

## Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг.

П. А. Петрова, Н. И. Коновалова, А. Ю. Бояринцева, Д. М. Даниленко, А. Д. Васильева, Т. Н. Шелепанова, А. В. Прокопец, М. Ю. Еропкин\*

ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

### Резюме

**Актуальность.** Совершенствование мониторинга эволюционной динамики и способности прогнозировать эволюционные закономерности ведет к повышению уровня контроля над вирусами гриппа. **Цель.** Установить этиологическую структуру эпидемий гриппа 2020–2023 гг., а также антигенные свойства вирусов гриппа типа А и В, циркулировавших на территории России в 2020–2023 гг. **Материалы и методы.** Выделение вирусов гриппа проводили из ПЦР-положительных на РНК вируса гриппа назофарингеальных образцов и секционных материалов на клеточных линиях MDCK и MDCK-Siat1. Антигенный анализ осуществляли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и микронеутрализации (МН) с детекцией с помощью микрокультурального ИФА (cell-ELISA) с использованием постинфекционных хорьковых и крысиных поликлональных антисывороток. Было проведено антигенное картографирование. **Результаты и обсуждение.** Сезон 2020–2021 гг. – 1-й сезон пандемии COVID-19 характеризовался почти полным исчезновением из человеческой популяции вирусов гриппа, вероятно, в результате принятых повсеместно строгих противозидемических мер. В следующем эпидемическом сезоне наблюдалось доминирование вируса гриппа А(Н3N2) на протяжении всего эпидемического цикла с небольшим увеличением доли вирусов гриппа В во второй половине эпидемии. Вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 в том сезоне выделить не удалось в силу их низкой эпидемической активности, и основную массу изолятов составили вирусы гриппа А(Н3N2) – 94,4% от общего числа изолятов. Вирусы В (линия Виктория) составили 28 % от общего числа изолятов. Для эпидсезона 2022–2023 гг., в отличие от предыдущего, было характерно доминирование вирусов А(Н1N1)pdm09, что отличало эту эпидемию в России от Европы и Северной Америки, где преобладали вирусы А(Н3N2), особенно в первую половину эпидемического сезона. Во вторую половину эпидемии в Европе ситуация поменялась, и в циркуляцию так же, как и в России активно вступили вирусы гриппа В. Изоляция вирусов А(Н1N1)pdm09 в России составила 69,2%, вирусов гриппа А(Н3N2) – 3,5%, вирусов гриппа Вvic – 27,3. Активизация вирусов А(Н1N1)pdm09, по-видимому, была связана с появлением на эпидемической арене дрейф-вариантов этого подтипа, о чем свидетельствовали данные антигенного и генетического анализа. Вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09, циркулировавшие в России в 2022–2023 гг., представляли собой кластер штаммов, антигенно родственных референс-штамму А/Виктория/2570/2019. Большинство вирусов гриппа А(Н3N2) сохранило способность к агглютинации эритроцитов млекопитающих в присутствии 20 нМ озельтамивира карбоксилата, поэтому для их характеристики была использована РТГА. Все проанализированные вирусы гриппа А(Н3N2) по своим антигенным свойствам значительно отличались от референс-штаммов прошлых лет и были близкородственны вакцинному штамму А/Дарвин/09/21, рекомендованному ВОЗ в состав вакцин на сезон 2022–2023. Все изученные штаммы гриппа В относились к Викторианской линии и были подобны эталону В/Австрия/1359417/2021. Штаммы Ямагатской линии не регистрировались на территории России с 2021 г. Открытым остается вопрос об антигенном дрейфе подобных вирусов и возвращении их в циркуляцию. Минимальный уровень циркуляции вирусов гриппа в 2020–2021 гг. затруднил прогнозирование и выбор вакцинных штаммов. **Заключение.** В целом в рассматриваемый период наблюдалась относительная однородность популяции внутри каждого типа и подтипа вирусов гриппа и соответствие актуальным вакцинным штаммам. Тем не менее выбор штаммов – кандидатов для сезонных вакцин по-прежнему представляет серьезную проблему. Так, в сезон 2019–2020 наблюдалось несоответствие вакцинного штамма и штаммов, циркулировавших в России по компоненту вакцины А(Н3N2) и частичное соответствие по штамму В викторианской разновидности, а в сезоне 2021–2022 – несоответствие по компоненту В Виктория и частичное соответствие по компоненту А(Н3N2). Только в последнем сезоне 2022–2023 можно констатировать полное соответствие состава вакцины и циркулировавших штаммов. Своевременное предоставление данных и образцов в СЦ по гриппу ВОЗ способствует принятию решений о выборе штаммов для включения в состав противогриппозных вакцин на будущий эпидемический сезон. Продолжение эпидемиологического надзора, а также совершенствование методов анализа антигенных, генетических и биологических свойств циркулирующих вирусов, будет способствовать повышению уровня готовности здравоохранения к ежегодным эпидемиям гриппа в стране.

**Ключевые слова:** антигенная изменчивость, выделение вирусов гриппа, надзор за гриппом, РТГА, антигенная картография  
Конфликт интересов не заявлен.

\* Для переписки: Еропкин Михаил Юрьевич, д. б. н., вед. н. сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, С.-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (906) 269-54-79, факс: +7 (812) 499-15-94, [mikhail.eropkin@influenza.spb.ru](mailto:mikhail.eropkin@influenza.spb.ru). ©Петрова П. А. и др.

**Для цитирования:** Петрова П. А., Коновалова Н. И., Бояринцева А. Ю. и др. Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):88-97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97>

### **Etiologic Characteristics of Influenza Epidemics on the Territory of Russia in the Period of Pandemic COVID-19 in 2020–2023**

PA Petrova, NI Konovalova, AY Boyarintseva, DM Danilenko, AD Vasilieva, TN Shelepanova, AV Prokopets, MY Eropkin\*\*

A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, St.-Petersburg, Russia

#### **Abstract**

**Relevance.** The improvement of the surveillance of evolution of influenza viruses and the refinement of the capacity of prognostics of their evolutionary tendencies would lead to the better understanding and control on influenza epidemics. **Aim.** Establish the etiological nature of influenza epidemics in 2020–2023 in Russia and the antigenic properties of influenza viruses of the types A and B which circulated on its territory in 2020–2023. **Methods.** Isolation of influenza viruses from PCR+ clinical materials (nazo-pharyngeal swabs and post-mortem tissue samples) in the cell lines MDCK and MDCK-Siat1; antigenic analysis by means of the reaction of hemagglutination-inhibition (HI) and micro-neutralization (MN) with the cell-ELISA detection using the post-infectious ferret antisera and rat polyclonal antisera; antigenic cartography. **Results and discussion.** The season 2020–2021 – the 1st season of pandemic of COVID-19, was characterized by quasi-total disappearance of influenza viruses from human population on the territory of REussia, probably as a consequence of stringent sanitary-hygienic measures worldwide due to COVID-19 pandemic. In the next epidemic season we could observe the domination of influenza viruses A(H3N2) during all season with the slight growth of the proportion of influenza B in the second part of the season. We could not isolate influenza viruses A(H1N1)pdm09 in that season due to their low epidemic activity, and the majority of isolated strains were A(H3N2) viruses – 94,4% of the total number of isolates. Influenza Bvic consisted 28 % of all number of isolates. The season 2022-23, opposite to the previous one, was characterized by the domination of influenza viruses of the sub-type A(H1N1)pdm09 what made it different from the epidemic in Europe and North America, where the A(H3N2) were prevalent, particularly in the first half of the epidemic season. Later on, the situation in Europe has changed and, as in Russia, influenza B actively introduced in circulation. The proportion of isolation of influenza viruses A(H1N1)pdm09 in Russia was 69,2 %, of influenza A(H3N2) – 3,5 %, of influenza Bvic – 27,3 %. Activation of A(H1N1)pdm09 viruses was probably a result of emergence of drift-variants of this sub-type during the epidemics what was supported by the data of antigenic and genetic analyses. Thus in 2020 the first isolates of a genetic clade 6B.1A5a were discovered. They possessed the key substitution N156K in the antigenic site Sb of HA1. The results of genetic analysis have shown that among the A(H1N1)pdm09 viruses of the last season which belonged to the clade 6B.1A.5a.2a, a group of viruses carrying the substitutions P137S, K142R, D260E, T277A in HA1 could be found, which are also present in the new vaccine strain A/Victoria/4897/2022 (genetic sub-group 6B.1A.5a.2a.1). This virus was recommended for the next season 2023-2024 for the Northern Hemisphere. Concerning the antigenic properties, the viruses having such substitutions practically did not differ from the majority of strains A(H1N1)pdm09 in circulation during the last season. So influenza A(H1N1)pdm09 viruses, that circulated in Russia in 2022-2023 represented the antigenic cluster of A/Victoria/2570/2019-like strains. They were also similar to the strain A/Victoria/4897/2022, which was recommended by the WHO experts for the composition of vaccines for the season 2023–2024. The majority of viruses A(H3N2) have preserved the ability to agglutinate erythrocytes of mammals in the presence of 20 nM oseltamivir carboxylate, that is why we applied for their characterization the HI-test. The strains under study were very close to the strain A/Darwin/09/21, recommended by the WHO as the vaccine strain for the season 2022-2023. They belonged to the most wide-spread in the World genetic group 3C.2a1b.2a.2. All studied influenza B viruses belonged to the Victoria lineage and were B/Austria/1359417/2021-like. According to the phylogenetic analysis, all modern Victoria strains clustered into the sub-clade V1A.3a.2, coding the substitutions A127T, P144L и K203R in HA1. Inside this clade one can determine two genetic sub-groups: the 1st include viruses with the substitution in the HA1-protein D197E and the second – a group of viruses with the substitutions E128K, A154E, S208P in HA1. Strains of the Yamagata lineage were not registered on the territory of Russia since 2021, so the problem of their antigenic drift and possible return into circulation stays opened. The very low level of circulation of influenza viruses in 2020-2021 complicated the prognostics and selection of vaccine strains. According the results of HI- and MN-tests we could conclude that in 2021-2022 there was a partial consistency between the vaccine strain A/Cambodia/e0826360/20 (H3N2) and the strains in circulation which were more like to the reference strain A/Darwin/9/21. We could also observe a mismatch of influenza viruses B in circulation and the vaccine variant B/Washington/02/19. As a result of the propagation of drift variants, the substitution of vaccine strains was made for the Northern Hemisphere for 2022/23. For the H3 component the strain A/Darwin/09/21 was introduced, and for Bvic component – B/Austria/1359417/21. **Conclusion.** In the period under consideration the relative homogeneity of population was observed inside each type and sub-type of influenza viruses and their fitness to the actual vaccine strains. However the selection of the strains – candidates for seasonal vaccines still remains a serious problem. Thus, in the season 2019-2020 one could observe a mismatch of the vaccine strain and the viruses in circulation in Russia for the component A(H3N2) and partial mismatch for the component B Victoria. In the season 2021-22 was evident a mismatch for Bvic and partial conformity for the component A(H3N2) and only in the last season 2022-23 we could confirm a complete fitness of the vaccine composition and the viruses in the circulation. The timely submission of data and samples to the WHO CCs promotes decision-making on the selection of strains and their introduction into influenza vaccines

\* For correspondence: Eropkin Mikhail Yu., Dr. Sci. (Biol.), senior researcher, A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, 15/17, Popova str., St.-Petersburg, 197376, Russia. +7 (906) 269-54-79, fax: +7 (812) 499-15-94, [mikhail.eropkin@influenza.spb.ru](mailto:mikhail.eropkin@influenza.spb.ru). ©Petrova PA, et al.

for the future epidemic season. The sustainability of the epidemiologic surveillance and the refinement of the methods of analysis of antigenic, genetic and other biological properties of circulating viruses would enhance the level of preparedness of healthcare system to the yearly influenza epidemics in the country.

**Keywords:** antigenic variability, influenza viruses isolation, surveillance on influenza, HI-test, antigenic cartography

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Petrova PA, Konovalova NI, Boyarintseva AY et al. Etiologic characteristics of influenza epidemics on the territory of Russia in the period of pandemic COVID-19 in 2020-2023. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3): 88-97 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97>

## Введение

Грипп является одной из основных причин эпидемических подъемов заболеваемости респираторными вирусными инфекциями с четко выраженной сезонностью [1–3]. Ежегодно во всем мире регистрируется около 1 млрд случаев заболевания гриппом, из которых 3–5 млн протекают в тяжелой форме. В отдельные эпидемические сезоны от 290 000 до 650 000 случаев гриппа заканчиваются летальным исходом [3,4]. Степень воздействия гриппа на систему здравоохранения зависит от доминирующих в эпидсезон вирусов, от уровня популяционного иммунитета, от соответствия вакцинных штаммов вируса циркулирующим, а также от уровня охвата населения вакцинацией. Особенный интерес представляет изучение возможного влияния на ежегодные эпидемии гриппа пандемии COVID-19 и последующего за ней периода.

Вирусы гриппа известны своей высокой скоростью эволюции и генетической гетерогенностью, в результате чего крайне важно осуществление мониторинга циркуляции вирусов гриппа. Надзор за изменчивостью вирусов гриппа проводится непрерывно в течение многих десятилетий. Глобальная система надзора за гриппом (Global Influenza Surveillance and Response System – GISRS) интегрирует информацию об антигенных, генетических свойствах вирусов гриппа, циркулирующих среди людей и животных, устойчивости изолятов к противовирусным препаратам, а также разрабатывает механизмы готовности к пандемии [5]. Ежегодные рекомендации ВОЗ по составу противогриппозных вакцин для Северного и Южного полушарий основаны на данных глобального эпидемиологического и вирусологического надзора. Понимание эволюционной динамики и совершенствование способности прогнозировать эволюционные закономерности в дальнейшем приведет к повышению уровня контроля над вирусами гриппа.

**Цель исследования** – установить этиологический состав эпидемий по гриппу 2020–2023 гг., а также биологические и антигенные свойства вирусов гриппа типа А и В, циркулирующих на территории России в 2020–2023 гг.

## Материалы и методы

### Выделение вирусов гриппа

Изоляция и культивирование вирусов гриппа из положительных на РНК вируса гриппа

назофарингеальных образцов и секционных материалов осуществлялось на перевиваемых клеточных линиях MDCK и MDCK-Siat1 (трансфицированная геном 2,6-сиалилтрансферазы). Клеточная линия MDCK получена из СЦ ВОЗ в Лондоне, линия MDCK-Siat1 приобретена в Институте вирусологии г. Марбург, Германия [6]. Линия MDCK-Siat1 рекомендована ВОЗ для выделения вирусов гриппа А(Н3N2). Культивирование референс-штаммов осуществлялось на клеточных линиях MDCK, MDCK-Siat1 и 10-дневных развивающихся куриных эмбрионах по стандартной методике, утвержденной СЦ ВОЗ [7]. Реакцию гемагглютинации проводили с 0,75% суспензией эритроцитов морской свинки или, для вирусов, выделенных на куриных эмбрионах, с 0,5% суспензией куриных эритроцитов [7].

### Антигенная характеристика

Для антигенной характеристики эпидемических вирусов гриппа использовали реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) и реакцию микронейтрализации (МН) с детекцией в микрокультуральном ИФА (cell-ELISA) [7]. При использовании обоих методов применяли постинфекционные хорьковые антисыворотки (полученные из СЦ ВОЗ в Лондоне), а также постинфекционные крысиные антисыворотки, полученные в ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. Все антисыворотки получали к вакцинным или эталонным штаммам. Для предотвращения связывания эритроцитов нейраминидазой (NA) вирусов в буфер был добавлен 20 нм озельтамивира карбоксилата.

Микронейтрализацию производили по стандартной методике, рекомендуемой ВОЗ [7] в два этапа: титрование вируса и определение ТЦИД<sub>100</sub> исследуемого вируса, проведение нейтрализации вируса антисыворотками. Регистрацию результатов проводили методом ИФА с использованием моноклональных антител к нуклеопротеину (NP) вирусов гриппа типа А, конъюгированному с пероксидазой хрена, полученных в ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. Пероксидазную реакцию проявляли добавлением субстратной смеси, содержащей 0,1 мг/мл 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ) и 0,02% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в ацетат-цитратном буфере, pH 5,0. После остановки реакции H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> оптическую плотность измеряли

на планшетном ридере VarioScan (Thermo Fisher Scientific, Германия) при длине волны 450 нм ( $OD_{450}$ ).

#### Антигенная картография

Картирование проводили с использованием бесплатного программного обеспечения в режиме онлайн, расположенного на сайте <https://asmacs-web.antigenic-cartography.org/>. Генетические характеристики вирусов – характерные мутации, филогенетическую принадлежность штаммов анализировали по сиквенсам российских вирусов, депонированным в базе данных GISAID [8].

#### Результаты

##### Мониторинг изоляции вирусов гриппа

Ежегодно Федеральный центр по гриппу и ОРЗ проводит мониторинг этиологии тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), гриппоподобных заболеваний (ГПЗ) и острых респираторных инфекций (ОРИ) в системе традиционного надзора за гриппом по данным ПЦР-диагностики гриппа, а также по результатам изоляции вирусов на клеточных культурах и куриных эмбрионах.

В эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. только 8 изолятов были положительными на грипп А или В в ПЦР. В Санкт-Петербурге в течение 47-й, 48-й, 49-й недель 2020 г. и первой недели 2021 г. выявлено шесть случаев гриппа. Среди них: 2 случая гриппа А (субтип не установлен), по одному случаю гриппа А(H1N1)pdm09 и гриппа А(H3N2) и 2 случая гриппа В. При этом содержание РНК в клинических образцах было настолько низким ( $Ct$  более 25–30), что выделить вирус из клинических образцов оказалось невозможным. На 2-й неделе 2021 г. в г. Екатеринбурге выявили в ПЦР два изолята, положительных на РНК вируса гриппа В, из которых было выделено на клеточной культуре MDCK два изолята.

В эпидемическом сезоне 2021–2022 гг., несмотря на еженедельные ПЦР-исследования более трех–пяти тысяч образцов от больных с ГПЗ, первые штаммы вируса гриппа А(H3N2) были выделены лишь на 43–45-й неделях 2021 г. Их число стало увеличиваться с 46-й недели с пиком на 52-й неделе 2021 г. – 64,4% от числа исследованных образцов, при абсолютном доминировании вируса А(H3N2). Первые штаммы гриппа В были выделены только на 4-й неделе 2022 г., и общее число за весь сезон составило всего 28 штаммов (5,6% от общего числа изолятов). Вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 в том сезоне выделить не удалось в силу их низкой эпидемической активности, и основную массу изолятов составили вирусы гриппа А(H3N2) – 471 штамм (94,4% от общего числа изолятов). Вирусы гриппа продолжали выделяться вплоть до конца исследуемого периода. Результаты выделения вирусов гриппа в целом по стране представлены на рисунке 1. Отчетливо прослеживается доминирование вируса гриппа А(H3N2)

на протяжении всего эпидемического сезона с наибольшим увеличением доли вирусов гриппа В во второй половине эпидемии.

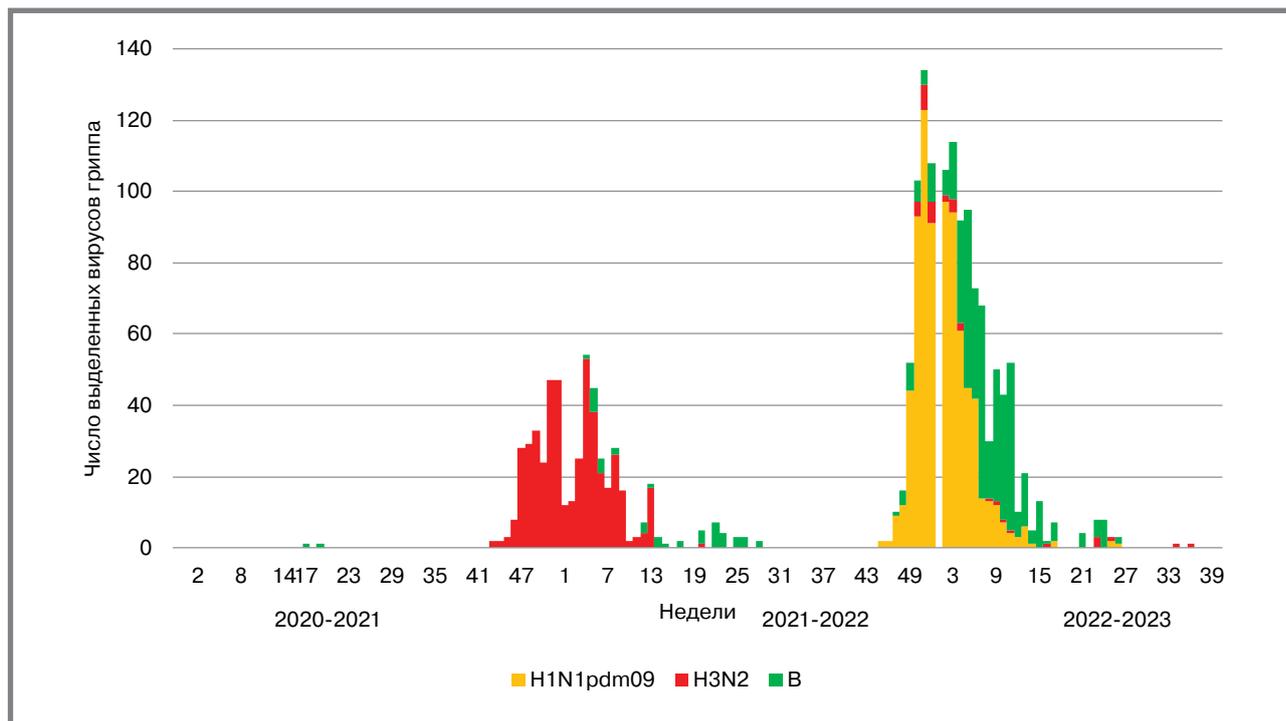
В эпидсезоне 2022–2023 гг. первые штаммы вируса гриппа А(H1N1)pdm09 были выделены на 45-й, 46-й неделях, гриппа В – на 47-й неделе, вируса гриппа А(H3N2) – на 50-й неделе. Их число стало увеличиваться с 47-й недели 2022 г. с пиком на 51-й неделе 2021 г., когда было выделено 123 вируса, а частота выделения вирусов достигла 69,5% от числа обследованных ПЦР-положительных образцов, при абсолютном доминировании вируса гриппа А(H1N1)pdm09. Число выделенных вирусов гриппа В стало увеличиваться с 4-й недели 2023 г. и за весь сезон составило 401 штамм (33,2% от общего числа изолятов). Вирусы А(H3N2) выявлялись достаточно редко (30 штаммов за весь сезон). Вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 и В продолжали выделяться вплоть до 17-й недели 2023 г.

##### Антигенная характеристика вирусов гриппа А(H1N1)pdm09

Вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 отсутствовали в циркуляции начиная с эпидсезона 2020–2021 гг. и стали доминирующим возбудителем в эпидсезон 2022–2023 гг. Активизация, по-видимому, была связана с появлением на эпидемической арене дрейф-вариантов этого подтипа, что подтверждали данные антигенного и генетического анализа. Так, в 2020 г. были зарегистрированы первые изоляты, относящиеся к генетическому клейду 6В.1А5а, обладающие ключевой заменой N156K в антигенном сайте  $Sb$  молекулы HA1. Для оценки антигенных свойств в РГТА с крысиными и хорьковыми поликлональными антисыворотками были проанализированы 552 изолята, выделенных в Санкт-Петербурге и полученных из базовых вирусологических лабораторий (БВЛ). Все выделенные в последнем сезоне вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 были антигенно родственными вакцинному штамму А/Виктория/2570/2019, рекомендованному ВОЗ в состав вакцин на сезон 2022–2023 гг. для Северного полушария. Исследованные изоляты взаимодействовали с крысиной поликлональной антисывороткой к этому вирусу до 1–1/4 гомологичного титра. С антисывороткой к референс-вирусу А/Висконсин/588/19, относящемуся к этому же клейду, выделенные эпидемические штаммы взаимодействовали до 1–1/2 гомологичного титра.

По результатам генетического анализа установлено, что среди относящихся к генетическому клейду 6В.1А.5а.2а изолятов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 последнего сезона можно выделить группу вирусов, имевших замены P137S, K142R, D260E, T277A в HA1, которые присутствуют у нового вакцинного штамма А/Виктория/4897/2022 (генетическая подгруппа 6В.1А.5а.2а.1), рекомендованного на сезон 2023–2024 гг. для Северного полушария. По антигенным свойствам

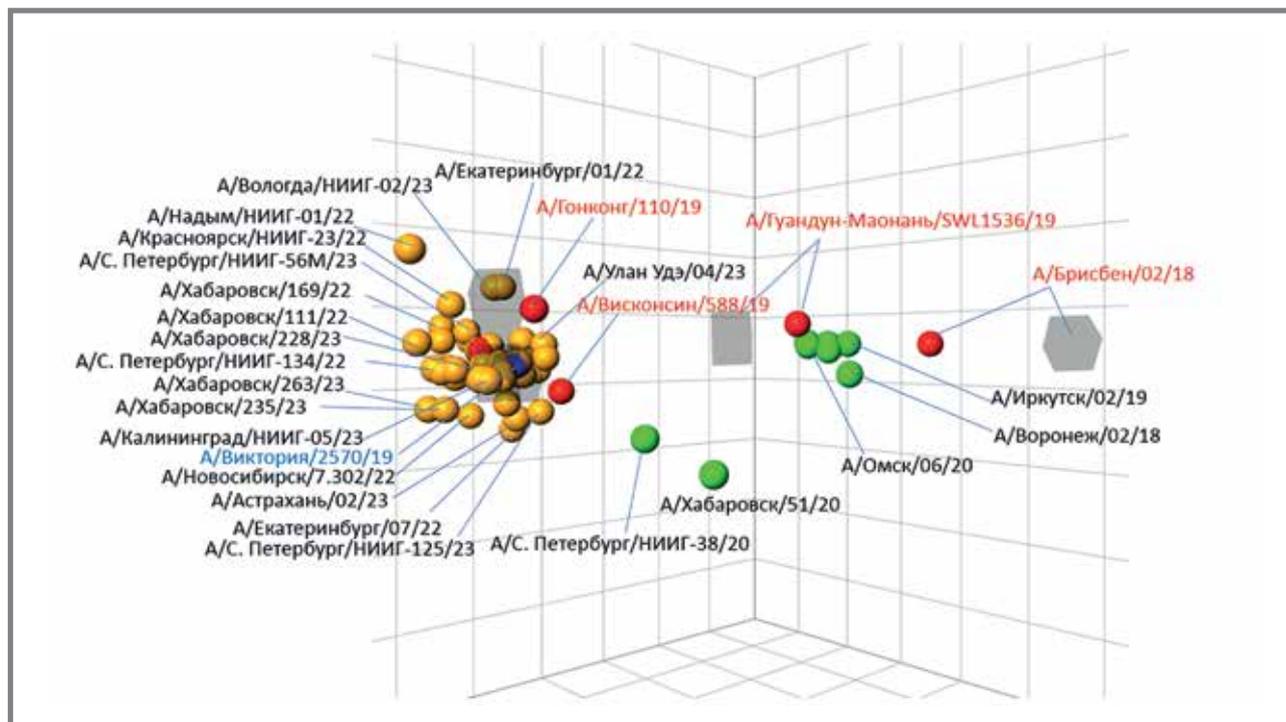
**Рисунок 1. Еженедельное выделение вирусов гриппа в России по подтипам в эпидемические сезоны 2020–2023 гг.**  
**Figure 1. Weekly isolation of influenza viruses in Russia by sub-types in the epidemic seasons 2020–2023**



вирусы, несущие эти замены, существенно не отличались от большинства циркулировавших в последнем сезоне штаммов A(H1N1)pdm09.

Таким образом, вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, циркулировавшие в России в 2022–2023 гг., представляли собой кластер штаммов,

**Рисунок 2. Трехмерная антигенная карта вирусов A(H1N1)pdm09, выделенных в 2019–2023 гг.**  
**Figure 2. 3D antigenic map of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in Russia in the epidemic seasons 2019–2023**



Примечание: красные кружки – международные референс-штаммы; оранжевые кружки – Российские изоляты сезона 2022–2023 гг.; зеленые кружки – штаммы предыдущих лет выделения, фиолетовый кружок – текущий вакцинный штамм. Хорьковые пост-инфекционные антисыворотки обозначены серыми квадратами. Дистанция в один квадрат карты эквивалентна двукратной разнице титров в РТГА или РН.  
 Note: red circles – international reference antigens, orange circles – Russian isolates of the season 2022–2023, green circles – Russian isolates of previous seasons; blue circle – WHO recommended vaccine strain for 2022–2023, Northern Hemisphere. Grey squares – ferret post-infectious antisera. The distance of one square on the map is equivalent to the two-fold difference of titers in HI- or MN-tests.

антигенно родственных референс-вирусу А/Виктория/2570/2019. Данные вирусы были также генетически близки вакцинному штамму А/Виктория/4897/2022, рекомендованному экспертами ВОЗ в состав вакцин на сезон 2023–2024 гг. На рисунке 2 представлены результаты антигенного анализа, выраженные графически в виде трехмерной антигенной карты. Обращает на себя внимание компактная группа вирусов текущего сезона, тесно кластеризованных вокруг вакцинного штамма А/Виктория/2570/2019. Это свидетельствует об антигенном родстве между циркулирующими штаммами и вакцинным штаммом. В то же время российские изоляты предыдущих лет выделения (2018–2020 гг.) и референс-штаммы А/Брисбен/02/2018 и А/Гуандон-Маонань/SWL15318/2019 далеко отстоят на карте от вирусов текущего сезона, что наглядно отражает сложившуюся антигенную дистанцию между ними в результате антигенного дрейфа вирусов за эти годы.

#### Антигенная характеристика вирусов гриппа А(Н3N2)

За эпидемический сезон 2021–2022 гг. были проанализированы антигенные свойства 194 вирусов этого подтипа. Большинство вирусов гриппа А(Н3N2) сохранило способность к агглютинации эритроцитов млекопитающих в присутствии 20 нМ озельтамивира карбоксилата, поэтому для их характеристики была использована РТГА. Все проанализированные вирусы гриппа А(Н3N2) по своим антигенным свойствам значительно отличались от референс-штаммов прошлых лет. Так, значения титров антител при взаимодействии антисывороток к штаммам А/Сингапур/INFIMH-16-0019/16 и А/Гонконг/2671/19 с изолятами последнего сезона не превышали 1/8–1/16 гомологичного титра. Все изученные штаммы были близкородственны вакцинному штамму А/Дарвин/09/21, рекомендованному ВОЗ в состав вакцин на сезон 2022–2023 гг., сохраняя при этом антигенные связи и с референс-вирусом А/Камбоджа/e0826360/20 (вакцинный штамм на сезон 2021–2022 гг.).

Вирусы гриппа А(Н3N2), циркулировавшие на территории России в сезоне 2022–2023 гг., были близки по антигенным свойствам к штаммам А/Дарвин/06/2021 и А/Дарвин/09/2021, рекомендованным ВОЗ в качестве вакцинных компонентов для культуральных и эмбриональных вакцин на сезон 2022–2023 гг. Они взаимодействовали в РТГА до 1–1/4 гомологичного титра с соответствующими антисыворотками и относились к наиболее распространенной в мире генетической группе 3С.2а1b.2а.2. Все проанализированные вирусы гриппа А(Н3N2) по своим антигенным свойствам значительно отличались от референс-штаммов прошлых лет. На трехмерной антигенной карте видно обособление изолятов сезона 2022–2023 гг. от вирусов предыдущих лет, выделенных в России (рис. 3).

#### Антигенная характеристика вирусов гриппа типа В

Все вирусы гриппа типа В, циркулировавшие на территории России в исследуемый период, являлись представителями Викторианской линии. Вирусы гриппа В Ямагатской разновидности обнаружены не были.

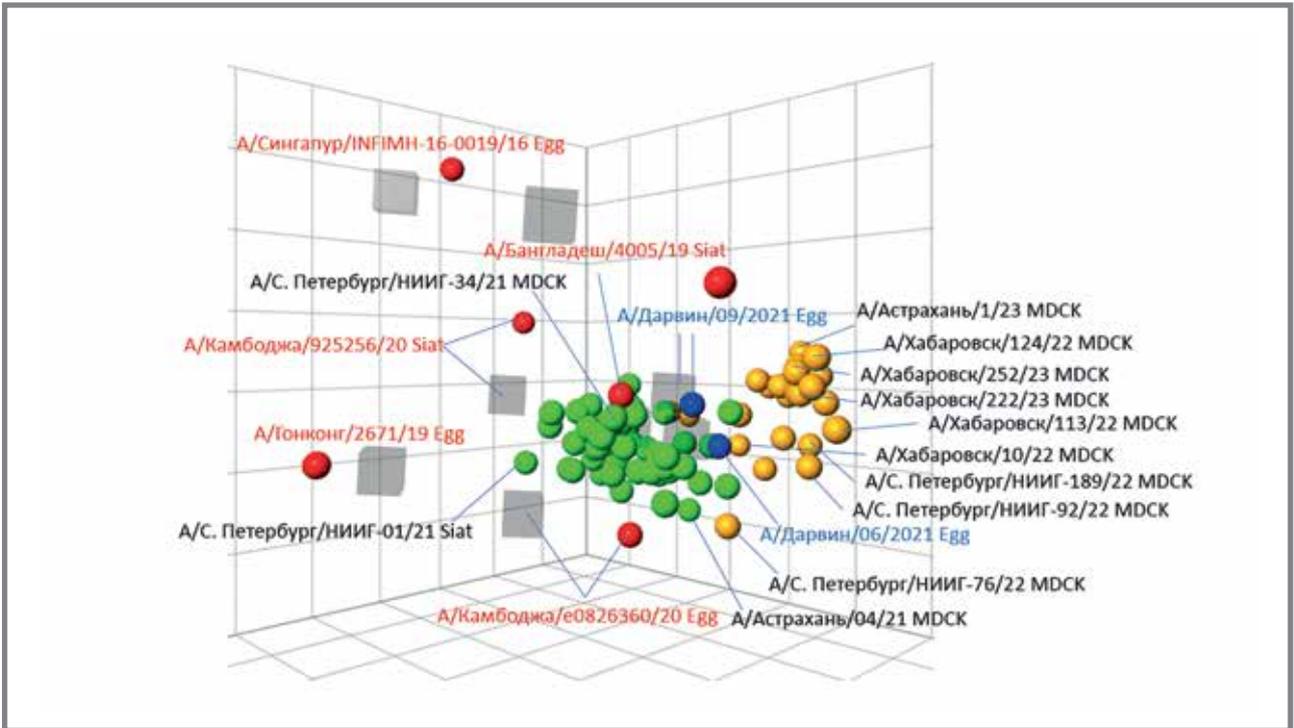
Все изученные изоляты 2020–2021 гг. Викторианской линии принадлежали к вирусам, имеющим триделеции в позициях 162–164, и были антигенно подобны вакцинному штамму В/Вашингтон/02/2019, реагируя с хорьковой антисывороткой к нему до 1–1/4 гомологичного титра. При этом с антисывороткой к референс-штамму В/Колорадо/06/17 (вакцинный штамм 2019–2020 гг.), который имеет две аминокислотные делеции в 162–163 положении, вирусы взаимодействовали до 1/8–1/16 гомологичного титра.

В течение эпидемического сезона 2021–2022 гг. удалось выделить 12 штаммов вирусов гриппа В Викторианской линии, для всех был проведен антигенный анализ. Все штаммы, полученные в этом сезоне, плохо реагировали с антисывороткой к штамму В/Вашингтон/02/2019 (менее 1/8 гомологичного титра), входящему в состав вакцин для Северного полушария на эпидсезон 2021–2022 гг. При этом все полученные изоляты оказались антигенно родственными новому референс-штамму В/Австрия/1359417/2021, который был введен в состав противогриппозных вакцин на эпидсезон 2022–2023 гг. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о принадлежности исследуемого штамма к антигенной группе с заменой в 150 положении молекулы гемагглютинина (замена N150K) – к данной группе относятся все ныне циркулирующие штаммы, что соответствует мировой тенденции.

В 2022–2023 гг. были установлены антигенные свойства 243 изолятов. Все изученные штаммы относились к Викторианской линии и были подобны штамму, введенному в состав вакцин – В/Австрия/1359417/2021, взаимодействуя с соответствующей антисывороткой до 1–1/2 гомологичного титра. Российские изоляты также хорошо взаимодействовали с антисыворотками к другим референс-штаммам – В/Париж/9878/2020 – до 1–1/2 – 1/4 гомологичного титра (в зависимости от системы накопления) и несколько хуже – с антисывороткой к референс-штамму В/Род Айленд/01/2019 (до 1/4–1/8 гомологичного титра). По филогенетическому анализу все современные Викторианские вирусы кластеризовались в генетическую подгруппу V1A.3a.2. Картографический анализ антигенной структуры популяции вирусов гриппа В показал, что все российские изоляты сезона 2022–2023 гг. формировали плотный кластер в пределах 1–2 квадратов от вакцинного штамма последнего сезона В/Австрия/1359417/2021. Данные вирусы находятся на значительной антигенной дистанции от референс-штаммов

**Рисунок 3. 3D антигенная карта вирусов A(H3N2) 2019-2023 гг., выделенных в России, и международных референс-штаммов**

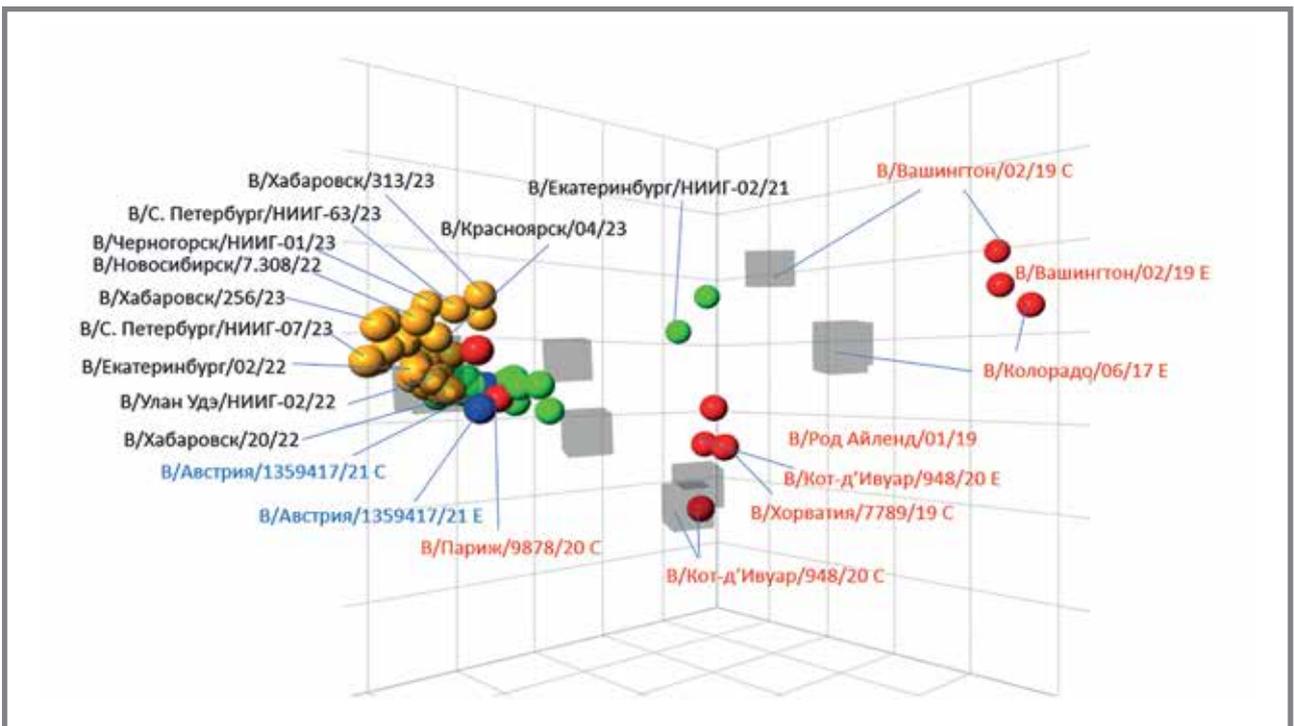
**Figure 3. 3D antigenic map of influenza viruses A(H3N2) isolated in Russia in 2019–2023 and the international reference strains**



Примечание: обозначения, как на рисунке 2.  
Note: designation as in the figure 2.

**Рисунок 4. 3D антигенная карта вирусов В викторианской линии 2019–2023 гг., выделенных в России, и международных референс-штаммов**

**Figure 4. 3D antigenic map of influenza viruses B Victoria isolated in Russia in the epidemic seasons 2020–2023 and the international reference strains**



Примечание: обозначения, как на рисунке 2.  
Note: designation as in the figure 2.

2017–2020 гг. изоляции, за исключением штамма В/Париж/9878/2020 (рис. 4).

### Обсуждение

Эпидемические сезоны гриппа 2020–2023 гг. имели свои этиологические особенности. В 2020–2021 гг. из-за высокого уровня распространения патогена с пандемическим потенциалом SARS-CoV-2 активность вирусов гриппа была минимальной. Несмотря на то, что заболеваемость COVID-19 в 2020 г. и начале 2021 г. была ниже, чем во время волн Дельта- и Омикрон-вариантов [9], в исследуемый период были зарегистрированы только спорадические случаи гриппозной инфекции. Такой уровень циркуляции прослеживался во многих странах Европейского региона, Восточного Средиземноморья, а также в странах западной части Тихого океана и в Американском регионе [10–13].

Минимальный уровень циркуляции вирусов гриппа также сказался на уровне глобального популяционного иммунитета, который также снизился [9,10]. Со временем санитарно-эпидемические ограничения в странах уменьшались, что в дальнейшем привело к увеличению заболеваемости ОРВИ и возвращению многих возбудителей в циркуляцию [1,10,11]. В 2021–2022 гг. на территории России по результатам ПЦР-диагностики и выделения доминировал вирус гриппа А(Н3N2), схожая ситуация наблюдалась в Европе и Северной Америке [11–13]. Можно отметить, что в странах Южно-Европейского региона эпидемия началась с циркуляции вирусов гриппа В, который на территории России незначительно активизировался лишь к концу эпидемического сезона. После Нового года заболеваемость резко снизилась на фоне возрастающей циркуляции SARS-CoV-2.

Эпидемия гриппа сезона 2022–2023 гг. имела раннее начало (на 45-й неделе 2022 г.) и стремительное развитие: пик эпидемии был достигнут за 6-й неделе от ее начала (на 50-й неделе 2022 г.). Также особенностью эпидемии в России была ее длительность: по эпидемиологическим критериям длительность составила 26 недель. Доминирующим этиологическим агентом в РФ был вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, тогда как в Северной Америке доминировали вирусы А(Н3N2) [13,14]. Также можно отметить, что на территории Европейского региона первую половину эпидемии и на ее пике количество детектируемых вирусов А(Н3N2) было выше, чем вирусов А(Н1N1)pdm09 [15]. Во вторую половину эпидемии в Европе ситуация поменялась, и в циркуляцию так же, как и в России, активно вступили вирусы гриппа В [15].

Минимальный уровень циркуляции вирусов гриппа в 2020–2021 гг. затруднил

прогнозирование и выбор вакцинных штаммов на сезон 2021–2022 гг. При анализе данных РТГА и МН можно сделать вывод, что в 2021–2022 гг. наблюдалось частичное соответствие вакцинного штамма А/Камбоджа/е0826360/20 и циркулировавших штаммов, которые были подобны референс-штамму А/Дарвин/9/21. Также зафиксировано несоответствие циркулировавших вирусов гриппа В вакцинному варианту В/Вашингтон/02/19. При этом был отмечен высокий уровень взаимодействия (до гомологичного титра) с антисыворотками к референс-вирусам В/Австрия/1359417/21 и В/Париж/9778/20. Появление дрейф-вариантов было также отмечено в Национальных центрах по гриппу и в других странах мира [15]. В связи с возникшими и распространившимися дрейф-вариантами была произведена замена вакцинных штаммов для Северного полушария на эпидсезон 2022–2023 гг. Для компонента Н3 был выбран штамм А/Дарвин/09/21, а для компонента В-Виктория – В/Австрия/1359417/21 [16,17].

Хотя за последние три года не было зарегистрированных случаев заражения вирусами гриппа В-Ямагата и ВОЗ рекомендовал устранить компонент по линии Ямагата из противогриппозных вакцин [18,19], нельзя исключать возможность возвращения этой линии вирусов в циркуляцию с измененными антигенными свойствами.

### Заключение

Пандемия COVID-19 привела к почти полному вытеснению гриппа из человеческой популяции лишь в свой первый сезон (2020–2021 гг.). Уже в следующем сезоне активность гриппа возросла, но все еще не достигла доковидного масштаба. В отличие от частоты обнаружения и выделения вирусов гриппа, пандемия COVID-19 не оказала сколь-нибудь значимого влияния на особенности антигенного дрейфа вирусов гриппа. На территории России наблюдалась обычная постепенная смена доминирующих подтипов и антигенных/генетических подгрупп вирусов.

Федеральный центр по гриппу и ОРЗ и национальные центры по гриппу играют решающую роль в эпиднадзоре за гриппом. Своевременное предоставление данных и образцов в сотрудничающие центры по гриппу ВОЗ способствует принятию решений о выборе штаммов для включения в состав противогриппозных вакцин на предстоящий эпидемический сезон. Продолжение эпидемиологического надзора, а также совершенствование методов анализа антигенных, генетических и биологических свойств циркулирующих вирусов, будет способствовать повышению уровня готовности здравоохранения к ежегодным эпидемиям гриппа в стране.



## Об авторах

- **Полина Александровна Петрова** – научный сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, polina.petrova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-8527-7946.
- **Надежда Игоревна Коновалова** – к. м. н., зав. лаб. эволюционной изменчивости вирусов гриппа, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, nadejda.konvalova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-7213-9306.
- **Анастасия Юрьевна Бояринцева** – мл. н. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.boyarintseva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6674-174x.
- **Дарья Михайловна Даниленко** – к. б. н., зам. директора по научной работе, зав. отделом этиологии и эпидемиологии, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-00 (доб. 15-20), daria.danilenko@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6174-0836.
- **Анастасия Дмитриевна Васильева** – мл. н. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.vasilieva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6818-5548.
- **Татьяна Николаевна Шелепанова** – лаб. - иссл. ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, tatyana.shelepanova@influenza.spb.ru. orcid/org/0009-0006-1093-2364.
- **Александра Владимировна Прокопец** – научн. сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Aleksandra.prokopets@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-7125-2406.
- **Михаил Юрьевич Еропкин** – к. б. н., вед. н. сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Mikhail.eropkin@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-3306-847x.

Поступила: 12.01.2024. Принята к печати: 19.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Polina A. Petrova** – researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, polina.petrova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-8527-7946.
- **Nadejda I. Konvalova** – Cand. Sci. (Med.), head of the lab. of evolutionary variability of influenza, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, nadejda.konvalova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-7213-9306.
- **Anastasya Yu. Boyarintseva** – junior researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.boyarintseva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6674-174x.
- **Daria M. Danilenko** – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Director for Science, Head of the Dept. of Etiology and Epidemiology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-00 (ext. 15-20), daria.danilenko@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6174-0836.
- **Anastasya D. Vasilieva** – Junior researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.vasilieva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6818-5548.
- **Tatyana N. Shelepanova** – technician, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, tatyana.shelepanova@influenza.spb.ru. orcid/org/0009-0006-1093-2364.
- **Alexandra V. Prokopets** – researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Aleksandra.prokopets@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-7125-2406.
- **Mikhail Yu. Eropkin** – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Mikhail.eropkin@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-3306-847x.

Received: 12.01.2024. Accepted: 19.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.