

Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа

Е. П. Харченко*

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова» РАН

Резюме

Актуальность. Вирусы подтипа H3N2 отличаются от других типов вирусов гриппа более высокой изменчивостью и патогенностью, часто преобладают в эпидсезонах и вызывая высокую смертность, превышающую ее показатели даже в период пандемий. **Цель.** Выявить особенности некоторых молекулярных характеристик H3N2, которые потенциально могли бы обуславливать высокую изменчивость H3N2 и его доминирование над другими подтипами в эпидсезонах, и обсудить возможную природу будущей пандемии гриппа. **Материалы и методы.** Для компьютерного анализа были использованы доступные в Интернете базы данных первичных структур гемагглютининов (HA) и нуклеопротеинов у штаммов H3N2, H1N1, B\Yamagata (B\yam) и B\Victoria (B\vic), выделенных у человека в эпидсезон гриппа 2009–2019 гг. На основе первичных структур генов гемагглютининов и нуклеопротеинов определяли трансляционный код каждого гемагглютинина и нуклеопротеина и существующие в них запреты. Для прослеживания траектории эволюции подтипа H3N2 в последнем десятилетии сравнивали доминантные последовательности смежных эпидсезонов, выявляя произошедшие в них замены. **Результаты.** Выявлено, что H3, по сравнению с H1 и HA у B\yam и B\vic, обладает большим содержанием цистеина, у птиц продолжает еще циркулировать и близкородственный вирусу гонконгского гриппа штамм. Трансляционный код H3 гена содержит наименьшее количество запретов. За последнее десятилетие доминантная последовательность H3 эпидсезонов эволюционировала быстрее, чем доминантная последовательность H1. Нуклеопротеин у вирусов подтипа H3N2 отличался более высоким содержанием лизина и меньшим содержанием аргинина. **Заключение.** Из проведенного сравнения H3N2, H1N1, B\yam и B\vic, можно заключить, что природа менее всего ограничила H3N2 в возможностях изменяться и соответственно лучше адаптироваться изменениям окружающей среды. Вероятно, что последующая пандемия гриппа будет порождена подтипом H1N1, а не подтипом H3N2, и будет также умеренной по количеству инфицированных людей, как и пандемия 2009 г.

Ключевые слова: гонконгский грипп, гемагглютинин, нуклеопротеин, пандемия, прогнозирование

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харченко Е. П. Вирус гонконгского гриппа: штрихи к портрету 50 лет спустя и будущая пандемия гриппа. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (1): 24–34. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34>.

The Hong Kong Influenza Virus: Treats to the Portrait after 50 Years and the Future Influenza Pandemic

EP Kharchenko**

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Federation, St. Petersburg

Abstract

Relevance. Of the different subtypes, H3N2 influenza virus subtype has the highest variability and pathogenicity, often dominates in epidemiological seasons and induces high mortality exceeding its rate in pandemic. **Aim** is to identify some features of H3N2 molecular characteristics which could determine its high variability and domination over other subtypes in epidemiological seasons and discuss possible nature of the future influenza pandemic. **Materials and method.** For the computer analysis, the database of the hemagglutinin (HA) and nucleoprotein primary structures of the H3N2, H1N1, B\Yamagata and B\Victoria strains isolated in the influenza epidemiological seasons 2009–2019 were used from the Internet. From the primary structure of their genes it were defined their translational codes. To trace the H3N2 subtype evolution in the last decade we compared the H3 dominant sequences of adjacent seasons to establish their changes. **Results.** It has been indicated that H3, in comparison with H1 and B\Yamagata and B\Victoria hemagglutinins, contains more cysteine and the H3N2 strain very similar to the Hong Kong influenza virus continues to circulate in birds. The H3 gene translation code contains the least number of prohibitions. During last decade the H3 dominant sequence evolves faster than H1 one. The nucleoprotein of H3N2 strains is characterized by more content of lysine and less content of arginine. **Conclusion:** H3N2, H1N1, B\Yamagata and B\Victoria strains one may conclude that least of all the nature restricts H3N2 to evolve and adapt to new hosts. It is likely that the following influenza pandemic will be generated by H1N1 subtype but H3N2 one and also be more mild than the 2019 pandemic.

* Для переписки: Харченко Евгений Петрович, д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (812) 552-70-31, neuro.children@mail.ru. ©Харченко Е. П.

** For correspondence: Eugene P. Kharchenko, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, leader researcher. +7 904 338-22-80, neuro.children@mail.ru.

Key words: Hong Kong's influenza, hemagglutinin, nucleoprotein, pandemic, prediction

No conflict of interest to declare.

For citation: Kharchenko EP. The Hong Kong Influenza Virus: Treats to the Portrait after 50 Years and the Future Influenza Pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (1): 24–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-1-24-34>.

Введение

В современной истории 2018–2019 гг. ознаменовались двумя печальными памятным датами: минуло 100 лет после одной из опустошительных пандемий гриппа, унесшей более 50 млн человеческих жизней и получившей название «испанского гриппа», и 50 лет после другой («гонконгской») пандемии гриппа, вызванной подтипом H3N2. В отличие от пандемических штаммов 1918 (H1N1) и 1957 (H2N2) гг, с возникновения в 1968 г. (в результате реассортации подтипа H2N2, воспринявшего птицеподобные H3 и PB1) вируса гонконгского гриппа (ВГГ) подтип H3N2 по прошествии пандемии не исчезал из циркуляции в человеческой популяции, и на протяжении полувека без его участия не обходилась ни одна очередная сезонная эпидемия гриппа.

В последних двух десятилетиях в сезонных эпидемиях гриппа социркулируют штаммы подтипов H1N1 и H3N2 и штаммы обеих линий типа В, и среди них штаммы H3N2 отличаются более высокой изменчивостью и патогенностью, часто превалируя в эпидсезонах и вызывая высокую смертность, даже выше чем в период пандемий. Так в США в эпидсезон гриппа 2014–2015 гг. умерло 56 000 человек, а в эпидсезоне 2017–2018 гг. – 80 000 (максимальное число случаев смерти за последние 40 лет) [1]. Ведущая причина высокой смертности от гриппа – инфицирование вирусом H3N2, что связывают с наиболее низкой эффективностью используемых вакцин в отношении этого подтипа.

Выделяют несколько факторов, определяющих уровень эпидемичности вирусов гриппа, например, их трансмиссивность, инфективность, клеточный тропизм, продуктивная репликация, иммуногенность или патогенность, и каждый из них связан со сложной совокупностью молекулярных характеристик вируса. Можно ли для вирусов подтипа H3N2 выделить такие из них, которые существенно отличаются его от подтипа H1N1 и типа В и потенциально определяли бы особенности хотя бы отдельных упомянутых факторов, влияющих на проявление уровня эпидемичности H3N2 ?

Классический подход для поиска ответа на поставленный вопрос основывается на сравнительном анализе молекулярных характеристик вирусов, выделенных в последовательности эпидсезонов. Трудности реализации такого подхода заключаются в непропорциональной представленности штаммов по эпидсезонам, особенно тех, что предшествуют открытию нового поколения секвенирования

нуклеиновых кислот и пандемии гриппа 2009 г., послужившей мощным стимулом для создания базы данных по молекулярным характеристикам вирусов гриппа. Однако даже на фоне этой информационной недостаточности оказалось возможным проследить изменения некоторых молекулярных характеристик H3N2 и выделить некоторые различия между штаммами H3N2, H1N1, В\Yamagata (В\yam) и В\Victoria (В\vic), которые потенциально могли бы обуславливать высокую изменчивость H3N2 и его доминирование над другими подтипами в эпидсезонах. Более того, эти данные послужили стимулом для гипотезирования относительно природы будущей пандемии гриппа.

Цель данной статьи – показать особенности подтипа H3N2 в сравнении с другими вирусами гриппа и обсудить возможную природу будущей пандемии гриппа.

Материалы и методы

В анализ были включены 25 782 штамма подтипа H3N2 с известной первичной структурой НА, выделенные от человека в эпидсезонах с 2009 по 2019 гг. и единичные данные по штаммам H3N2 с 1968 г. по 2008 г. Источником первичных структур НА служила общедоступная в Интернете база данных по гриппу (<http://www.platform.gisaid.org>). Из составленной выборки штаммов отсеивались штаммы со вставками, делециями или неидентифицированными аминокислотами в первичной структуре НА, а также штаммы с резко отличающейся его структурой и идентичные по НА штаммы из одного и того же источника. Последние составляли подавляющую часть исключаемых из анализа данных. После фильтрации численность выборок штаммов по эпидсезонам снижалась примерно на 80–90%. Аналогичный анализ был выполнен со штаммами подтипа H1N1, В\Yamagata (В\yam) и В\Victoria (В\vic), выделенными в разные годы.

С помощью компьютерного анализа определяли аминокислотный состав НА и количество потенциальных сайтов гликозилирования в них, а также аминокислотный состав нуклеопротеинов (NP) (табл. 1).

Для прослеживания траектории эволюции НА подтипов H3N2 и H1N1 в последнем десятилетии сравнивали их доминантные последовательности смежных эпидсезонов, выявляя произошедшие в них замены (табл. 2). С этой целью для каждого эпидсезона последнего десятилетия строились инвариантная и доминантная

Original Articles

Таблица 1. Аминокислотный состав нуклеопротеинов разных подтипов вируса гриппа
Table 1. Amino acid compositions in the nucleoproteins of various influenza virus subtypes

ИТaMM/Strain	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T
----- H3N2 -----																				
Hong Kong/01/1968	24	46	5	24	36	18	6	32	27	22	41	15	6	17	41	26	27	21	39	25
Texas/JMM_60/2012	24	46	7	23	36	17	6	33	28	21	38	14	6	17	43	23	27	20	42	27
swine/Brazil/365-11-7/2011	21	50	7	22	37	16	6	32	29	25	39	13	6	17	42	23	26	21	40	26
swine/Ohio/OH-17-25426/2017	22	49	7	22	37	16	6	34	29	24	40	13	6	18	42	21	26	21	40	25
mallard/Ohio/17OS1802/2017	15	55	6	21	37	16	6	32	30	22	39	14	6	18	42	24	26	22	39	28
duck/France/161005/2016	15	55	6	20	38	16	6	32	28	24	39	14	6	18	42	24	25	22	40	27
----- H1N1 -----																				
Brevig Mission/1/18	16	54	6	22	37	17	6	30	31	22	39	15	6	17	41	25	25	21	40	28
California/04/2009	21	50	7	23	36	16	6	32	28	26	40	13	6	17	42	23	26	21	40	25
California/102/2015	21	50	7	23	36	16	6	32	29	25	39	13	6	18	42	22	27	21	38	27
swine/ILLINOIS/01981/2008	22	49	7	22	37	16	6	33	30	24	41	13	6	18	42	21	25	21	41	24
swine/Indiana/A02429806/2019	20	51	7	22	37	16	6	32	28	24	40	13	6	17	41	24	26	21	40	27
mallard/Nova Scotia/00346/2010	14	54	6	21	35	16	6	32	29	23	38	13	6	18	39	22	27	20	36	26
mallard/Alberta/439/2017	14	54	6	21	35	16	6	31	29	23	38	13	6	18	39	23	27	20	36	26
----- В тип -----																				
B\vic/Louisiana/16/2019	50	31	5	35	29	25	5	37	38	33	45	13	1	22	45	28	26	18	39	35
B\vic/Germany/9318/2019	50	31	5	35	29	25	5	37	37	32	46	13	1	22	45	28	26	18	39	36
B\yam/Hong Kong/1411/2018	50	31	4	35	29	25	5	37	38	32	45	14	1	22	45	27	26	18	39	37
B\yam/England/7445/2018	50	31	4	35	29	25	5	37	38	32	45	14	1	22	45	27	26	18	39	37

H5N1/CAMBODIA/W0112303/2012	14	56	7	21	37	16	6	32	29	24	40	14	6	18	40	23	28	21	39	27
H7N9/Fujian/02151/2017	15	55	6	21	37	16	6	32	29	23	40	13	6	18	41	24	29	22	38	27
H9N2/Guangdong/MZ058/2016	14	56	6	21	37	16	6	32	29	24	40	13	6	18	41	23	28	22	39	27

последовательности из 566 позиций (длина HA), что подробно описано в предыдущих наших публикациях [2,3], и здесь приводится краткое изложение процедуры. Первоначально для каждой вариативной позиции инвариантной цепи HA эпидсезона определяли все аминокислотные замены и их частоты, выявленные во всей выборке штаммов, выделенных и секвенированных с 1 октября предыдущего года по 1 февраля последующего года. Следующий этап состоит в размещении конкретных аминокислот в вариативных позициях между инвариантными блоками. По каждой вариативной позиции частоты встречаемости замещающих аминокислот

резко отличаются, что упрощает процедуру построения аминокислотных последовательностей между консервативными позициями, поскольку отпадает необходимость расчета вероятности нахождения конкретной аминокислоты в исследуемой позиции и вероятность соседства ее с другой. Аминокислота с наибольшей частотой встречаемости в ряду замен для конкретной позиции в первичной структуре HA названа нами как доминантная, и так как сам процесс восстановления первичной структуры HA возможного вакцинного штамма построен на заполнении инвариантной цепи доминантными аминокислотами, то построенная цепь HA названа также доминантной (далее

Таблица 3. Отличия по числу аминокислот внутренних белков некоторых штаммов вируса гриппа от матриц инвариантности пандемических штаммов

Table 3. Differences in the number of amino acids of the internal proteins of some strains of the influenza virus from the matrix of invariance of pandemic strains

Штамм/Strain	Внутренние белки/Internal proteins								H3
	M1	M2	NP	PB1	PB2	PA	NS2	Σ	
H3N2 Hong Kong/01/1968	0	0	0	0	0	0	0	0	0
H3N2 A/Hong Kong/45/80	5	2	1	0	6	2	0	16	44
H3N2 A/Shanghai/24/1990	7	3	0	0	10	7	0	27	54
H3N2 A/New York/150/2000	10	8	0	2	9	8	0	37	67
H3N2 Netherlands 2003	10	6	1	3	10	9	1	40	68
H3N2 A/BACNINH/N52/2007	13	9	3	3	10	10	1	49	73
H3N2 A/BOSTON/1/2008	14	6	1	4	10	9	0	44	72
H3N2 A/ALABAMA/WRAIR1242P/2009	13	7	1	5	13	10	0	49	72
H3N2 A/Victoria/361/2011	15	7	1	4	13	9	1	50	79
H3N2 A/BOSTON/DOA94/2012	14	7	1	7	13	9	1	52	74
A/Texas/JMM_60/2012	14	7	0	6	13	11	1	52	75
H3N2/Wisconsin/02/2015	15	7	1	4	12	10	2	51	80
Minnesota/01/2015	14	7	1	4	12	11	1	50	80
swine/Guangdong/L23/2010	12	2	4	3	7	9	0	37	32
A/duck/Hokkaido/W144/2017	2	0	3	2	0	4	0	11	14

ради краткости она будет именоваться как «доминантная последовательность HA»).

С целью выяснить, произошло ли вытеснение исходного ВГГ его потомками либо модифицированный ВГГ по-прежнему циркулирует в природе, были проанализированы отличия по числу аминокислот внутренних белков некоторых штаммов вируса гриппа H3N2 человека, свиньи и птиц от матриц инвариантности внутренних белков пандемических штаммов (табл. 3). Последние были построены на основе обучающей выборки пандемических штаммов (ПШ), включавшей H1N1 A/Brevig Mission/1/18, H1N1 A/USSR/90/1977, H1N1 A/California/08/2009, H2N2 A/Japan/305/1957 и H3N2 A/Aichi/2/1968. Путем сравнения аминокислотных последовательностей внутренних белков пяти ПШ обучающей выборки для каждого белка выводили матрицу инвариантности [4]. Были определены также отличия HA циркулирующих штаммов H3N2 от HA ВГГ (см. табл. 2).

С помощью специальной компьютерной программы по данным нуклеотидных последовательностей вирусных генов HA определяли трансляционный код транслируемых с них белков HA (рис. 1).

В статье используется международный код аминокислот: А – аланин, С – цистеин, D – аспарагиновая кислота, Е – глутаминовая кислота, F – фенилаланин, G – глицин, H – гистидин, I – изолейцин, K – лизин, L – лейцин, M – метионин, N – аспарагин, P – пролин, Q – глутамин, R – аргинин, S – серин, T – треонин, V – валин, W – триптофан,

Y – тирозин. Для обозначения нуклеиновых оснований используется следующая аббревиатура: А – аденин, Г – гуанин, Ц – цитозин, Т – тимин.

Результаты и обсуждение

Глобальная циркуляция вирусов гриппа в 2000–2012 гг., как показывает анализ, существенно различается у вирусов подтипа H1N1 и обеих линий типа В и вирусов H3N2. В то время как генетические варианты H3N2 не персистируют локально между сезонными эпидемиями и распространяются из восточной и юго-восточной Азии, генетические варианты штаммов H1N1 и обеих линий В персистируют в течение нескольких сезонов и проявляют сложную глобальную динамику, при этом восточная и юго-восточная Азия играет ограниченную роль в распространении новых вариантов. Менее частое глобальное перемещение штаммов H1N1 и обеих линий В совпадает с их более медленной скоростью антигенной эволюцией, большим инфицированием молодых и с меньшими и менее частыми эпидемиями по сравнению с вирусами H3N2 [5]. При культивировании вакцинных штаммов вирусов гриппа на куриных эмбрионах адаптация к ним вирусов связана с возникновением мутаций в их HA, что снижает эффективность получаемых вакцин, причем наиболее слабой оказывается вакцина для подтипа H3N2 из-за изменений, в частности, в H3.

Перечисленные особенности подтипа H3N2 потенциально могут быть обусловлены его H3 и NP.

Original Articles

Таблица 3 . Аминокислотный состав гемагглютининов разных подтипов вируса гриппа и число потенциальных сайтов гликозилирования в них
Table3. Amino acid compositions in the HA of various influenza virus subtypes and the number of the potential glycosyl sites

Штамм/strain	K	R	H	D	E	P	C	L	I	V	A	Y	W	F	G	M	N	Q	S	T	NG
----- H3N2 -----																					
Hong Kong/01/1968/	30	27	11	32	29	20	18	44	46	30	28	18	12	22	45	9	42	23	40	40	7
Netherlands/10002/2019/	37	27	11	30	28	20	19	44	50	25	30	18	11	21	43	8	44	24	44	32	11
California/11/2019/	37	27	12	30	28	20	18	43	52	24	30	20	11	21	42	8	43	24	44	32	13
swine/Kansas/015252/2009/	36	24	12	31	25	18	18	43	44	31	31	22	12	22	42	9	42	26	42	36	8
swine/Korea/CY03-18/2012/	35	25	12	31	27	18	19	42	48	29	29	22	12	22	41	9	43	26	41	35	8
mallard/Ohio/170S1804/2017/	29	28	11	31	30	20	20	40	45	30	29	18	12	23	44	10	44	24	39	39	6
duck/Hokkaido/W144/2017/	29	28	11	33	29	20	18	41	46	30	30	18	12	23	45	9	44	24	37	39	6
----- H1N1 -----																					
California/07/2009/	42	18	15	26	35	20	15	46	37	36	34	27	10	19	40	7	41	15	47	36	8
Hong Kong/2272/2018/	42	19	15	24	35	19	15	46	34	38	33	27	10	19	40	7	45	16	41	41	9
Sweden/4/2019/	42	19	15	27	34	20	15	46	35	38	32	27	10	19	40	7	43	16	40	41	9
----- В тип -----																					
B\vic/Louisiana/16/2019	38	19	17	25	31	27	16	55	38	36	42	15	6	15	53	11	34	15	41	48	11
B\vic/Germany/9318/2019	39	19	18	25	31	27	16	55	39	36	42	14	6	15	53	11	32	15	41	48	12
B\yam/Hong Kong/1411/2018	39	20	14	29	28	28	16	56	36	37	43	17	6	15	51	12	31	17	42	47	11
B\yam/England/7445/2018	39	20	14	29	28	28	16	56	36	37	43	17	6	15	51	12	31	17	42	47	11

Примечание: NG – число потенциальных сайтов гликозилирования
 Note- the number of potential glycosyl sites

Поэтому рассмотрим подробнее их характеристики и обратимся сначала к данным таблиц 1–3. В таблице 2 представлен для сравнения аминокислотный состав HA отдельных штаммов H3N2, H1N1, B\yam и B\vic и количество потенциальных сайтов гликозилирования в них. Поскольку длина у H1 и H3 одинакова, то для выяснения наиболее важных для их структуры аминокислот были построены инвариантные последовательности и произведен подсчет в них аминокислот. Число инвариантных позиций у H1 составляет 175, а у H3 – 195. Если принять эти инвариантные позиции как структурообразующие, то H1 превосходит H3 по возможностям возникновения большего разнообразия его первичной структуры. Наибольшая же доля представленности в инвариантных последовательностях обоих

HA сохранена у цистеина. Его роль, как известно, важна в формировании третичной и четвертичной структуры белков и их стабилизации за счет образования дисульфидных связей. В H3, по сравнению с HA у H1N1, B\yam и B\vic, на 2–3 остатка цистеина больше, что может обеспечивать тримеру H3 в вирионе большую стабильность, допуская большую вариабельность в областях молекулы H3 между остатками цистеинов и большую, чем у H1, скорость изменения H3.

Отличается H3 от H1 и высоким содержанием потенциально возможных сайтов гликозилирования: 11–13 у H3 и 8–9 у H1 (см. табл. 2). Возникновение и исчезновение сайтов гликозилирования, как и вариабельность их позиций в молекуле H3 от одного эпидсезона к другому

Рисунок 1. Трансляционный код гемагглютининов разных подтипов вирусов гриппа
Figure 1. The hemagglutinin translation code of HA in various influenza virus subtypes

A/JAPAN/7163/2018/ H3N2 H3

TCT S	5	TGT C	9	TTT F	9	TAT Y	7
TCC S	5	TGC C	9	TTC F	13	TAC Y	13
TCA S	13	TGA Z	1	TTA L	3	TAA Z	0
TCG S	0	TGG W	11	TTG L	12	TAG Z	0
ACT T	13	AGT S	7	ATT I	16	AAT N	26
ACC T	3	AGC S	13	ATC I	16	AAC N	17
ACA T	13	AGA R	12	ATA I	19	AAA K	27
ACG T	4	AGG R	10	ATG M	8	AAG K	11
CCT P	6	CGT R	0	CTT L	9	CAT H	6
CCC P	4	CGC R	0	CTC L	2	CAC H	6
CCA P	7	CGA R	3	CTA L	7	CAA Q	18
CCG P	3	CGG R	1	CTG L	10	CAG Q	6
GCT A	9	GGT G	9	GTT V	11	GAT D	15
GCC A	8	GGC G	6	GTC V	2	GAC D	15
GCA A	11	GGA G	18	GTA V	7	GAA E	16
GCG A	2	GGG G	9	GTG V	5	GAG E	11

A/California/158/2019/H1N1 H1

TCT S	8	TGT C	9	TTT F	7	TAT Y	14
TCC S	3	TGC C	6	TTC F	12	TAC Y	13
TCA S	17	TGA Z	0	TTA L	3	TAA Z	1
TCG S	1	TGG W	10	TTG L	11	TAG Z	0
ACT T	9	AGT S	4	ATT I	16	AAT N	26
ACC T	3	AGC S	7	ATC I	9	AAC N	17
ACA T	27	AGA R	15	ATA I	0	AAA K	26
ACG T	2	AGG R	4	ATG M	7	AAG K	16
CCT P	3	CGT R	0	CTT L	3	CAT H	7
CCC P	3	CGC R	0	CTC L	5	CAC H	8
CCA P	9	CGA R	0	CTA L	10	CAA Q	8
CCG P	5	CGG R	0	CTG L	14	CAG Q	8
GCT A	6	GGT G	8	GTT V	7	GAT D	13
GCC A	8	GGC G	5	GTC V	6	GAC D	14
GCA A	16	GGA G	14	GTA V	17	GAA E	25

B/Vic/LOUISIANA/16/2019 HA

TCT S	12	TGT C	3	TTT F	7	TAT Y	4
TCC S	7	TGC C	13	TTC F	8	TAC Y	11
TCA S	11	TGA Z	0	TTA L	9	TAA Z	1
TCG S	1	TGG W	6	TTG L	8	TAG Z	0
ACT T	10	AGT S	4	ATT I	14	AAT N	19
ACC T	13	AGC S	6	ATC I	3	AAC N	15
ACA T	25	AGA R	12	ATA I	21	AAA K	23
ACG T	0	AGG R	5	ATG M	11	AAG K	15
CCT P	9	CGT R	0	CTT L	6	CAT H	12
CCC P	7	CGC R	0	CTC L	14	CAC H	5
CCA P	11	CGA R	2	CTA L	7	CAA Q	11
CCG P	0	CGG R	0	CTG L	11	CAG Q	4
GCT A	12	GGT G	9	GTT V	10	GAT D	16
GCC A	9	GGC G	5	GTC V	8	GAC D	9
GCA A	19	GGA G	28	GTA V	11	GAA E	24
GCG A	2	GGG G	11	GTG V	7	GAG E	7

B/Yam/ENGLAND/7445/2018 HA

TCT S	12	TGT C	5	TTT F	9	TAT Y	9
TCC S	5	TGC C	11	TTC F	6	TAC Y	8
TCA S	12	TGA Z	0	TTA L	6	TAA Z	1
TCG S	1	TGG W	6	TTG L	12	TAG Z	0
ACT T	9	AGT S	7	ATT I	13	AAT N	13
ACC T	12	AGC S	5	ATC I	5	AAC N	18
ACA T	25	AGA R	12	ATA I	18	AAA K	28
ACG T	1	AGG R	6	ATG M	12	AAG K	11
CCT P	13	CGT R	0	CTT L	10	CAT H	9
CCC P	4	CGC R	0	CTC L	11	CAC H	5
CCA P	10	CGA R	1	CTA L	11	CAA Q	15
CCG P	1	CGG R	1	CTG L	6	CAG Q	2
GCT A	19	GGT G	8	GTT V	10	GAT D	15
GCC A	4	GGC G	6	GTC V	6	GAC D	14
GCA A	18	GGA G	27	GTA V	9	GAA E	23
GCG A	2	GGG G	10	GTG V	12	GAG E	5

(из-за более высокой ее мутабельности) обесценивают ранее сформировавшийся иммунитет к H3N2 и порождают несоответствие циркулирующих в новом эпидсезоне штаммов вакцинному штамму. Хотя в HA штаммов B\yam и B\vic число потенциальных сайтов гликозилирования приближается к таковому у H3, позиции их в молекуле HA из-за меньшей его мутабельности более стабильны, что порождает более длительный иммунитет к ним.

Другим источником большей вариабельности H3 может служить особенности его трансляционного кода. (Под последним понимается вовлеченность триплетов генетического кода в кодировании конкретного белка.) На рисунке 1 представлены типичные картины трансляционных кодов отдельных штаммов H3N2, H1N1, B\yam и B\vic. Разным первичным структурам HA этих штаммов, естественно, соответствуют разные картины вовлеченности триплетов в кодирование их аминокислот и разные ограничения. В случае H3 запреты для всех штаммов H3N2 связаны с триплетом CGT и CGC, кодирующими аргинин, а запрет на использование триплета TCG, кодирующего серин, отмечен лишь у некоторых штаммов. Как было выявлено ранее [6], в случае H1

проявляется запрет на использование всего квартета триплетов с корнем CG, кодирующих аргинин.

Следствием такого запрета в трансляционном коде для H1 будут соответственно ограничения на замены по 8 аминокислотам: глицина, триптофана, цистеина, серина (в случае кодирования его кодонами с корнем AG), пролина, лейцина (в случае кодирования его кодонами с корнем CT), гистидина и глутамина. Для HA у B\Vic запрещенной оказывается другая совокупность триплетов: CGT, CGC и CGG, кодирующие аргинин, ACG, кодирующий треонин, и CCG, кодирующий пролин. Запреты на большее число разных триплетов в трансляционном коде HA у B\Vic создают еще большие, чем у H1, препятствия изменению его первичной структуры, поскольку они распространяются и на аланин, серин, метионин и лизин. Поэтому HA у B\Vic наиболее консервативен, по сравнению с другими подтипами вируса гриппа. У HA штаммов другой линии вирусов типа B (B\yam) запрет только на использование триплетов CGT и CGC, кодирующих аргинин. Однако при меньшем, чем у H3, содержании в его структуре цистеина, потенциально он будет больше ограничен в возможностях изменяться, т. е. его структура

более консервативна. Остается загадкой, какие механизмы у разных подтипов и типов вируса гриппа поддерживают запреты на использование в трансляционном коде НА разных сочетаний триплетов. Таким образом, два независимых фактора – разное содержание цистеина в первичных структурах НА и различные сочетания запретов в их трансляционном коде – объясняют большую изменчивость первичной структуры НЗ.

Ранее в поисках подходов распознавания пандемических штаммов вирусов гриппа А по молекулярным характеристикам было показано, что их внутренние белки [белки полимеразного комплекса (PB1, PB2 и PA), NP, матричные белки (M1 и M2) и неструктурный белок 2 (NS2)] характеризуются постоянством числа, позиций определенных аминокислот и наличием блоков протяженных инвариантных последовательностей. Последние были обозначены как паттерны инвариантности внутренних белков и использованы для безошибочного идентифицирования пандемических штаммов. Разделенные по срокам их возникновения десятками лет и отличающиеся составом подтипов НА и нейраминидаз (NA), пандемические штаммы имеют сильное сходство по внутренним белкам, образуя особое подмножество, от которого в разной степени «отдалены» непандемические штаммы [4]. Как отмечалось выше, в отличие от вируса H1N1, подтип H3N2, возникнув как пандемический в 1968 г, в течение полувека постоянно циркулирует в человеческой популяции. Представляется интересным выяснить, насколько штаммы H3N2 последних эпидсезонов эволюционировали от ВГГ либо модифицировались в пределах изменений, характерных для эпидсезонов, циркулирует ли ВГГ по-прежнему в природе. Поскольку ВГГ является пандемическим, то нами были проанализированы отличия внутренних белков некоторых штаммов вируса гриппа H3N2 человека, свиньи и птиц от матриц инвариантности пандемических штаммов и их НА от НА ВГГ. В таблице 3 приведены данные по отдельным штаммам H3N2 человека, выделенным в разные годы. Они свидетельствуют о том, как постепенно накапливались изменения во внутренних белках вируса и в самом НЗ, достигнув максимума изменений примерно к 2012 г. Меньшие изменения претерпели белки вирусов H3N2 свиньи, но у птиц циркулируют штаммы H3N2 с различной степенью родства к ВГГ и в их числе штаммы, очень близкие к ВГГ. Включенный в таблицу 3 птичий штамм A/duck/Hokkaido/W144/2017/H3N2 отличается в общей сложности от матриц инвариантности всех внутренних белков ВГГ всего по 11 позициям, обнаруживая идентичность по белкам M2, PB2 и NS2. Его НА отличается от НА ВГГ по 14 позициям. Если учесть, что в эпидсезоне различия НА штаммов одного и того же подтипа могут затрагивать до 30 позиций, то выявленные различия НА штамма A/duck/Hokkaido/W144/2017/H3N2 от НА ВГГ и малые отличия его внутренних белков от матриц

инвариантности внутренних белков пандемических штаммов можно считать как проявления вариации ВГГ в пределах эпидсезона и рассматривать этот штамм как переживающий на протяжении полувека близкородственный потомок ВГГ. То, что он персистирует в дикой природе, в частности у птиц, а не у человека или свиньи, можно было бы объяснить отсутствием у первых селективного давления вакцинации, регулярно используемой у вторых. При легкости возникновения реассортантов между штаммами одного и того же подтипа и ведущими свое происхождение от общего предка не исключает возможность возникновения в природе новых штаммов H3N2 с НА от штаммов, близкородственных к ВГГ. Наиболее чувствительными к таким реассортантам будут дети, а резистентными – старшее поколение, подвергавшееся ранее контакту с ВГГ.

В числе потенциальных факторов, определяющих трансмиссивность и патогенность вирусов гриппа, априорно можно выделить скорость транскрипции фрагментов их генома, которая зависит также от диссоциации белка NP от РНК в составе рибонуклеопротеинов (РНП). Молекулы NP обеспечивают упаковку РНК в РНП в составе вириона, формируя остов, вокруг которого обвивается двойная спиральная структура РНК с антипараллельными ветвями. Фосфатные группы РНК взаимодействуют с NP, а ее нуклеотидные основания экспонированы наружу. Конформация фрагмента РНК в РНП будет определяться пространственной укладкой NP и составом его основных аминокислот (лизина, аргинина и гистидина).

Хотя все структурные белки вирусов гриппа, по сравнению с поверхностными белками НА и NA, характеризуются выраженной эволюционной консервативностью, в структуре NP следует ожидать проявления изменений, связанных с особенностями хозяина, так как процессы репликации и транскрипции, сопряженные с диссоцированием NP от РНК, имеют температурный оптимум, детерминированный температурой тела конкретного вида животного, под которую адаптируется аминокислотный состав NP циркулирующего в нем штамма вируса гриппа. У человека температура тела равна 36,6 °C, у свиней – 38–40 °C, а у птиц – 42,5 °C.

Более высокая температура тела птиц, по сравнению с человеком, должна бы влиять на прочность комплекса РНК-NP в вирионах, и одним из молекулярных механизмов адаптации вирусов гриппа в организме птиц могло бы быть изменение состава основных аминокислот, в частности аргинина и лизина, имеющих существенно отличные потенциалы ионизации и, соответственно, разную силу взаимодействия с фосфатными группировками РНК в составе РНП. Преобладание аргинина придает за счет его гуанидиновой группировки молекуле NP более высокий положительный заряд и обуславливает более сильное электростатическое взаимодействие с молекулами РНК, а значит,

более высокую термостабильность РНП вирусов. Опираясь на эти предпосылки, нетрудно предвидеть, что для NP у вирусов птиц подтипов H3N2 и H1N1 должно быть, по крайней мере, более высокое, по сравнению с этими подтипами человека, содержание аргинина, что подтверждается данными таблицы 1. Исключением является вирус испанского гриппа – виновник пандемии гриппа 1918 г., обладавший NP птичьего происхождения и связанной, по-видимому, с этим высокой вирулентностью [6].

Эволюции NP, являющегося высоко консервативным белком, проявляются преимущественно в синонимичных заменах заряженных аминокислот. При неизменности сумм соответственно положительно (лизина, аргинина, гистидина) и отрицательно (глутаминовой и аспарагиновой кислот) заряженных аминокислот и постоянстве их положения в первичной структуре при адаптации к тому или иному виду менялись количественные соотношения в парах лизин/аргинин и глутаминовая кислота/аспарагиновая кислота, независимо от подтипа их HA и NA. У всех вирусов гриппа типа A в NP содержание аргинина значительно выше, чем лизина. В других вирионных белках (даже в PB1, PB2 и PA, отличающихся противоположной по суммарному заряду полярностью) птичьих и человеческих штаммов вирусов гриппа таких сдвигов в содержании основных аминокислот не выявлено.

Особенности NP проявились как у подтипов H3N2 и H1N1 человека, так и у вирусов обеих линий B (см. табл. 1). По сравнению с NP штаммов H1N1 в NP штаммов H3N2 содержится больше лизина, чем аргинина, при одинаковой сумме этих аминокислот (70–71) у обоих подтипов. В противоположность вирусам подтипов H3N2 и H1N1 в NP вирусов типа B суммарное количество лизина и аргинина выше на 10–11 остатков и содержание лизина значительно преобладает над аргинином. Суммарное значение pK (потенциала ионизации) для всех остатков лизина и аргинина в NP штаммов вирусов гриппа типа B оказывается наибольшим, а для штаммов подтипа H3N2 – наименьшим, т. е. у вирусов H3N2 связь NP с РНК слабее и процессы репликации и транскрипции их геномов потенциально должны протекать быстрее.

Из проведенного сравнения H3N2, H1N1, B_{уат} и B_{vic}, можно заключить, что природа менее всего ограничила H3N2 в возможностях изменяться и соответственно лучше адаптироваться к изменениям окружающей среды. Если в пандемии 1957 г. и 1968 г. подтип H1N1 был вытеснен из циркуляции в человеческой популяции, то с пандемией 2009 г., вызванной новым штаммом H1N1, подтип H3N2 продолжал циркулировать в последующих эпидсезонах. Новым пандемическим штаммом H1N1 в эпидсезоне 2009–2010 гг. были «изгнаны» лишь штаммы H1N1, циркулировавшие в предшествующих пандемиях эпидсезонах. Трудно согласиться с объяснением этого изгнания, как и вытеснения в 1957 г.

пандемическим штаммом H2N2 сезонных штаммов H1N1, активированием пандемическим штаммом В-клеток памяти против родственного им стебля HA [7], т. е. проявлением феномена «первородного греха», связанного с реципрокными эффектами повторного инфицирования вирусом гриппа и иммунной памятью о предшествующих инфицированиях и/или вакцинациях [8]. Этим феноменом лучше объяснить, как это будет отмечено ниже, умеренную патогенность пандемического вируса H1N1 2009 г, ибо при родстве HA2 областей HA пандемического штамма и существовавших до его появления сезонных штаммов H1N1 индуцированные антитела должны бы узнавать и HA (хотя бы его HA2 область) пандемического штамма, ослабляя его инфективность и трансмиссивность.

Наличие у H3N2 выявленных особенностей его HA и NP, потенциально способных обеспечить по сравнению с H1N1, B_{уат} и B_{vic} более высокую изменчивость и более быструю репликацию не означают возможность лидирования H3N2 во всех эпидсезонах, поскольку ему противостоит формирующийся коллективный иммунитет населения. Кроме того возможность распространения его доминирующего штамма в текущем эпидсезоне будут определяться такими природными факторами, как, например, влажность и температура окружающей среды. В таблице 4 приведены данные сравнения доминирующих последовательностей H3 смежных эпидсезонов. Если сопоставить их со сводными данными лабораторных анализов по идентификации возбудителей гриппа за последнее десятилетие, представленными на сайте Всемирной организации здравоохранения, то доминирование H3N2 над H1N1 в эпидсезонах коррелирует с возникновением в доминирующей последовательности H3 большого числа мутаций. Примечательно, что доминирующие последовательности H3 претерпевали в разной степени изменения и за десятилетие общее количество изменений в них превышало в 2,3 раза количество замен в доминирующих последовательностях H1. Однако появление большого числа изменений в доминирующей последовательности HA текущего эпидсезона не обязательно является результатом возникновения мутаций в доминирующей последовательности HA предшествующего сезона. В природе в каждом эпидсезоне социркулирует огромное множество штаммов с варьирующей структурой HA, с несколькими доминирующими одновременно штаммами, а также с еще большим количеством субдоминирующих штаммов. Поэтому выявление в доминирующей последовательности HA нового эпидсезона значительного числа новых изменений может быть результатом перераспределения ролей, в частности из-за того, что субдоминирующий штамм прошлого эпидсезона стал доминирующим в новом эпидсезоне, как это произошло в эпидсезоне 2018–2019 гг.

Таблица 4. Сравнение доминантных последовательностей H3 смежных эпидсезонов**Table 4. Comparison of the dominant H3 sequences of adjacent epidemic seasons for the changes in them**

Сравниваемые ДП Compared DS	Изменения в ДП H3 Changes in H3 DS
ДП 2009/2010-ДП 2010/2011	D69N Y110H
ДП 2010/2011-ДП 2011/2012	N69D H110Y N161S A214S V239I N328S
ДП 2011/2012-ДП 2012/2013	Q49R S61N T64I N294K
ДП 2012/2013-ДП 2013/2014	T144A R158G
ДП 2013/2014-ДП 2014/2015	L19I A144T G158R N160S F175Y K176T N241D Q327H D505N
ДП 2014/2015-ДП 2015/2016	
ДП 2015/2016-ДП 2016/2017	N137K N187K I422V G500E
ДП 2016/2017-ДП 2017/2018	K137N T147K R158K K187N R277Q V422I E500G
ДП 2017/2018-ДП 2018/2019	E78G K108R N137K T144A K147T K158G N187K Q277R H327Q I422V G500E

Большая, по сравнению с H1N1, B\yam и B\vic, изменчивость H3N2 поддерживает социркуляцию в эпидсезоне множества доминирующих и субдоминирующих штаммов H3N2, что осложняет разработку вакцин и формирование иммунитета у населения, поскольку под влиянием вакцинации на протяжении эпидсезона может происходить смена доминирующих штаммов H3N2, что обесценивает эффект вакцинации и падение ее эффективности до низких уровней, приводя к возможности возникновения у одного и того же человека повторного заболевания гриппом в течение эпидсезона.

Сравнивая изменения доминирующих последовательностей H3 штаммов, выделенных в течение годового цикла последовательно с октября до февраля, с февраля до июня и с июня до октября, нами было выявлено, что наибольшие изменения претерпевает доминирующая последовательность H3 штаммов, выделенных с октября до февраля, т.е. в период начала эпидсезона гриппа и вакцинации против него. Из-за высокой мутабельности, изменчивости числа потенциальных сайтов гликозилирования и распределения их по длине молекулы в случае H3 трудно ожидать постоянства локализации эпитопов в HA циркулирующих штаммов и соответствия их таковым вакцинного штамма. По строгим меркам при оценке эффективности вакцинации эпидемиологам следовало бы опираться не столько на серологическую диагностику выделяемых у пациентов штаммов вируса гриппа, а на данные по секвенированию генома выделяемых вирусов, ограничиваясь в минимальном варианте только геном HA.

Многолетние данные по вакцинации против гриппа свидетельствуют о низкой эффективности вакцин против штаммов H3N2. Поэтому сегодня усилия исследователей направлены на создание вакцин широкого спектра действия и обеспечивающих длительную защиту от гриппа. Ранее выявленная нами устойчивость на популяционном

уровне структуры HA и у вирусов подтипа H3N2 [9], проявляющееся в ограниченности изменений доминантных последовательностей HA от одного эпидсезона к другому и сохранении общих протяженных идентичных фрагментов HA большинства штаммов, способных проявлять себя как иммунные эпитопы, позволяет использовать в качестве вакцин доминантные последовательности HA, что потенциально может привести к отказу от регулярной корректировки состава вакцинных штаммов гриппа.

Завершая сравнение вируса гриппа A подтипа H3N2 с другими подтипами, уместно затронуть проблему прогнозирования возбудителя последующей пандемии гриппа. Поскольку пандемии возникают с интервалом 10–40 лет, то в 2020 г. мы уже вступили в стадию увеличения вероятности возникновения новой пандемии гриппа. Прогнозирование включает три вопроса: какой подтип вируса породит пандемию, где и когда. Ограничимся рассмотрением только первого вопроса, предполагая сохранение в природе подтипов H1N1 и H3N2 вируса гриппа A и в обозримом будущем. Участие вирусов типа B в возникновении пандемии исключаются как не вызывавших ранее в истории человечества пандемии гриппа и медленно мутирующих. Подтип H2N2 практически вытеснен из циркуляции в человеческой популяции. Птичий вирус гриппа многими исследователями рассматривается как потенциальная угроза из-за экспериментов, приведших к обретению ими трансмиссивности среди лабораторных животных, но за минувшее столетие ни одна пандемия гриппа не была по времени ассоциирована с эпизоотиями у домашних животных. И хотя для гриппозной инфекции видовые барьеры низки, различия человеческих и птичьих вирусов гриппа по доминированию у них разных субтипов HA и NA, как и особенности первичных структур их внутренних белков, служат высоким барьером для трансмиссии птичьих вирусов от человека человеку и последующей продуктивной

инфекции [10]. Остаются подтипы H1N1 и H3N2. Который из них наиболее вероятно будет причастен к будущей пандемии и какая по характеру (умеренная или сильная по масштабу инфицирования людей) будет эта пандемия?

Для ответа на первую часть этого вопроса обратимся к ранее обнаруженным нами количественным особенностям мутирования HA за последнее десятилетие у подтипов H1N1 и H3N2 разных хозяев, с одной стороны, и различия в изменениях доминантных последовательностей HA у подтипов H1N1 и H3N2, выделенных от человека [9]. Как уже отмечалось выше, HA подтипов H3N2 и H1N1 человека свойственна на популяционном уровне устойчивость структуры, что проявляется в ограниченности изменений доминантных последовательностей HA от одного эпидсезона к другому. Это позволяет предполагать невозможность возникновения пандемического штамма в самой человеческой популяции. У подтипов H3N2 и H1N1, хозяевами которых являются свиньи и птицы, изменения в HA происходят со значительно большей скоростью. Поэтому наиболее реалистичным представляется возникновение нового пандемического штамма как реассортанта с новой комбинацией генов, среди которых ген HA будет обязательно заимствован не у вирусов человеческого происхождения, а у штаммов свиного или птичьего происхождения, как это происходило в минувшем столетии с тремя пандемиями после пандемии «испанки».

Поскольку у подтипа H3N2 в эпидсезонах более высокая частота изменения доминантных последовательностей HA (в 2,3 раза), чем у подтипа H1N1, иммунная память в человеческой популяции формируется к большему числу вариаций структуры H3, чем к H1. С другой стороны, H1 эволюционирует медленнее, но обладает потенциалом формировать большее число вариаций его первичной структуры, так как число инвариантных (структурообразующих) позиций в его молекуле меньше, чем у H3. Поэтому иммунная память в человеческой популяции сформирована к меньшему числу вариаций H1, чем H3, что увеличивает шансы нового реассортантного H1N1 стать пандемическим штаммом. И это предположение подкрепляется возникновением в 2009 г. пандемического штамма именно подтипа H1N1 на фоне социркуляции сезонных штаммов H1N1, которые быстро были им вытеснены, и штаммов H3N2. Таким образом, меньшая скорость изменения H1, большее число вариаций его структуры и иммунная история человеческой популяции позволяют предполагать, что виновником следующей пандемии будет подтип H1N1.

Какой же по характеру (умеренной или сильной по масштабу инфицирования людей) будет будущая пандемия, вызванная подтипом H1N1? Для ее прогнозирования обратимся к данным по изменению числа инфицированных в четырех последних

пандемиях гриппа. Их приблизительные оценки представляют собой ряд уменьшающихся значений: 1 млрд, 0,5 млрд до 0,5 млрд и > 100 млн человек соответственно для пандемий «испанки» (H1N1), азиатского гриппа (H2N2), гонконгского гриппа (H3N2) и свиного гриппа (H1N1) [11]. Не принижая возрастающей от одной пандемии к другой роли медицинских мер (особенно вакцинации) по борьбе с гриппом, нельзя игнорировать прослеживаемую связь уменьшения числа инфицированных с природой самого пандемического штамма и феноменом «первородного греха», именуемого также иммунным импринтингом. В этом ряду смены типа пандемического штамма наблюдается связь, которую условно можно было бы обозначить как «смежность», проявляющуюся в частичном генетическом родстве старого и нового штаммов. Так за подтипом H1N1 пандемии «испанского» гриппа следовал подтип H2N2 азиатского гриппа, и HA обоих подтипов принадлежат одной подгруппе и обнаруживают соответственно сходство, по крайней мере, по фрагментам HA2. Затем H2N2 был вытеснен H3N2 – общность обоих подтипов в родстве их нейраминидаз. Возникновению подтипа H1N1 свиного гриппа предшествовала циркуляция сезонных штаммов H1N1, и у них в разной степени генетическое родство по обоим поверхностным белкам, т. е. по сравнению с предшествующими пандемиями, пандемический штамм 2009 г. H1N1 пришел на смену вирусу своего же подтипа и в иммунной истории значительной части человеческой популяции он не воспринимался как совершенно чуждый. Свидетельство тому и повышенная резистентность к нему старшего поколения, в иммунной истории которого и контакт с потомками вируса «испанки», также принадлежавшего подтипу H1N1. Следовательно, по сравнению с азиатской и гонконгской пандемиями, при пандемии 2009–2010 гг. были наибольшие предпосылки для проявления иммунной системой феномена «первородного греха» (или иммунного импринтинга), в результате чего за столетие она оказалась самой умеренной по числу зараженных гриппом людей. С учетом улучшения эффективности будущих вакцин и придания им универсальности последующая пандемия будет еще более умеренной, чем пандемия 2009–2010 гг.

Как пронизательно заметил Нильс Бор: «Очень трудно сделать точный прогноз, особенно о будущем», что верно и для прогнозирования следующей пандемии гриппа. До развития новых технологий секвенирования вирусных геномов выявление и отслеживание траектории формирования пандемической угрозы было практически невозможным. Ныне существуют условия для непрерывного глобального мониторинга молекулярных характеристик штаммов вируса гриппа человека и окружающих его животных, анализ которых с помощью биоинформатики (с привлечением данных по прошлым пандемиям) позволяет выявлять потенциальные

Original Articles

предпандемические штаммы, возникшие в результате реассортации геномов, и отслеживать их эволюцию. В качестве возможных критериев отнесения реассортантных штаммов к предпандемическим могли бы служить, с одной стороны,

резкое отличие их гемагглютининов от гемагглютининов большинства циркулирующих штаммов, и, с другой стороны, близость их внутренних белков к внутренним белкам штаммов, вызвавших прошлые пандемии.

Литература

1. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/burden.htm>.
2. Харченко Е. П. Оптимизация прогнозирования вакцинных штаммов гриппа. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (1): 4–17.
3. Харченко Е. П. Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 4–17.
4. Харченко Е. П. Инвариантные паттерны внутренних белков пандемических вирусов гриппа. // Инфекция и иммунитет. 2015; 5 (4): 323–330.
5. Bedford T, Riley S, Barr IG et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015; 523 (7559): 217–20. doi: 10.1038/nature14460.
6. Харченко Е. П. Вирус испанского гриппа: штрихи к портрету спустя 100 лет. // Инфекция и иммунитет. 2018; 8 (3): 325–334. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334.
7. Palese P, Wang TT. Why do influenza virus subtypes die out? A hypothesis. *MBio*. 2011 Aug 30; 2 (5). pii: e00150–11. doi: 10.1128/mBio.00150-11.
8. Monto AS, Malosh RE, Petrie JG et al., The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*, 2017; 215 (12): 1782–1788.
9. Харченко Е. П. Поиски универсальной противогриппозной вакцины: возможности и ограничения. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 4–17.
10. Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol*, 2011; 21: 262–284. doi: 10.1002/rmv.689
11. Киселев О. И. Геном пандемического вируса гриппа A/H1N1V-2009. СПб.–М.: Компания «Димитрейд График Групп», 2011. 163 с.

References

12. <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/burden.htm>.
13. Kharchenko EP. Optimization of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (1): 4–17 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-4-17
14. Kharchenko EP. Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-4-17>.
15. Kharchenko EP. The invariant patterns of the internal proteins of pandemic influenza viruses. *Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2015; 5 (4): 323–330 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-323-330.
16. Bedford T, Riley S, Barr IG et al. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. *Nature*. 2015; 523 (7559): 217–20. doi: 10.1038/nature14460.
17. Kharchenko EP. The Spanish influenza virus: treats to the portrait after 100 years // *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018; 8 (3): 325–334 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-325-334
18. Palese P, Wang TT. Why do influenza virus subtypes die out? A hypothesis. *MBio*. 2011 Aug 30; 2 (5). pii: e00150–11. doi: 10.1128/mBio.00150-11.
19. Monto AS, Malosh RE, Petrie JG et al., The Doctrine of Original Antigenic Sin: Separating Good From Evil. *J Infect Dis*, 2017; 215 (12): 1782–1788.
20. Kharchenko E. P. The search for a universal influenza vaccine: possibilities and limitations. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 4–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-4-17>.
21. Morens D.M., Taubenberger J.K. Pandemic influenza: certain uncertainties. *Rev. Med. Virol*, 2011, vol. 21, pp. 262–284. doi: 10.1002/rmv.689
22. Kiselev OI. Genom pandemicheskogo virusa grippa A/H1N1V – 2009 [The genome of pandemic influenza virus A/H1N1V – 2009]. St. Petersburg–Moscow. Dimitrade Grafic Group, 2011: 163 (In Russ.).

Об авторе

- Евгений Петрович Харченко – д. б. н., ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова, РАН. 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Поступила: 13.10.2019. Принята к печати: 05.02.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- Eugene P. Kharchenko – Dr. Sci. (Biol.), leader researcher of I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy Sciences. 194223, Russian Federation, St. Petersburg, Toreza pr., 44. +7 (904) 338-22-80, neuro.children@mail.ru

Received: 13.10.2019. Accepted: 05.02.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.