROPERTIES OF AN INFLUENZA VACCINE BASED ON НВс4М2е RECOMBINANT PROTEIN

Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376, Russian Federation

*Для корреспонденции:* Цыбалова Людмила Марковна, д-р мед. наук, зам. директора ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России по научной работе, руководитель отдела вакцинологии. 197376, г. Санкт-Петербург. E-mail: [sovets@influenza.spb.ru](mailto:sovets@influenza.spb.ru)