

11. Mokrousov I., Narvskaya O., Limeshenko E. et al. Efficient discrimination within *Corynebacterium diphtheriae* clonal group by a novel macroarray-based method. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43, № 4: 662-668.
12. Popovic T., Kombarova S. J., Reeves M. W. et al. Molecular epidemiology of diphtheria in Russia. *J. Infectious Diseases.* 1997, 174: 1064-1072.
13. Spratt B. G., Maiden M. C. Bacterial population genetics, evolution and epidemiology. *Philosophical Transactions Royal Society B.* 1999, 354: 701-710.
14. Viguetti S., Pacheco L., Santos L. et al. Multilocus sequence types of invasive *C. diphtheriae* isolated in the Rio de Janeiro urban area, Brazil. *J. Epidemiol. Infect.* 2011, 139: 1-4.
15. Wagner K., White J., Lucenko I. et al. Diphtheria in postepidemic period, Europe, 2000 — 2009. *J. Emerg. Infect. Dis.* 2012, 18 (2): 217-225.
16. Zakikhany K., Efstratiou A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol.* 2012, 7 (5): 595-607.
17. Zoysa A., Efstratiou A., Hawkey P. H. et al. Molecular characterization of diphtheria toxin repressor (*dtxR*) genes present in nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains isolated in the United Kingdom. *J. Clinical Microbiology.* 2005, 43, 1: 223-228.

*Поступила 01.06.16*

Контактная информация: Чагина Ирина Алексеевна,  
125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, р.т. (499)747-64-84

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*С.Б.Яцышина, А.Н.Рентеева, А.В.Валдохина, М.А.Елькина,  
А.С.Сперанская, Е.В.Пимкина, Р.Р.Минтаев, М.Л.Маркелов, В.В.Малеев*

## **ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСОВ ГРИППА А/Н3N2 И В, ЦИРКУЛИРОВАВШИХ В РОССИИ В 2013 — 2015 ГГ.**

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

*Цель.* Установить генетическую характеристику, провести филогенетический анализ и определение молекулярных маркеров резистентности к этиотропным препаратам вирусов гриппа А/Н3N2 и В, циркулировавших в России в 2013 — 2015 гг. *Материалы и методы.* Исследованы 80 биологических образцов, содержащих РНК вируса гриппа А/Н3N2, и 31 образец, содержащий РНК вируса гриппа В. Секвенирование фрагментов ПЦР выполнялось на ABI-3100 PRIZM™ GeneticAnalyzer (AppliedBiosystems, США) и с использованием MiSeq (Illumina, США). Обработка и анализ данных проводились с помощью программ CLC v.3.6.5., DNASTAR и BioNumerics v.6.5. *Результаты.* В 2013 — 2014 гг. доминировали вирусы гриппа А/Н3N2 клайда 3С.3, подобные вакцинному штамму А/Texas/50/2012, 10% принадлежали к субклайду 3С.2а и 10% — к 3С.3b. Подавляющее большинство (81%) вирусов 2014 — 2015 гг. вошли в клайд 3С.2а, доля вирусов, относящихся к 3С.3b и 3С.3а, составляла 9% и 10%. Среди исследованных вирусов гриппа В преобладали Ямагата-подобные, лишь 1 вирус в 2014 — 2015 гг. относился к линии Виктория, обнаружен 1 реассортант линий Ямагата и Виктория. Во всех вирусах гриппа А/Н3N2 выявлена мутация устойчивости к ремантадину S31N (белок М2). Мутации, определяющие устойчивость к озельтамивиру (ген NA), вирусов гриппа А/Н3N2 и В обнаружены не были. *Заключение.* Подъем заболеваемости гриппом в 2014 — 2015 гг. обусловлен появлением вирусов гриппа А/Н3N2 и В, отличающихся по антигенному составу от циркулировавших ранее и от вошедших в вакцину, что привело к решению ВОЗ заменить компоненты А/Н3N2 и В вакцины 2015 — 2016 гг. Одновременная циркуляция двух линий вируса гриппа В и появление их реассортантов свидетельствует о целесообразности применения четырехвалентной вакцины, включающей обе линии.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 60—72

Ключевые слова: вирусы гриппа, ПЦР, филогенетический анализ

S.B. Yatsyshina, A.N. Renteeva, A.V. Valdokhina, M.A. Elkina,  
A.S. Speranskaya, E.V. Pimkina, R.R. Mintaev, M.L. Markelov, V.V. Maleev

## GENETIC CHARACTERISTICS OF INFLUENZA A/H3N2 AND B VIRUSES THAT HAD CIRCULATED IN RUSSIA IN 2013 — 2015

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

**Aim.** Establish genetic characteristics, carry out phylogenetic analysis and determination of molecular markers of resistance to etiotropic preparations against influenza A/H3N2 and B viruses that had circulated in Russia in 2013 — 2015. **Materials and methods.** 80 biological samples containing influenza A/H3N2 virus RNA and 31 samples containing influenza B virus RNA were studied. Sequencing of PCR fragments was carried out in ABI-3100 PRIZMTM GeneticAnalyzer (Applied Biosystems, USA) and using MiSeq (Illumina, USA). Data treatment and analysis was carried out using CLC v.3.6.5., DNASTAR and BioNumerics v.6.5. programs. **Results.** In 2013 — 2014 A/Texas/50/2012-like clade 3C.3 influenza A/H3N2 viruses dominated, 10% belonged to subclade 3C.2a and 10% — to 3C.3b. Most of the viruses (81%) of 2014 — 2015 were of 3C.2a clade, the portion of viruses belonging to 3C.3b and 3C.3a was 9 and 10%. Yamagata-like viruses predominated among the studied influenza B viruses, only 1 virus of 2014 — 2015 belonged to Victoria lineage, 1 reassortant of Yamagata and Victoria lineages was detected. Rimantadine-resistance mutation S31N (M2 protein) was detected in all the influenza A/H3N2 viruses. Mutations determining resistance to oseltamivir (NA gene) were not detected in influenza A/H3N2 and B viruses. **Conclusion.** Increase of influenza morbidity in 2014 — 2015 was determined by the emergence of influenza A/H3N2 and B viruses, antigenically distinct from those that had circulated previously and those included into the vaccine, thus resulting in the WHO decision to change A/H3N2 and B components of the 2015 — 2016 vaccine. Simultaneous circulation of 2 lineages of influenza B virus and emergence of their reassortants gives evidence on the necessity of use of quadrivalent vaccines, containing both lineages.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 60—72

Key words: influenza viruses, PCR, phylogenetic analysis

## ВВЕДЕНИЕ

Сезонные эпидемии гриппа ежегодно охватывают значительную часть населения как России, так и всего мира. Этиологическая структура гриппа варьирует от сезона к сезону, в эпидемическом процессе участвуют вирусы гриппа А (субтипы H3N2 и H1N1) и вирусы гриппа В.

Вирус гриппа А/H3N2 циркулирует в популяции людей с 1968 г. (пандемия, названная «гонконгским гриппом») [10]. Периодически он вызывает значительные эпидемии, как, например, в сезоне 2003 — 2004 гг. [18].

В настоящее время циркулируют две антигенные линии вируса гриппа В, обозначаемые В/Victoria/2/1987-like (Викторианская линия) и В/Yamagata/16/1988-like (линия Ямагата) [17]. По-видимому, их разделение произошло в 1970-х годах, когда в Китае впервые был обнаружен вирус гриппа В Викторианской линии [8]. До середины 1980-х доминировала линия Ямагата, с 1987 по 1989 преобладала линия Виктория. В 1990-е годы превалировали вирусы линии Ямагата, за исключением эпидемии в Азии в сезоне 1996 — 1997 гг. В период 2001 — 2006 гг. доминировали вирусы линии Виктория. Начиная с сезона 2006 — 2007 гг. в северном полушарии преобладает линия Ямагата [9]. Вирусы гриппа В обычно не доминируют в этиологической структуре сезонного гриппа.

Анализ этиологической структуры гриппа в США с 1976 по 2007 гг. показал, что в этот временной промежуток грипп А доминировал чаще, чем грипп В

[9]. Грипп В превалировал примерно один раз в 3 — 4 сезона. Среди вирусов гриппа А ведущую позицию значительно чаще занимал субтип А/Н3N2, чем субтип А/Н1N1.

С 2009 года циркулируют вирусы гриппа А двух субтипов: А/Н3N2 и А/Н1N1pdm09 и вирусы гриппа В двух линий (Ямагата-подобные и Виктория-подобные) [6]. В сезоне 2009 — 2010 гг., названном пандемическим, во всем мире превалировал вирус субтипа А/Н1N1pdm09 (98,7%), в конце сезона выявлялся вирус гриппа В. В постпандемическом сезоне 2010 — 2011 гг. доля вируса А/Н1N1pdm09 снизилась (56%), но он все еще продолжал преобладать [22]. В сезонах 2011 — 2012, 2012 — 2013 гг. в России отмечалась низкая интенсивность эпидемического подъема заболеваемости гриппом смешанной этиологии.

Впервые после 2009 г. эпидемия гриппа была вызвана вирусом гриппа субтипа А/Н3N2 (65%) в сезоне 2012 — 2013 гг. в США [16]. В России субтип А/Н3N2 стал превалировать в этиологической структуре гриппа (47,2%), начиная с сезона 2013 — 2014 гг., доля вируса гриппа В составляла 7,8% [4]. Эпидемический сезон 2014 — 2015 гг. в России был умеренным. В структуре идентифицированных вирусов гриппа доля вируса гриппа А/Н3N2 составила 69,5%, вируса гриппа В — 25,0%, а вируса гриппа А/Н1N1pdm09 — всего 5,5% [5]. Летальных случаев, зарегистрированных в России, вызванных вирусами гриппа А/Н3N2 и гриппа В, значительно меньше, чем вызванных вирусом гриппа А/Н1N1pdm09.

В данной работе проведен молекулярно-генетический анализ вирусов гриппа А субтипа Н3N2 и гриппа В, циркулировавших в России в эпидемические сезоны 2013 — 2014, 2014 — 2015 гг. и их сравнение с вакцинными штаммами А/Texas/50/2012 (А/Н3N2), В/Massachusetts/02/2012 (линия Ямагата), В/Brisbane/60/2008 (линия Виктория гриппа В) и между собой. Проведен филогенетический анализ генов гемагглютиниона и нейраминидазы, анализ генома вирусов гриппа на наличие молекулярных маркеров резистентности к противовирусным препаратам.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обнаружение РНК вирусов гриппа А/Н3N2 и В в клиническом и посмертном материале производилось в лабораториях Центров гигиены и эпидемиологии 17 субъектов РФ методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с использованием наборов реагентов «АмплиСенс Influenza virus А/В», «АмплиСенс Influenza virus А-тип-FL» (ЦНИИЭ). В Референс-центре по мониторингу за инфекциями верхних и нижних дыхательных путей на базе ЦНИИЭ в Москве образцы материала исследовались повторно для подтверждения типа (субтипа) вирусов гриппа А/Н3N2 и В и выполнялся молекулярно-генетический анализ.

В сезоне 2013 — 2014 гг. были исследованы 10 клинических образцов (от выздоровевших пациентов), содержащих РНК вируса гриппа А/Н3N2, и 2 клинических образца, содержащих РНК вируса гриппа В (от летальных случаев). В сезоне 2014 — 2015 гг. — 70 образцов гриппа А/Н3N2 (среди них 11 от летальных случаев) и 29 образцов гриппа В (среди них 10 от летальных случаев).

Экстракцию нуклеиновых кислот из биологического материала (мазки со слизистой носоглотки и ротоглотки, посмертный материал (образцы легких, трахеи, бронхов, печени и селезенки) с последующей реакцией обратной транскрипции выполняли с использованием наборов «Рибо-преп» и «Реверта-Л» («АмплиСенс», ЦНИИЭ). Проводилось секвенирование генов

НА, NA и M2 вирусов гриппа А, а также генов НА и NA вирусов гриппа В. Использовались праймеры, образующие в процессе амплификации набор перекрывающихся фрагментов ПЦР:

NAF22H3N2 gcaggggataattctattaaccatg, HAR683H3N2 gittgttgcttcttttgtag, HAF399H3N2 actggagtttaiciatgaaagcttc, HAR1080H3N2 ctcccaccattttctatgaaacc, HAF892H3N2 atcactccaatggaagcatcc, HAR1723H3N2 caaggtgttttaattaatgcacic, NAFH3N2 ccagcagaatacagaattggctc, NARH3N2 gagaataaccagaataaccggacc, HA1F1B atgaaggcaataattgtactact, HA1RB caatggcttgggctgctc, HA2FB gaacctcagggtcttcacctc, HA2R1B atgggaaggaatgattgcagg, HAF954B caaagcaagccttactacacag, HAR1759B cccttatagacagatggagc, NAFB ctctcagaagcactcctaattagc, NARB gtaccatytctatcccaatacagg.

ПЦР выполняли на приборах «Терцик» (ДНК-технология) с использованием реагентов производства «АмплиСенс» (ЦНИИЭ). Секвенирование фрагментов ПЦР осуществлялось методом «cycle sequence» с набором ABI PRISM Big Dye™ v.3.1 (Applied Biosystems, США) на секвенаторе ABI-3100 PRIZM™ Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Анализ нуклеотидных последовательностей выполнялся с использованием блока программ DNASTAR.

Секвенирование вируса А/Moscow/CRIE-141/2015(H3N2) проводилось методом полногеномного секвенирования (MiSeq, Illumina). Получение ДНК-библиотек проводилось с помощью оригинальной методики с использованием реагентов производства «АмплиСенс» (ЦНИИЭ). Секвенирование ДНК-библиотек проводили на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора «MiSeq Reagent Kits V2 (250PE)». Обработку данных полногеномного секвенирования, сборку контигов и картирование ридов осуществляли с помощью программы «CLC Genomics Workbench 3.6.5» (CLC bio, США).

Филогенетический анализ проводился с помощью программы BioNumerics v.6.5. методом Neighbour-Joining с выполнением Bootstrap Test of Phylogeny (1000 репликаций).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В сезонах 2013 — 2014 и 2014 — 2015 гг. был проведен анализ методом секвенирования клинических образцов вирусов гриппа А/Н3N2 и гриппа В, обнаруженных в европейской части России. В сезоне 2013 — 2014 гг. проанализировано: 10 полных сегментов гемагглютинина (НА); 6 фрагментов гена нейраминидазы (NA), 10 полных сегментов МР вирусов гриппа А субтипа А/Н3N2; 2 полных сегмента НА, 2 фрагмента гена NA вирусов гриппа В. В сезоне 2014 — 2015 гг. проанализировано: 70 полных сегментов НА; 8 полных сегментов NA, 44 фрагмента гена NA вирусов гриппа А субтипа А/Н3N2; 29 полных сегментов НА, 28 фрагментов гена NA вирусов гриппа В.

Последовательности нуклеотидов депонированы в базу данных GISAID EpiFlu™. Сезон 2013 — 2014 гг.: Influenza virus A/H3N2: EPI545223-EPI545226, EPI545228, EPI545229, EPI545231-EPI545233, EPI545235, EPI545255, EPI545256, EPI545258-EPI545260, EPI545263, EPI545266, EPI545275, EPI545350-EPI545352, EPI545572, EPI545573, EPI547700-EPI547702; Influenza virus B: EPI545298, EPI545325, EPI545400, EPI548481. Сезон 2014 — 2015 гг.: Influenza virus A/H3N2: EPI623748, EPI623749, EPI623754, EPI623755, EPI623757, EPI623759, EPI623762, EPI623763, EPI623765, EPI623766, EPI623770, EPI623771, EPI623774, EPI623776, EPI623780, EPI623781, EPI623783-EPI623786, EPI623789, EPI623790, EPI623792, EPI623794, EPI623797-EPI623799, EPI623804-EPI623808, EPI623813-EPI623816, EPI623822, EPI623826-EPI623836, EPI623839-EPI623847, EPI623852, EPI623853, EPI623865, EPI623868, EPI623870, EPI623877, EPI623878, EPI623880, EPI623882, EPI623884, EPI623885, EPI623888, EPI623890, EPI623894, EPI623895, EPI623898, EPI623899, EPI623903, EPI623910-EPI623913, EPI638285,

EPI638286-EPI638288, EPI623914-EPI623929, EPI638289-EPI638296, EPI623930-EPI623933, EPI623936, EPI623945-EPI623958; Influenza virus B: EPI638433-EPI638450, EPI643153-EPI643191.

Последовательности нуклеотидов полного генома вируса A/Moscow/CRIE-141/2015(H3N2) депонированы в базу данных GenBank: KU198896-KU198903.

Результаты секвенирования генов HA вирусов A/H3N2 сезона 2013 — 2014 гг. показали их принадлежность к вирусу гриппа А субтипа H3N2 с высокой гомологией (98,6 — 99,0%) с вакцинным штаммом сезона 2013 — 2014 гг. A/Texas/50/2012(H3N2) [20]. В сезоне 2014 — 2015 гомология вирусов, обнаруженных в РФ, с вакцинным штаммом снизилась (97,4 — 98,1%). Процент гомологии по нуклеотидному составу NA вирусов, по сравнению с вакцинным штаммом, был достаточно высок и практически не изменился за 2 сезона (сезон 2013 — 2014: 98,9 — 99,6%; сезон 2014 — 2015: 98,3 — 99,1%).

Среди современных вирусов гриппа А субтипа H3N2 выделяют несколько генетических групп — клейдов [15], которые отмечены на рис. 1, с. 65: «Дендрограмма по гену гемагглютинаина вирусов гриппа А субтипа H3N2 (данные ECDC, Референс-центра ЦНИИЭ 2013 — 2015 гг.). A/Texas/50/2012 — вакцинный штамм сезонов 2013 — 2014 и 2014 — 2015 гг. На дендрограмме показаны аминокислотные замены в HA1 субъединице гемагглютинаина, курсивом с подчеркиванием выделены замены в HA2 субъединице HA».

Состав аминокислот в структуре HA исследованных вирусов и их соответствие определенным клейдам представлено в табл.

Вирусы, обнаруженные в сезоне 2013 — 2014 гг., принадлежали к следующим клейдам: 3C.3 (8 вирусов, 80%), 3C.3b (1 вирус, 10%), 3C.2a (1 вирус, 10%); в сезоне 2014 — 2015 гг. превалировал субклеид 3C.2a — 81% (57 вирусов), также встречались субклеид 3C.3a — 10% (7 вирусов), субклеид 3C.3b — 9% (6 вирусов). Вакцинный штамм A/Texas/50/2012 отнесен к клейду 3C.1.

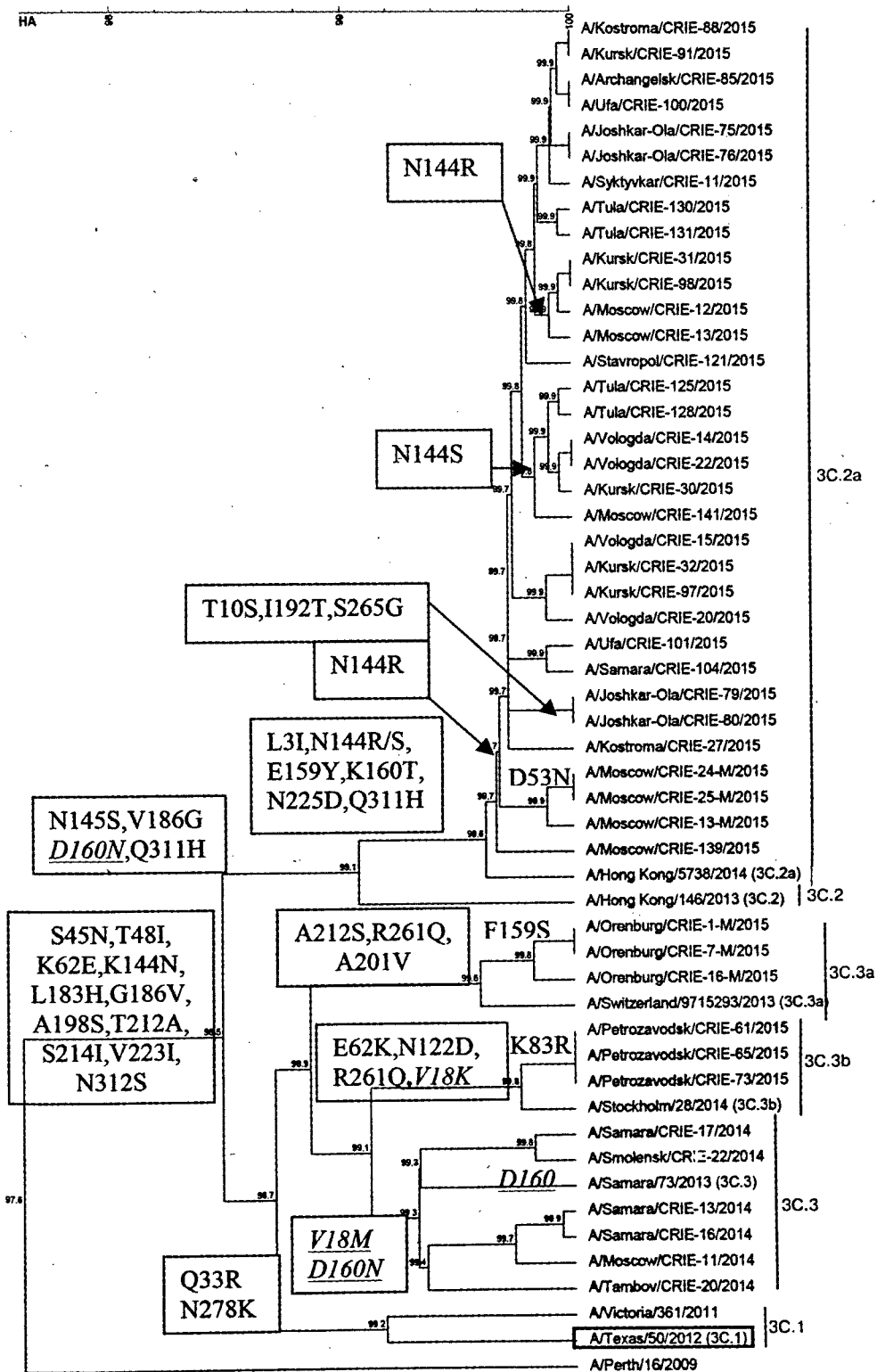
Начиная с сезона 2012 — 2013 гг. внутри группы 3C сформировались 3 клейда с характерными аминокислотными заменами: 3C.1 (Q33R, S145N and N278K), 3C.2 (как в 3C.1 + N145S), 3C.3 (как в 3C.2 + T128A (-CHO) (утрата потенциального сайта гликозилирования), R142G) [11].

В сезоне 2013 — 2014 гг. произошло их дальнейшее подразделение на субклеиды: 3C.2a, 3C.3a и 3C.3b. Характерные аминокислотные замены субклеидов вирусов гриппа А/H3N2 [21]: 3C.2a: L31, N144S (-CHO), N145S, F159Y, K160T (+CHO) (приобретение потенциального сайта гликозилирования), V186G, N225D, Q311H; 3C.3a: T128A (-CHO), A138S, R142G, N145S, F159S, V186G, N225D; 3C.3b: E62K, K83R, N122D (-CHO), T128A (-CHO), R142G, N145S, L157S, V186G (в HA1) и M18K (в HA2).

Все вирусы гриппа А субтипа H3N2, обнаруженные в России в сезоны 2013 — 2014 и 2014 — 2015 гг., принадлежащие к клейдам 3C.2 и 3C.3 и производным от них субклеидам 3C.2a, 3C.3a, 3C.3b, имели три аминокислотные замены: N53D, N145S, P198S. (табл.). Исключение составляли 4 вируса, обнаруженные в Москве в сезоне 2014 — 2015 гг., не несущие мутацию N53D.

Замены N53D, N145S находятся в антигенном сайте А [14], P198S — в антигенном сайте Е [14]. По литературным данным известно, что замена N145S играет ключевую роль в ускользании вируса от иммунного ответа организма человека. Аминокислотное положение 145 находится в локусе, вовлеченном во взаимодействие с клеточным рецептором. Аминокислотный остаток в 145 положении является одним из семи остатков, имеющих основное значение в антигенном дрейфе вирусов гриппа А субтипа H3 у людей [13].

В сезоне 2013 — 2014 гг. в России доминировали вирусы, принадлежавшие



Распределение по клаждам вирусов гриппа А/Н3N2, обнаруженных в России в сезоны 2013 — 2014 гг., 2014 гг., 2014 — 2015 гг., и соответствующие позиции аминокислот в HA

Антигенный сайт (субъединица HA1)		Аминокислотные позиции по номенклатуре H3																HA2												
Название образца		Клайд	Коп-во образцов	3	10	33	53	62	83	122	124	128	138	142	144	145	157	159	160	192	198	212	225	261	311	326	18	160	201	
A/Perth/16/2009		I	—	L	T	Q	D	K	K	N	S	T	A	R	K	N	L	F	K	I	A	T	N	R	S	Q	K	V	D	A
A/Texas/50/2012 (вакцин. штамм)		3C.1	—	L	T	R	N	E	K	N	S	N	A	R	N	N	L	F	K	I	P	A	N	R	S	Q	K	V	N	A
A/Hong Kong/146/2013		3C.2	—	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	N	N	L	F	K	I	S	A	N	R	S	Q	K	V	N	A
A/Hong Kong/5738/2014		3C.2a	—	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	S	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Sytkytkar/CRIE-10.11/2015		3C.2a	2	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	K	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Moscow/CRIE-12.13/2015		3C.2a	2	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Vologda/CRIE-14-22/2015		3C.2a	8	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Samara/CRIE-18/2014		3C.2a	1	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Kostroma/CRIE-27/2015		3C.2a	1	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Kursk/CRIE-30-35/2015		3C.2a	4	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Petrozavodsk/CRIE-62-64/2015		3C.2a	3	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Joshkar-Ola/CRIE-75-78/2015		3C.2a	4	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Joshkar-Ola/CRIE-79-80/2015		3C.2a	2	I	S	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Archangel'sk/CRIE-85/2015		3C.2a	1	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Kostroma/CRIE-86,88/2015		3C.2a	2	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Kursk/CRIE-91-99/2015		3C.2a	9	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Ufa/CRIE-100/2015		3C.2a	1	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Ufa/CRIE-101/2015		3C.2a	1	I	T	Q	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Samara/CRIE-104/2015		3C.2a	1	I	T	Q	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Siavropol/CRIE-121/2015		3C.2a	1	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Tula/CRIE-125-133/2015		3C.2a	7	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Moscow/CRIE-138,139,141,145/2015		3C.2a	4	I	T	R	D	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Moscow/CRIE-13-M-25-M/2015		3C.2a	4	I	T	R	N	E	K	N	S	T	A	R	R	S	L	Y	T	I	S	A	D	R	S	H	K	V	N	A
A/Samara/73/2013		3C.3	—	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	G	N	S	L	F	K	I	S	A	N	R	S	Q	K	V	D	A
A/Moscow/CRIE-11/2014		3C.3	1	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	G	N	S	L	F	K	I	S	A	N	R	S	Q	K	M	N	A
A/Samara/CRIE-13-17/2014		3C.3	5	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	G	N	S	L	F	K	I	S	A	N	R	S	Q	K	M	N	A
A/Tambov/CRIE-20/2014		3C.3	1	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	G	N	S	L	F	K	I	S	A	N	R	S	Q	K	M	N	A
A/Smolensk/CRIE-22/2014		3C.3	1	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	G	N	S	L	F	K	I	S	A	N	R	S	Q	K	M	N	A
A/Switzerland/9715293/2013		3C.3a	—	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	S	G	N	L	S	K	I	S	A	D	R	S	Q	R	V	D	A
A/Orenburg/CRIE-1-M-21-M/2015		3C.3a	7	L	T	R	D	E	K	N	S	T	A	S	G	N	L	S	K	I	S	A	D	R	S	Q	R	V	D	A
A/Stockholm/28/2014		3C.3b	—	L	T	R	D	K	K	D	S	T	A	G	N	S	L	F	K	I	S	A	N	Q	S	Q	K	K	D	A
A/Petrozavodsk/CRIE-60,61,65-73/2015		3C.3b	6	L	T	R	D	K	R	D	S	T	A	G	N	S	L	F	K	I	S	A	N	Q	S	Q	K	K	D	A

к клайду 3С.3, подобные вакцинному штамму А/Texas/50/2012. По нашим данным в сезоне 2013 — 2014 гг. только 1 вирус (10%) принадлежал к субклайду 3С.2а и один вирус (10%) являлся дрейф-вариантом этого клайда — 3С.3б.

Вирусы гриппа сезона 2014 — 2015 гг. отличались значительным генетическим разнообразием. Подавляющее большинство (81%) исследованных нами вирусов гриппа А/Н3N2 были генетически родственны штамму А/Hong Kong/5738/2014, представителю субклайда 3С.2а. Доля вирусов, относящихся к субкладам 3С.3б и 3С.3а, являющихся эволюционным продолжением 3С.3 клайда, соответствовала 9% и 10%.

Значимых различий по нуклеотидным последовательностям НА и NA между вирусами гриппа, выявленными у больных с разными исходами заболевания, обнаружено не было.

Практически все вирусы, обнаруженные в России в сезонах 2013 — 2014 и 2014 — 2015 гг. и относящиеся к 3С.3 клайду, имели в НА аминокислотные замены: T128A (у 91% образцов), R142G (у 100%). Замена T128A приводит к утрате потенциального сайта гликозилирования. Замена R142G, находящаяся в антигенном сайте А, приводит к смене заряда аминокислотного остатка. Она была характерна для вирусов, выделенных в предыдущие сезоны. Отмечена циркуляция вирусов, содержащих замену L157S в антигенном сайте В1, а также в субъединице НА2: замены V18M или V18K и N160D.

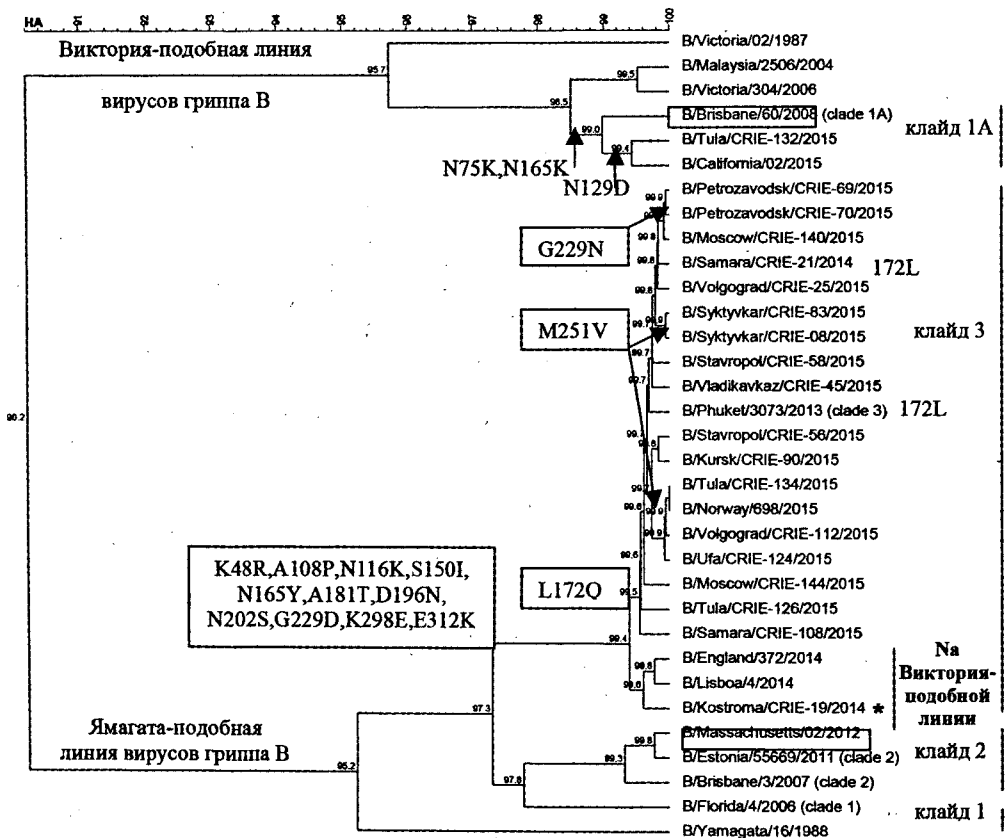
Отдельную группу составили вирусы, обнаруженные в Оренбурге в сезоне 2014 — 2015 гг. (10% от всех вирусов А/Н3N2 этого сезона), подобные штамму А/Switzerland/9715293/2013, рекомендованному ВОЗ для производства вакцин в сезоне 2015 — 2016 гг., они отнесены к субклайду 3С.3а. Для этих вирусов были характерны аминокислотные замены: A138S, F159S (антигенный сайт В), N225D, K326R, A201V. Замена A138S, находящаяся в антигенном сайте А, была зарегистрирована всего у 6,6% вирусов (от всех вирусов гриппа А/Н3N2, депонированных в базы GenBank, GISAID. [2]. Мутация A138S является доминантным фактором, определяющим эффективность заражения вирусами гриппа А/Н3N2 эпителиальных клеток дыхательных путей свиней [7].

Другая группа была образована шестью вирусами из девяти, обнаруженными в Петрозаводске. По генетическим характеристикам эти вирусы относились к субклайду 3С.3б, представителем которого, является штамм А/Stockholm/28/2014. У данных вирусов присутствовали характерные для этого субклайда замены: E62K, K83R, N122D, L157S, R261Q и V18K. Замены E62K, K83R, R261Q расположены в антигенном сайте Е, L157S — в антигенном сайте В. Замена N122D, находящаяся в антигенном сайте А, приводит к утрате потенциального сайта гликозилирования. N122D была отмечена всего у 12% вирусов, зарегистрированных в базах данных, преимущественно в США [1].

Российские вирусы гриппа в сезоне 2014 — 2015 гг., имели ряд замен в НА, общих для субклайда 3С.2а: L3I, N53D, N144R/S, N145S, F159Y, K160T, P198S, N225D, Q311H.

В Европе в сезоне 2014 — 2015 гг. преобладали вирусы, принадлежавшие к субкладам 3С.3а и 3С.3б (ECDC). В России преобладающее большинство вирусов относилось к субклайду 3С.2а, и в значительно меньшем количестве в почти равной пропорции встречались вирусы 3С.3а и 3С.3б субклайдов. В сезоне 2014 — 2015 гг. произошел антигенный дрейф вируса гриппа А/Н3N2 — появились новые аминокислотные замены в НА1 домене гемагглютинаина по отношению к вакцинному штамму А/Texas/50/2012 (клайд 3С.1). Большая





часть вирусов гриппа А/Н3N2 в Европе и США сезона 2014 — 2015 гг. принадлежала к субклайду 3С.3а, в связи с чем ВОЗ рекомендовала заменить вакцинный штамм А/Texas/50/2012 на А/Switzerland/9715293/2013 на сезон 2015 — 2016 гг. для северного полушария [20].

В России субклайд 3С.3а появился только в сезоне 2014 — 2015 гг., и на его долю приходилось только 10% по данным этого исследования. Наши данные коррелируют с результатами, полученными в НИИ гриппа по эпидсезону 2014 — 2015 гг.: к 3С.3а субклайду принадлежали 12,4 % от общего числа вирусов гриппа А/Н3N2 [3].

Во всех исследованных вирусах, обнаруженных в сезоне 2013 — 2015 гг., в белке М2 выявлена мутация устойчивости к ремантадину S31N. При анализе последовательностей NA вирусов гриппа А субтипа А/Н3N2 не найдены известные мутации, определяющие устойчивость к озельтамивиру: E119V, I222V, R292K, N294S, del245-248, Q136K [23].

В сезоне 2013 — 2014 гг. среди исследованных образцов были выявлены только вирусы гриппа В, принадлежавшие к линии Ямагата. В сезоне 2014 — 2015 гг. один вирус принадлежал к линии Виктория, 28 вирусов — к линии Ямагата. Гомология представителей линии Ямагата по генам как NA (2013 — 2014: 97,4 — 97,9%, 2014 — 2015: 97,3 — 97,8%), так и NA (2013 — 2014: 95,2 — 97,4%, 2014 — 2015: 97,1 — 98,2%) с вакцинным штаммом В/Massachusetts/02/2012 (входит в состав трехвалентной вакцины) была невысокой в

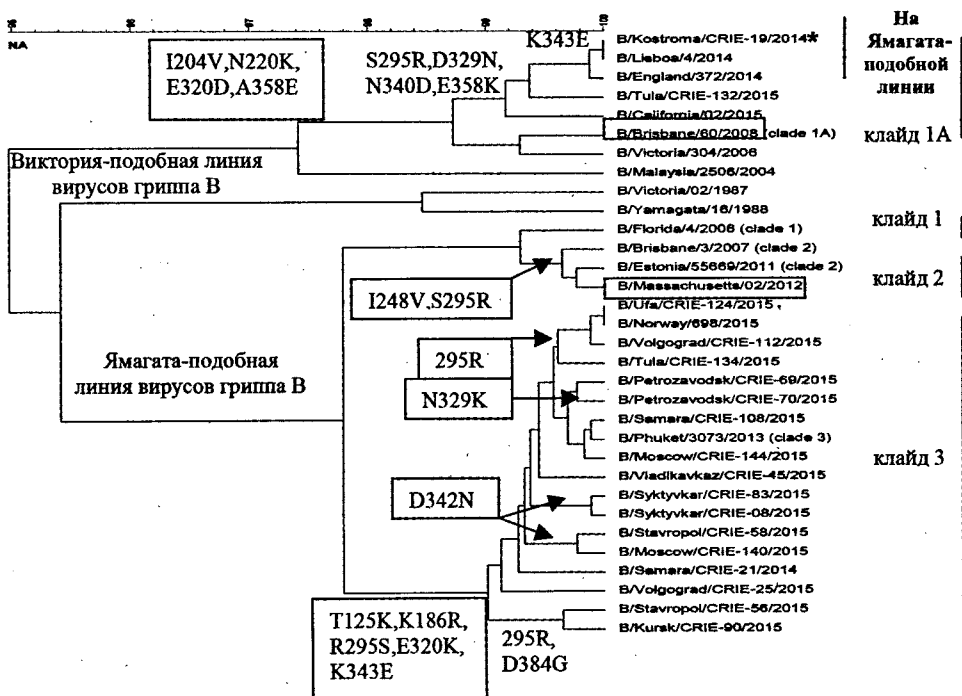


Рис. 2А, с. 68. Дендрограмма по гену гемагглютинина (НА) вирусов гриппа В. Рис. 2Б, с. 69. Дендрограмма по гену нейраминидазы (NA) вирусов гриппа В. Вакцинные штаммы сезонов 2013 — 2014 и 2014 — 2015 гг.: В/Massachusetts/02/2012 — Ямагата-подобной линии вирусов гриппа В, В/Brisbane/60/2008 — Виктория-подобной линии вирусов. На дендрограмме показаны аминокислотные замены в HA1 субъединице гемагглютинина. В/Kostroma/CRIE-19/2014 \* вирус-реассортант по НА (линия Ямагата) и NA (линия Виктория).

оба эпидемические сезона (табл.). Напротив, один Виктория-подобный вирус, исследованный в данной работе, показал высокую гомологию с вакцинным штаммом этой линии В/Brisbane/60/2008 (добавочный компонент четырехвалентной вакцины) как по нуклеотидному составу гена НА (99,3%), так и фрагмента гена NA (98,9%).

Вирусы гриппа А и В занимают одну нишу, что вызывает неизбежное взаимодействие и конкурирование одних типов вирусов с другими. На протяжении последних десятилетий отмечается динамическое преобладание определенных филогенетических линий вирусов гриппа, на основе чего делаются попытки выявить закономерности смены одних линий вирусов гриппа другими в этиологической структуре гриппа. При анализе распределения типов вирусов гриппа в США с 1976 по 2007 г. [9] четкой закономерности выявлено не было. Однако было отмечено, что вирус гриппа А/Н3N2 доминировал в этиологической структуре примерно через каждые 3 — 4 сезона. Преобладание вируса гриппа В отмечалось реже, примерно через 4 — 5 сезонов. Относительно вируса гриппа В была отмечена интересная закономерность, так называемое «горлышко бутылки»: смена доминирования Виктория-подобных и Ямагата-подобных антигенных линий гриппа происходила в тот момент (или сразу после него), когда в доля вируса гриппа В в структуре гриппа была очень мала (<0,2%) [9]. Такие сезоны регистрировались в 1993 — 1994, 1997 — 1998, 1999 — 2000, 2003 — 2004 гг.

В России в сезонах 2013 — 2014, 2014 — 2015 гг. обнаруженные вирусы гриппа В, принадлежащие к линии Ямагата, относились к клайду 3 (номенклатура клайдов дана в соответствии с US CDC [21]) (рис. 2).

Вакцинный штамм В/Massachusetts/2/2012 принадлежит к клайду 2. Все исследованные российские вирусы обоих сезонов имели аминокислотные замены в гемагглютинине: K48R, A108P, N116K, S150I, N165Y, A181T, D196N, N202S, G229D, K298E, E312K. Все данные замены характерны для клайда 3. Они присутствовали у референсного штамма клайда 3 — В/Phuket/3073/2013. В сезоне 2015 — 2016 гг. ВОЗ приняла решение о замене вакцинного штамма гриппа В/Massachusetts/2/2012 на В/Phuket/3073/2013 [20] той же линии Ямагата.

В молекуле гемагглютинина вируса гриппа В выделяют четыре антигенно значимых домена — петля 120 и прилегающие регионы HA1 (116 — 137), петля 150 HA1 (141 — 150), петля 160 HA1 (162 — 167), а также спираль 190 HA1 (194 — 202) и окружающие ее области. Установлено, что эта молекула содержит шесть антигенных сайтов: VA, VB1, VB2, BC, BD и BE [19].

Особенно важное значение имеет ряд аминокислотных замен, обнаруженных у всех российских вирусов: N116K (петля 120), S150I (петля 150), N165Y (петля 160), D196N и N202S (спираль 190). Кроме того, аминокислотная замена D196N влияет на появление потенциального сайта гликозилирования, что приводит к изменению структуры поверхностного гемагглютинина. У 3 вирусов, обнаруженных у больных в Петрозаводске, выявлена мутация G229N. В российских вирусах, обнаруженных в сезоне 2014 — 2015 гг., найдена аминокислотная замена L172Q, в сезоне 2013 — 2014 гг. она не отмечалась. Данная аминокислотная замена обнаруживается у 53% вирусов гриппа В во всем мире. Аминокислотная замена M251V была обнаружена у 1 образца (50%) в сезоне 2013 — 2014 гг. А в последующем сезоне 2014 — 2015 гг. M251V выявлялась у 57% российских вирусов.

Только один вирус, обнаруженный в сезоне 2014 — 2015 гг. (В/Tula/CRIE-132/2015), принадлежал к викторианской линии вирусов гриппа В к клайду 1А, который циркулирует с 2009 года по настоящее время. По сравнению с вакцинным штаммом викторианской линии сезонов 2013 — 2015 гг. В/Brisbane/60/2008, вирус В/Tula/CRIE-132/2015 имел аминокислотные замены: N129D (петля 120), I146V (петля 150), D196N (спираль 190, появление потенциального сайта гликозилирования). Все данные замены влияют на изменение антигенных свойств вируса гриппа, но серьезных изменений в антигенной структуре вирусов за сезоны 2013 — 2015 гг. не произошло. По рекомендациям ВОЗ, добавочный компонент для четырехвалентной вакцины В/Brisbane/60/2008 остался неизменным на сезон 2015 — 2016 гг. [20].

Одним из механизмов эволюции вирусов гриппа В является реассортация между вирусами обеих линий. В сезоне 2014 — 2015 гг. подобные вирусы, реассортанты по генам HA и NA, обнаруживались в разных частях света: Европа, Азия, Африка [12]. В нашей выборке вирус В/Kostroma/CRIE-19/2014, обнаруженный в сезоне 2014 — 2015 гг., является реассортантом, содержащим HA линии Ямагата, и NA — линии Виктория.

Проведенное исследование показало, что с сезона 2013 — 2014 гг. возросло генетическое разнообразие циркулировавших в России вирусов гриппа А/Н3N2 и В, которое еще больше увеличилось в сезоне 2014 — 2015 гг., в результате чего в циркуляции появились вирусы, значительно отличающиеся по антигенным характеристикам от циркулировавших ранее и от вошедших в вакцину, рекомендованную на сезон 2014 — 2015 гг. компонентов А/Н3N2 и В. Такая ситуация была благоприятна для увеличения заболеваемости гриппом

по сравнению с предыдущим эпидемическим сезоном, поскольку анамнестический и вакцинальный иммунитет обеспечивали лишь частичную перекрестную защиту. В связи с этим, ВОЗ приняла решение о замене вакцинных компонентов вируса гриппа А/Н3N2 и В в составе трехвалентной вакцины на сезон 2015 — 2016 гг.

Одновременная циркуляция двух значительно отличающихся по антигенным свойствам линий вируса гриппа В и появление их реассортантов свидетельствует о целесообразности применения четырехвалентной вакцины, включающей антигенные компоненты обеих линий вируса гриппа В.

Во всех исследованных вирусах гриппа А/Н3N2 сезонов 2013 — 2015 гг. была выявлена мутация устойчивости к ремантадину S31N (белок М2). Все исследованные вирусы гриппа А/Н3N2 и В не имели известных мутаций в гене NA, определяющих устойчивость к озельтамивиру.

*БЛАГОДАРНОСТИ:* Авторы выражают благодарность за сотрудничество и предоставление биологического материала, использованного в данной работе, главным врачам и заведующим отделами и лабораториями Центров гигиены и эпидемиологии регионов РФ, в которых выполнялись первичные исследования по обнаружению и выделению вирусов гриппа: Иваненко А.В., Ярмольская М.С., Соломащенко Н.И., Хализева В.А., Спиридонов А.М., Шелокова В.Г., Гнатив Б.Р., Аникеева Л.В., Лимин Б.В., Алексеева Е.А., Зорина Д.М., Разумовский С.Л., Денисова Л.Н., Барышникова А.С., Ковальчук М.Л., Шевцова Ю.А., Пахомова Т.Н., Исаева А.А., Бастраков С.И., Гурьева Л.П., Болтенков В.П., Шишко Л.А., Казак А.А., Сыса А.М., Болдырева В.В., Серегина И.В., Чайка А.Н., Русакова Н.В., Лесникова М.В., Бутаев А.К., Мамиева С.Ч., Тихонова Г.Д., Агафонова Т.В., Сидоренкова Л.М., Михайлова И.Е.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. База данных GISAID EpiFluTM. Электронный ресурс [http://flusurver.bii.a-star.edu.sg/MUTATIONS/H3N2\\_Human\\_2013\\_Switzerland9715293/HA\\_138\\_stat.html](http://flusurver.bii.a-star.edu.sg/MUTATIONS/H3N2_Human_2013_Switzerland9715293/HA_138_stat.html).
2. База данных GISAID EpiFluTM. Электронный ресурс [http://flusurver.bii.a-star.edu.sg/MUTATIONS/H3N2\\_Human\\_2013\\_Switzerland9715293/HA\\_154\\_stat.html](http://flusurver.bii.a-star.edu.sg/MUTATIONS/H3N2_Human_2013_Switzerland9715293/HA_154_stat.html).
3. Данные НИИ гриппа. Эпидемиологическая ситуация. Лабораторная диагностика гриппа и ОРВИ. [http://www.influenza.spb.ru/system/epidemiological\\_situation/laboratory\\_diagnostics/?year=2015&week=22](http://www.influenza.spb.ru/system/epidemiological_situation/laboratory_diagnostics/?year=2015&week=22).
4. Письмо Роспотребнадзора от 30.06.2014 № 01/7281-14-32. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2013/2014. <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/088/pismo-po-itogam-sezona-gripp.pdf>.
5. Письмо Роспотребнадзора от 28.07.2015 № 1042. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2014/2015гг и задачах на предстоящий эпидсезон 2015/2016 гг. [www.stupeni15.edusite.ru/DswMedia/itogigripp-2015.doc](http://www.stupeni15.edusite.ru/DswMedia/itogigripp-2015.doc).
6. Ambrose C.S., Levin M.J. Therationale for quadrivalent influenza vaccines. Hum. Vaccin. Immunother. 2012, 8 (1): 81-88.
7. Busch M.G., Bateman A.C., Landolt G.A. et al. Identification of amino acids in the HA of H3 influenza viruses that determine infectivity levels in primary swine respiratory epithelial cells. Virus Res. 2008, 133 (2): 269-279.
8. Chen J.M., Guo Y.J., Wu K.Y. et al. Exploration of the emergence of the Victoria lineage of influenza B virus. Arch. Virol. 2007, 152 (2): 415-422.
9. Chen R., Holmes E.C. The evolutionary dynamics of human influenza B virus. J. Mol. Evol. 2008, 66 (6): 655-663.
10. Cockburn W.C., Delon P.J., Ferreira W. Origin and progress of the 1968-69 Hong Kong influenza epidemic. Bull. World Health Organ. 1969, 41 (3): 345-348.
11. ECDC European Centre. Influenza virus characterization summary Europe, July 2012. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/CNRL-July-2012.pdf>.
12. ECDC European Centre. Influenza virus characterization summary Europe, July 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-july-2015.pdf>.
13. Koel B.F., Burke D.F., Bestebroer T.M. et al. Substitutions near the receptor binding site de-

- termine major antigenic change during influenza virus evolution. *Science*. 2013, 342 (6161): 976-979.
14. Lee M-S., Chen J. S-E. Predicting antigenic variants of influenza A/H3N2 viruses. *Emerg. Infect. Dis.* 2004, 10 (8): 1385-1390.
  15. Morbidity and Mortality Weekly Report. CDC Centers, USA. <http://www.cdc.gov/mmwr>.
  16. Review of the 2012–2013 winter influenza season, northern hemisphere. *Weekly Epidemiol. Rec.* 2013, 88 (22): 225-232.
  17. Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W. et al. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990, 175 (1): 59-68.
  18. Smith D.J., Lapedes A.S., de Jong J.C. et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004, 305 (5682): 371-376.
  19. Wang Q., Tian X., Chen X., Ma J. Structural basis for receptor specificity of influenza B virus hemagglutinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007, 104 (43): 16874-16879.
  20. WHO Influenza Centre, London. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 (2014-15) (2015-16) northern hemisphere influenza season. [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013\\_14\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/) (2014\_15), (2015\_16).
  21. WHO Influenza Centre, London. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2015/16. 23rd –25th February 2015.
  22. WHO Influenza Centre, St Petersburg, Russia. Digest of Influenza Surveillance in Russia, Seasons 2009–2013. <http://www.influenza.spb.ru/files/rii-digest-2013.pdf>.
  23. WHO. Summary of neuraminidase amino acid substitutions associated with reduced inhibition by neuraminidase inhibitors. [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/antiviral\\_susceptibility/avwg2014\\_nai\\_substitution\\_table.pdf](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/antiviral_susceptibility/avwg2014_nai_substitution_table.pdf).

Поступила 23.02.16

Контактная информация: Яцышина С.Б., к.б.н.,  
111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а, р.т. (495)672-11-58

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*М.Х.Альева<sup>1</sup>, С.Я.Зверев<sup>1,2</sup>, И.В.Фельдблюм<sup>1</sup>,  
Е.Ю.Носкова<sup>2</sup>, А.О.Канина<sup>3</sup>, Н.И.Маркович<sup>4</sup>*

## **АССОЦИАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ АПОПТОЗА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; <sup>3</sup>Пермский краевой онкологический диспансер; <sup>4</sup>ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Пермь

*Цель.* Изучить влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов TP53 (rs1042522, rs1800371), CDKN2A (rs3731217, rs3088440) и MDM2 (rs2279744) на риск развития колоректального рака (КРР) у жителей Пермского края. *Материалы и методы.* Группу случай составили 198 пациентов с гистологически верифицированным КРР, контрольную группу — 205 человек, у которых КРР исключен по результатам колоноскопии. Генотипирование ДНК, полученной из лейкоцитов венозной крови исследуемых, проводили методом ПЦР с электрофоретической детекцией результатов. *Результаты.* Выявлены значительные межпопуляционные различия частоты встречаемости аллелей rs1042522, rs3088440, rs2279744 в российской популяции по сравнению с восточноазиатской и европейской ( $p < 0,0001$ ). Установлена ассоциация гетерозиготного (G/T) генотипа rs2279744 с более низким риском развития КРР независимо от пола и возраста (отношение шансов=0,51, 95% доверительный интервал=0,26 — 0,97). Не определены статистически достоверные связи между развитием КРР и другими полиморфизмами. *Заключение.* Впервые изучена связь полиморфизмов генов системы апоптоза с риском