

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРЕДСКАЗАНИЯ ПАНДЕМИЙ ГРИППА

НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

В XX и XXI вв. возникло пять пандемий гриппа. В последние годы получены данные о возможности инфицирования свиней вирусами гриппа человека и длительной циркуляции этих штаммов среди свиней с последующей инфекцией такими вирусами людей. В статье обсуждается возможность предсказания пандемий гриппа путем постоянного наблюдения и исследования вирусов гриппа, циркулирующих среди свиней.

Журн. микробиол., 2016, № 3, С. 113—120

Ключевые слова: грипп, пандемия, свиньи

Yu.Z.Ghendon

POSSIBILITY OF INFLUENZA PANDEMIC PREDICTION

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Five influenza pandemics emerged in the 20th and 21st centuries. Data regarding possibility of infection of swine with human influenza viruses and persistent circulation of these strains among swine with subsequent infection of humans with these viruses were obtained in the recent years. A possibility of prediction of influenza pandemics by constant observation and study of influenza viruses circulating among swine is discussed in the paper.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 3, P. 113—120

Key words: influenza, pandemic, swine

Анализ заболеваемости людей гриппом выявил первую пандемию гриппа в 1729 году [23]. Следующая пандемия наблюдалась в 1781 году. В XIX веке пандемии гриппа возникали в 1830 и затем в 1889 годах. В XX веке пандемии наблюдались в 1900, 1918, 1957, 1968 и 1977 годах и в XXI веке в 2009 году. Во время пандемии 1889 года смертность от гриппа составила 6 млн человек, 1918 года — 50 млн, 1958 года — 4 млн, 1968 года — 2 млн, 1977 года — смертность была низкой и 2009 года — еще более низкой [1, 5, 9, 23]. Поскольку вирус гриппа человека был открыт только в 1933 году, выделить и охарактеризовать вирусы, вызвавшие пандемии гриппа в XIX веке и начале XX века, не представлялось возможным. Однако ретроспективный анализ антител в сыворотках крови людей, живших во время пандемии, позволил высказать предположение, что пандемию 1889 года вызвал вирус гриппа серотипа А/Н2, пандемию 1900 года — А/Н3. Пандемию 1918 года вызвал вирус А/Н1N1, 1957 г. — А/Н2N2, 1968 г. — А/Н3N2, 1977 г. — А/Н1N1 и 2009 г. — А/Н1N1 [1, 5, 9, 11, 23].

Проведенный в последние годы анализ реконструированного пандемического штамма вируса гриппа Н1N1, вызвавшего пандемию 1918 года, показал, что гемагглютинин этого штамма сходен, но не идентичен гемагглютинину ни одного из 16 циркулирующих вирусов гриппа птиц и отличается от гемагглютинина вируса гриппа птиц Н1, который циркулировал до начала пандемии 1918 года. Полученные данные свидетельствуют о том, что этот пандемический вирус возник не путем реассортации с вирусом гриппа птиц, а прошел длинный путь эволюции. Было показано также, что пандемический штамм 1918 года не является вирусом гриппа свиней [7, 29, 30].

В отношении пандемических штаммов вируса гриппа, вызвавших пандемии 1957 и 1968 годов, было высказано предположение, что они являются реассортантами

между вирусами гриппа человека и птиц. Действительно, у штамма вируса H2N2, вызвавшего пандемию 1957 года, ген, кодирующий белок PB1, имел сходство с этим же геном вируса гриппа птиц [12]. Гены, кодирующие белки PA, NP, M и NS, происходили от циркулировавшего ранее вируса гриппа человека H2N2, а происхождение генов, кодирующих гемагглютинин, нейраминидазу и белки PB1 и PB2, было не ясным [28]. Последующий анализ генов, кодирующих гемагглютинин H2N2 вируса гриппа человека, выделенного в 1957 году, и вирусов гриппа птиц H2N2 выявил лишь 22% гомологии, что свидетельствует о том, что гемагглютинин пандемического штамма H2N2 вируса гриппа не был унаследован от вируса гриппа птиц.

Антитела к вирусу H2 выявлялись в сыворотках крови людей, живших в конце XIX века, причем эти сыворотки были взяты до начала пандемии 1957 года, и эти антитела хорошо реагировали с гемагглютинином пандемического штамма H2 1957 года [16]. Было обнаружено также, что во время пандемии 1957 года пожилые люди болели гриппом значительно реже, чем более молодые, и высказано предположение, что пожилые люди контактировали с аналогичным по антигенной специфичности вирусом гриппа H2 во время пандемии 1889 года, в результате чего у них сохранился определенный иммунитет к этому вирусу.

У пандемических штаммов H3N2, вызвавших пандемию 1968 года, нейраминидаза по антигенной специфичности оказалась сходной со штаммами вируса гриппа H3N2, циркулировавшими до 1918 года [28]. При анализе пандемического штамма 1968 года оказалось, что все гены, кроме гемагглютинина, происходят от предыдущего вируса гриппа человека H2N2, а ген, кодирующий гемагглютинин этого штамма вируса, имел 92% гомологии с вирусом гриппа уток [28]. Однако изучение рецепторной области гемагглютинина пандемических штаммов вируса гриппа 1968 г. показало, что у этих штаммов в рецепторном участке аминокислоты в позициях 226 и 228 были типичны для гемагглютинина вируса гриппа человека [17].

Как и в случае с пандемическим штаммом H2N2, до начала пандемии 1968 года у людей, живших в начале XX века, были взяты сыворотки, в которых обнаруживали антитела к гемагглютину H3, сходные по специфичности с антителами в сыворотках людей, переболевших гриппом во время пандемии 1968 года [5, 16]. Эти данные позволили предположить, что такой же штамм вируса гриппа со сходной антигенной специфичностью гемагглютинина H3 циркулировал и вызвал пандемию в самом начале XX века. Не исключено, что пандемический штамм H3N2 1968 года сходен со штаммами пандемии 1900 года. К сожалению, штаммы вируса гриппа H3N2, вызвавшие пандемию в начале XX века, исчезли из циркуляции к началу пандемии 1918 года, и провести сравнение гемагглютинина этих штаммов не представляется возможным, хотя это могло бы дать четкий ответ о происхождении гемагглютинина H3 пандемического штамма вируса гриппа 1968 года.

Во время пандемии 1977 года, вызванной вирусом гриппа человека H1N1, заболеваемость была умеренной, но наблюдалась во многих странах мира. При этом в основном заболевали люди в возрасте до 20 лет. Вирус гриппа H1N1 прекратил циркуляцию в 1957 году, и это объясняет, почему люди, родившиеся после 1957 года и не имевшие контакта с вирусом H1N1, в 1977 году в основном и заболевали гриппом. У более старших возрастных групп сохранялся определенный иммунитет к вирусу H1N1 за счет контакта с этим вирусом до 1957 года. Интересно, что как по антигенной специфичности, так и по последовательности нуклеотидов в генах пандемический вирус H1N1 не отличался от вирусов H1N1, циркулировавших в 1947 — 1957 годах.

Пандемия гриппа 2009 года была вызвана вирусом гриппа H1N1, который представлял собой реассортант, содержащий гены вирусов гриппа свиней, птиц и человека [2, 8, 32, 33]. Люди были инфицированы этим вирусом от свиней, и вирус передавался от человека к человеку. По антигенной специфичности гемагглютинина пандемический штамм H1N1/Калифорния/2009 значительно отличался от вируса гриппа человека H1N1 штамм А/Брисбейн/59/2007, который циркулировал до пандемии среди людей и участвовал в сезонных эпидемиях гриппа. Антитела к штамму H1N1/Калифорния в реакции задержки гемагглютинации почти не реагировали со штаммом H1N1/Брисбейн, также как антитела к этому штамму — со штаммом H1N1/

Калифорния [8, 33]. Следует отметить, что как и в предыдущих пандемиях гриппа, во время пандемии 2009 года заболевание гриппом пожилых лиц наблюдалось значительно реже, чем молодых [8, 32, 33].

Таким образом, результаты исследований последних лет, полученные при изучении пандемий гриппа XX и XXI века, позволяют предположить, что пандемические штаммы вирусов гриппа человека не являются какими-то абсолютно новыми вирусами, которые раньше никогда не циркулировали среди людей.

Анализ антител, полученных от людей, живших за 50 — 60 лет до начала пандемии гриппа, а также сниженная заболеваемость людей старше 50 — 60 лет во время пандемий свидетельствуют о том, что эти штаммы могли циркулировать среди людей десятки лет тому назад, затем прекратили свою циркуляцию на длительное время. Но где-то они сохранялись и затем вновь появлялись и инфицировали людей, вызывая пандемию гриппа, поскольку эти «архивные» штаммы вируса гриппа принципиально отличались по антигенной характеристике гемагглютинина от штаммов вирусов гриппа, циркулировавших среди людей до начала пандемии.

В связи с этим возникает вопрос, где могли в природных условиях сохраняться эти вирусы в течение длительного времени, а потом вновь возвращаться в популяцию людей, тем более, что персистенция вирусов гриппа у людей наблюдается исключительно редко и на короткое время.

Известно, что для инфицирования вирусами гриппа необходимо соответствие рецепторов на гемагглютинине вируса и на мембране клеток инфицируемого животного или человека. При несоответствии этих рецепторов инфицирования не происходит или оно наблюдается крайне редко. Было показано, что у вирусов гриппа человека в рецепторной области гемагглютинина в наиболее важных для видовой специфичности позициях содержатся аминокислоты лейцин и серин в позициях 226 и 228 соответственно. Эта рецепторная область распознает и прикрепляется к рецептору на мембране человеческих клеток, который содержит на конце 6-сиал-(N-ацетил-лактозамин)(Neu 5Ac₂-3 Gal). У вирусов животных и птиц в этих участках гемагглютинина содержатся иные аминокислоты, например, у вирусов гриппа птиц — глутамин и глицин [17, 18]. Поэтому инфицирование людей вирусами гриппа животных происходит крайне редко. Так, инфицирование людей вирусом гриппа птиц H5N1 за 10 лет, прошедших после заражения 18 человек этим вирусом в Гонконге в 1997 году, составила всего 400 человек, то есть по 40 человек в год, и при этом передача инфекции контактными лицам не наблюдалась [3]. В то же время, при сезонных эпидемиях гриппа заболевает около 10% от всего населения, то есть десятки миллионов человек [34]. В отношении вирусов гриппа лошадей описан лишь один случай заражения человека этим вирусом [3]. Случаи инфицирования людей вирусами тюленей, китов или норок не описаны, равно как и циркуляция вирусов гриппа человека среди птиц, лошадей, тюленей, китов и норок.

Однако имеется один вид животных, которые могут заразиться вирусами гриппа от человека, а также сами инфицировать этими вирусами людей. Такими животными являются свиньи, у которых на клетках эпителия трахеи имеются рецепторы для гемагглютинина не только вирусов гриппа свиней, но также вирусов гриппа птиц и вирусов гриппа человека [10].

После открытия вируса гриппа свиней в 1933 году были сделаны попытки инфицирования этих животных. Однако в первых опытах при заражении свиней вирусом человека никаких признаков инфекции обнаружено не было [21, 24]. Позже при заражении свиней вирусом гриппа человека H2N2 удалось выделить вирус из смывов носа [25]. Классические вирусы гриппа свиней циркулировали среди них с 1930 до 1990 гг. Однако в 1998 году произошла реассортация вируса гриппа свиней с вирусом гриппа человека H3N2. Этот реассортант содержал гены вирусов гриппа свиней, птиц и вируса человека H3N2 [8] и циркулировал среди свиней. Затем появились тройные реассортанты H1N1 [22]. Как было упомянуто ранее, возможность образования реассортантов вируса гриппа в организме свиньи обусловлена наличием особых рецепторов на клетках эпителия трахеи этих животных [10]. В Италии был выделен от свиней тройной реассортант, содержащий гены вирусов свиней, птиц и человека [4].

Реассортант, выделенный от свиней в 1998 году в США, содержал гены, кодирующие белки М, NS и NP вируса гриппа свиней, гены PA и PB2 от вируса гриппа птиц и гены, кодирующие гемагглютинин, нейраминидазу и белок PB1 вируса гриппа человека [8]. Пандемический реассортант H1N1/Калифорния/2009 также содержал гены вирусов гриппа свиней, птиц и человека [8].

У ряда реассортантов, выделенных от свиней, гемагглютинин оказался сходным по антигенной характеристике с гемагглютинином вирусов гриппа человека. В Корее был обнаружен вирус гриппа свиней, гемагглютинин которого по антигенной специфичности был сходен с гемагглютинином вируса гриппа человека H1, циркулировавшего среди людей [6]. Во время эпидемии гриппа на Тайване, вызванной вирусом гриппа H3N2, среди свиней начал циркулировать вирус гриппа H3N2, гемагглютинин которого был сходен с гемагглютинином эпидемических штаммов вирусов гриппа человека H3N2 [13]. В 1993 году в Италии от свиней были выделены вирусы серотипа H1N1, а также H3N2, гемагглютинины которых были сходны по антигенной специфичности и последовательности нуклеотидов с гемагглютинином вирусов гриппа человека H3 и H1 [4]. Вирусы гриппа свиней, выделенные в США в 90-е годы, имели гемагглютинин, сходный по антигенной специфичности с гемагглютинином H3 вируса гриппа человека, хотя гемагглютинины отличались по 12 аминокислотам [14]. В Канаде в 1997 году от поросенка был выделен вирус гриппа H3N2, крайне сходный с H3 гемагглютинином вируса гриппа человека [22]. В 1992 году на севере Японии были выделены от свиней два штамма вируса гриппа H1N1, у которых ген, кодирующий гемагглютинин, был близок аналогичному гену вирусов гриппа H1N1, циркулировавших среди людей между 1990 и 1992 годами [15]. В 1993 году в Италии был выделен от свиней реассортант вируса гриппа, содержащий гены вирусов гриппа свиней, птиц и человека, при этом гены вируса гриппа человека, кодирующие гликопротеины, были сходны с генами вируса гриппа H3N2 [4]. Исследования, проведенные в Китае, показали, что штаммы вируса гриппа человека H3N2, выделенные от свиней, антигенно и генетически сходны с вирусами гриппа человека, которые циркулировали среди людей до появления этих вирусов у свиней. Филогенетический анализ показал, что этот вирус гриппа человека внедрился в Азии в популяции свиней между 1976 и 1982 годами. Штаммы вируса гриппа свиней H1N1 с гемагглютинином, сходным с гемагглютинином H1 вируса гриппа человека, были выявлены в Европе в 2002 году [19]. Весьма важно, что от свиней удавалось выделять вирусы гриппа человека, сходные по антигенной специфичности с вирусами, циркулировавшими среди людей много лет назад и уже исчезнувшими из циркуляции среди людей. Так, изучение гемагглютинина и нейраминидазы у штаммов вирусов гриппа свиней, выделенных от свиней в 2003 году в Китае, выявило сходство гемагглютинина этого вируса с гемагглютинином вируса гриппа человека штамм А/Москва/99, который циркулировал среди людей четыре года назад [22]. В Литве от заболевших людей выделили штамм вируса гриппа, сходный по антигенной характеристике со штаммом вируса гриппа человека WS H1N1, который был выделен 20 лет назад.

Что касается инфицирования людей вирусами гриппа свиней, то начиная с 1970 года, единичные случаи заражения людей вирусами гриппа свиней описывались неоднократно. За последние 35 лет в мире было зарегистрировано 50 случаев инфицирования людей вирусами гриппа свиней, при этом передача инфекции контактными лицам наблюдалась крайне редко [26]. Следует отметить однако что у людей, часто контактирующих со свиньями, инфицирование вирусами гриппа наблюдалось довольно часто. В США в 1970 году при анализе сывороток крови людей, часто контактирующих со свиньями, антитела к недавно выделенным от свиней штаммам вируса гриппа обнаруживали у 45% людей, работающих на скотобойнях, и достаточно часто у ветеринаров, однако клинических проявлений инфекции не наблюдалось [27]. Наиболее серьезный случай инфицирования людей вирусом гриппа свиней произошел в США в 1976 году, когда 5 солдат заразились от свиней вирусом гриппа H1N1, а у 230 человек была выявлена бессимптомная инфекция [31]. Однако учитывая, что на мембране клеток человека рецепторы к гемагглютину классического вируса

гриппа свиней отсутствуют, можно полагать, что инфицирование людей классическими штаммами вируса гриппа свиней не может вызывать типичное заболевание гриппом, а может вызывать лишь появление антител и иногда бессимптомную инфекцию. Можно полагать, что возникновение инфекции с симптомами гриппа у людей, инфицированных вирусами от свиней, было вызвано не классическими вирусами свиней, а циркулирующими в популяции свиней вирусами гриппа человека или реассортантами, содержащими гены вируса гриппа человека, особенно ген, кодирующий гемагглютинин.

Таким образом, представленные выше данные многочисленных исследований показывают, что пандемии гриппа могут вызывать как вирусы гриппа человека, так и реассортанты, содержащие гены вируса гриппа человека. Однако пандемические штаммы не являются абсолютно новыми вирусами с совершенно новой антигенной характеристикой гемагглютинина, никогда не циркулировавшими среди людей. Анализ антител у людей, живших за 50 — 60 лет до начала пандемии, а также сниженная заболеваемость людей пожилого возраста при пандемиях в сравнении с заболеваемостью более молодых, свидетельствуют о том, что потенциальные пандемические штаммы вируса гриппа могли циркулировать среди людей несколько десятков лет назад, а затем прекратить циркуляцию среди людской популяции, но где-то сохраняться в течение длительного времени, после чего эти вирусы возвращались вновь и инфицировали людей, вызывая пандемию, поскольку антигенная характеристика этих «архивных» вирусов существенно отличалась от антигенной характеристики вирусов гриппа, циркулирующих среди людей перед пандемией.

Однако возникает весьма серьезный вопрос — где в природных условиях могли сохраняться в течение десятков лет эти потенциально пандемические штаммы вируса гриппа? Тем более, что персистенция вирусов гриппа у людей встречается крайне редко и на очень короткое время. Учитывая данные о важности соответствия рецепторов на гемагглютинине вируса гриппа и на мембране клеток человека, что необходимо для инфицирования, можно считать, что заражение людей вирусами гриппа птиц, свиней, лошадей, тюленей, китов и норок может наблюдаться крайне редко, инфекция может быть бессимптомной и не передаваться контактным лицам. Кроме того, вирусы гриппа человека не способны циркулировать ни у одного вида животных и не могут вызвать у людей не только пандемию, но даже эпидемию, за одним исключением. Это исключение — свиньи. В отличие от других животных, на мембране клеток трахеи свиньи имеются рецепторы не только для гемагглютинина вируса гриппа свиней, но также вирусов гриппа птиц и человека. Имеется много исследований, убедительно показывающих возможность инфицирования свиней вирусом гриппа человека и последующей циркуляции этого вируса среди свиней как в виде вируса гриппа в целом, так и реассортанта, образовавшегося в организме свиньи и содержащего гены вируса гриппа человека. Имеются также данные о возможности длительной циркуляции вируса гриппа человека (реассортанта), давно исчезнувшего из популяции людей, среди свиней. Многочисленные данные, приведенные выше, свидетельствуют о том, что свиньи способны играть важную роль в возникновении пандемий гриппа у людей в качестве животных, среди которых могут длительно циркулировать «архивные» штаммы вируса гриппа с антигенной характеристикой гемагглютинина, существенно отличавшейся от антигенной характеристики гемагглютинина вируса гриппа, циркулирующих среди людей в предпандемический период. Такая возможность подтверждается пандемией гриппа, вызванной инфицированием людей штаммом (реассортантом) H1N1/ Калифорния/2009, который образовался в организме свиньи и обладал антигенной специфичностью, существенно отличавшейся от специфичности штаммов вируса гриппа, циркулировавших среди людей в это время.

Еще более 35 лет назад было высказано предположение, что вирусы гриппа человека, циркулирующие среди свиней в течение длительного времени, могут оказаться потенциальными пандемическими штаммами [10, 15, 20]. Однако в то время это было всего лишь предположение. За последующие 40 лет накопилось много достоверных

данных о том, что свиньи действительно могут быть носителями потенциальных пандемических штаммов вируса гриппа и инфицировать этими вирусами людей. Бесспорным подтверждением такой возможности явилась пандемия гриппа 2009 года, когда люди были инфицированы от свиней реассортантным штаммом вируса гриппа, содержащим несколько генов вируса гриппа человека [2].

Если бы удалось своевременно выявить циркуляцию среди свиней вируса гриппа человека или реассортанта, принципиально отличающегося по антигенной характеристике от штаммов вируса гриппа людей, циркулировавших в это же время, то такой потенциальный пандемический штамм можно было бы включить в качестве четвертого компонента гриппозной вакцины для профилактики сезонных эпидемий гриппа и защитить людей от повышенной заболеваемости и смертности при возникновении пандемии.

Естественно, что повышение заболеваемости и смертности при пандемиях зависит не только от несовпадения антигенной характеристики гемагглютинина пандемических и обычных штаммов вируса гриппа. А.А.Сморозинцев и Е.Килбурн считают, что новая антигенная характеристика штамма вируса гриппа должна быть дополнена определенными мутациями в геноме вируса, повышающими его вирулентность. Однако поскольку оценку вирулентности можно сделать лишь после возникновения эпидемии или пандемии, выявление циркуляции среди свиней потенциальных пандемических штаммов вируса гриппа, существенно отличающихся по антигенной характеристике от циркулирующих в данное время вирусов гриппа человека, может дать возможность своевременно подготовиться к пандемии гриппа до ее возникновения.

Для профилактики заболевания гриппом во время сезонных эпидемий гриппа оптимальным препаратом является гриппозная вакцина. Однако в связи с высокой изменчивостью вируса гриппа почти каждый год появляются новые антигенные варианты штаммов вируса гриппа, к которым у людей нет иммунитета, в связи с чем, почти каждый год необходимо заменять некоторые вакцинные штаммы на новые и своевременно включать эти штаммы в вакцину для следующего эпидсезона. Рекомендации в отношении новых вакцинных штаммов вируса гриппа сообщает ВОЗ на основании анализа тысяч изолятов вируса от больных гриппом, которые присылают более 100 лабораторий по гриппу в 90 странах в один из четырех Центральных лабораторий ВОЗ по гриппу для тщательного изучения антигенной характеристики изолятов с целью выявления нового антигенного варианта, который после обсуждения полученных результатов экспертами ВОЗ рекомендуется в качестве нового вакцинного штамма для гриппозной вакцины на следующую сезонную эпидемию гриппа. Такая программа ВОЗ наблюдения за гриппом существует более 50 лет и очень помогает в борьбе с сезонными эпидемиями гриппа. Однако, к большому сожалению, пока не существует какой-либо международной организации, которая могла бы осуществлять сходную программу по изучению штаммов вирусов гриппа, выделенных от свиней, с целью обнаружения потенциальных пандемических штаммов вируса. В настоящее время лаборатории, в которых изучают штаммы вируса гриппа, выделенные от свиней, имеются лишь в нескольких странах — США, Италии, Германии, Англии, Австралии и России. Однако постоянного обмена штаммами вирусов, выделенных от свиней, или полученными результатами не существует, равно как и координации исследований в рамках программы какой-либо международной организации типа ВОЗ. Создание такой программы с привлечением Китая, где чаще всего возникают пандемические штаммы вируса гриппа, а также Японии и стран Южной Америки могло бы очень помочь в выявлении потенциальных пандемических штаммов вируса гриппа и своевременной подготовке к борьбе с пандемией. Было бы оптимально, чтобы сбор изолятов вирусов гриппа от свиней и анализ этих изолятов входил бы в существующую программу ВОЗ по наблюдению и борьбе с гриппом. Тем более, что квалифицированный персонал Центральных лабораторий по гриппу ВОЗ мог бы не только определять антигенную характеристику этих изолятов, но также специфику их рецепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гендон Ю.З. Пандемия гриппа: предположения и факты. Журн. микробиол. 2008, 5: 109-118.
2. Гендон Ю.З. Свиной грипп H1N1/Калифорния — страсти и факты. Журн. микробиол. 2010, 4: 105-114.
3. Гендон Ю.З. Эпизоотии гриппа птиц и борьба с ними. Журн. микробиол. 2006, 5: 17-28.
4. Castrucci M., Donatelli I., Sidoil L. et al. Reassortment between avian and human influenza A virus in Italian pigs. *Virology*. 1993, 193: 503-506.
5. Davenport F., Minuse E., Henessy A. et al. Interpretations influenza patterns of man. *Bull. WHO*. 1969, 41: 453-460.
6. Francis T., Shope R. Neutralization test with sera of immunized animals and the virus of swine and humans in influenza. *J. Exp. Med.* 1936, 63: 645-653.
7. Fanning T., Slemons R., Reid A. et al. 1917 avian influenza virus sequences suggest that 1918 pandemic virus not acquire its hemagglutinin directory from birds. *J. Virol.* 2002, 76: 7860-7862.
8. Garten R., Davus C., Russel C. et al. Antigenic avian and genetic characteristics of swine-origin 2009 (H1N1) influenza virus circulating in humans. *Science*. 2009, 325: 197-201.
9. Hilleman M. Realities and enigmas of human virus influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine*. 2002, 20: 3068-3087.
10. Ito T., Couclio J., Kelm S. et al. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A virus with pandemic potential. *J. Virol.* 1998, 72: 7367-7373.
11. Kulbourne E. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, 12: 9-14.
12. Kawaoka Y., Krauss S., Webster R. Avian to human transmission of the PB1 gene of influenza virus in the 1957 and 1968 pandemics. *J. Virol.* 1989, 63: 4608.
13. Kundin W., Hong Kong A-2 influenza among swine during a human epidemic in Taiwan. *Nature*. 1970, 228: 85.
14. Karasin A., Suttan M., Cooptr L. et al. Genetic characterization of H3N2 influenza virus isolated from pigs in North America, 1977-1999: evidence for wholly human and reassortant virus genotype. *Virus Res.* 2000, 68: 71-85.
15. Katsuda R., Sato S., Shirahata T. et al. Antigenic and genetic characteristics of H1N1 human influenza virus isolated from pigs in Japan. *J. Gen. Virol.* 1995, 76: 1247-1249.
16. Masurel N., Marine W. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinin in man. *Am. J. Epidemiol.* 1973, 97: 44-49.
17. Matrocovich M., Gambaryan A., Teneberg S. et al. Avian influenza virus differ from human virus by recognition of sialioligosaccharides and gangliosides and by higher conservation of the HA receptor-binding site. *Virology*. 1997, 233: 224-234.
18. Matrosovich M., Matrosovich T., Gray T. et al. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2004, 101: 4620-4624.
19. Marosini S., Gregory V., Cameron K. et al. Antigenic and genetic diversity among swine influenza A/H1N1 in Europe. *J. Gen. Virol.* 2002, 83: 735-745.
20. Nakajima K., Desselberger U., Palese P. Recent human influenza A viruses closely related genetically to strain isolated in 1950. *Nature*. 274: 334-339.
21. Patoka F., Shreiber E., Kubelka V. et al. An attempt to transmit the human influenza virus strain A/Singapore/57 to swine. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immun.* 1958, 2: 9-12.
22. Pan C., Wang G., Liao M. et al. High genetic and antigenic similarity between a swine H3N2 influenza A virus and a prior human influenza vaccine virus: A possible immune pressure-drive cross-species transmission. *Bioch. Bioph. Res. Com.* 2009, 385: 402-407.
23. Potter C. Chronicle of influenza pandemics. *In: Textbook of influenza*. K. Nicholson, R. Webster, A. Hay (ed.). Blackwell Sci. 1998, p. 3-18.
24. Shoper R., Francis T. The susceptibility of swine to the virus of human influenza. *J. Exp. Med.* 1936, 64: 791-801.
25. Styk B., Subo A., Blaskovic D. Experimental infection of pigs with Hong Kong influenza viruses. *Acta Virol.* 1971, 15: 221-224.
26. Shinde V., Bridges C., Uyeki T. et al. Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. *New Engl. J. Med.* 2009, 360: 2616-2625.
27. Schnurrenberger F., Woods G., Martin R. Serologic evidence of human infection with swine influenza virus. *Am. Rev. Respir.* 1970, 102: 356-360.
28. Scholtissek C., Rhode W., Hoyningen V. et al. On the origin of the human influenza virus subtype H2N2 and H3N2. *Virology*. 1978, 87: 13-20.
29. Taubenberger J., Reid A., Lowrens R. et al. Characterisation of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*. 2005, 437: 889-893.

30. Taubenberger J. The origin and virulence of the 1918 «Spanish» influenza virus. Proc. Am. Phil. Soc. 2006, 150: 86-112.
31. Top F., Russell P. Swine influenza A at Fort Dix, New Jersey. Summary and speculation. J. Infect. Dis. 1977, 136: 379-380.
32. WHO. Pandemic (H1N1)2009 -update 58: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en/index.html>.
33. WHO. New influenza A(H1N1) virus : global epidemiological situation. Weekly Epidemiol. Rec. 2009, 84: 249-257.
34. WHO. Influenza vaccines. WHO position paper. Weekly Epidemiol. Rec. 2005, 80: 306-308.

Поступила 11.09.15

Контактная информация: Гендон Юрий Захарович, д.м.н., проф.,
105064, Москва, М.Казенный пер., 5а, р.т. (495)917-49-00

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

А.Ю.Попова¹, А.В.Топорков², А.В.Липницкий², Н.В.Половец², Д.В.Викторов²

РАСПРОСТРАНЕНИЕ В МИРЕ ОСОБО ОПАСНЫХ МИКОЗОВ

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва; ²Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт

В обзоре представлены современные сведения о распространении в мире особо опасных микозов — кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза. Рассмотрены источники и пути инфицирования возбудителями этих заболеваний, кратко охарактеризованы клинические формы микозов. Отмечено возрастание заболеваемости ими в последнее десятилетие. Подчеркивается необходимость своевременной диагностики импортированных микозов вне эндемических регионов.

Журн. микробиол., 2016, № 3, С. 120—126

Ключевые слова: грибы, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз, эндемические регионы, заболеваемость

A. Yu. Popova¹, A. V. Toporkov², A. V. Lipnitsky², N. V. Polovets², D. V. Viktorov²

SPREAD OF ESPECIALLY DANGEROUS MYCOSES IN THE WORLD

¹Federal Service for Surveillance on Consumer Rights' Protection and Human Well-being, Moscow; ²Volgograd Research Institute for Plague Control, Russia

Contemporary information on the spread in the world of especially dangerous mycoses — coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis and paracoccidioidomycosis are presented in the review. Sources and infection routes of causative agents of these diseases are examined, clinical forms of mycoses are briefly characterized. An increase of morbidity due to them over the last decade is noted. A necessity of timely diagnostics of imported mycoses outside endemic regions is underscored.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 3, P.120—126

Key words: fungi, coccidioidomycosis, histoplasmosis, blastomycosis, paracoccidioidomycosis, endemic regions, morbidity

Особо опасные микозы (кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз, паракокцидиоидомикоз) относятся к эндемическим системным инфекционным заболеваниям. Их возбудители — грибы II группы патогенности (опасности) обитают в почвенных очагах