

УДК 578.832.1.083.2

ВИРУСЫ ГРИППА, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В ПОПУЛЯЦИЯХ МОРСКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ГОЛАРКТИКИ

А.И. Кыдырманов

*Институт микробиологии и вирусологии, ул. Богенбай батыра, 103, Алматы, 050010, Казахстан
kydyrmanov@yandex.kz*

АБСТРАКТ

В обзоре представлены сведения об эпизоотиях среди морских млекопитающих, вызванных вирусами гриппа родов А и В. Обсуждается роль этих животных в экологии и эволюции возбудителя. Описываются случаи вовлечения морских млекопитающих в циркуляцию свиного вируса пандемического гриппа А (H1N1). Высказывается предположение о возможности инфицирования тюленей широким спектром вирусов гриппа путем прямой трансмиссии без предварительной адаптации. Отмечено, что характер и интенсивность связывания вирусов гриппа различного происхождения с клетками эпителия респираторных органов морских млекопитающих является определяющим фактором их восприимчивости к инфекции, а также ее продуктивности и особенностей патогенеза. Подчеркивается положение о том, что морские ластоногие могут служить одним из резервуаров вируса гриппа В человека в природе. Приводятся вирусологические и серологические данные о циркуляции вируса гриппа А (H7N7) среди каспийских тюленей. Отмечается отсутствие в литературе каких-либо данных о филогенетических и патобиологических свойствах этого эпизоотического вируса. Делается заключение о необходимости проведения комплексного эколого-вирусологического мониторинга вирусов гриппа, циркулирующих в популяциях тюленей в казахстанской акватории Каспийского моря.

Ключевые слова: вирус гриппа, мониторинг, эпизоотия, серология, тюлень, ластоногие, китообразные, морские млекопитающие.

INFLUENZA VIRUSES CIRCULATING IN MARINE MAMMALS POPULATIONS OF THE HOLARCTIC

A. Kydyrmanov

*Institute of Microbiology and Virology, 103 Bogenbay batyr str., 050010, Almaty, Kazakhstan
kydyrmanov@yandex.kz*

ABSTRACT

This review paper presents information on epizootic among marine mammals caused by influenza viruses of A and B types. The role of these animals in the ecology and evolution of the pathogen is being discussed. There are described the cases of involving of marine mammals to circulation of the pandemic "swine" influenza A (H1N1) virus. The possibility of seal infection with a wide range of influenza viruses through direct transmission without prior adaptation is suggested. It is noted that the character and intensity of binding of influenza A viruses of different origin with epithelial cells of the respiratory organs of marine mammals is a determining factor in their susceptibility to the infection, as well as its productivity features and pathogenesis. There is emphasized a statement that marine pinnipeds can serve as one of the reservoirs of human influenza B virus in the nature. Virological and serological data about influenza A virus (H7N7) circulation among Caspian seals are provided. The absence in the literature any data on phylogenetic and pathobiological properties of this epizootic virus is specified. The necessity for integrated environmental and virological monitoring of influenza viruses circulating in the population of seals in the Kazakh sector of the Caspian Sea is concluded.

Keywords: influenza virus, monitoring, epizootic, serology, seal, pinnipeds, cetaceans, marine mammals.

ВВЕДЕНИЕ

Слежение за состоянием популяций морских млекопитающих является одним из важных научных направлений в экологии. Особую актуальность представляют исследования животных, имеющих частые и длительные контакты с человеком. Согласно данным *NOAA's National Marine Fisheries Service* [1], в период с 1991 по 2007 гг. причиной гибели морских млекопитающих явились: инфекционные заболевания (15%), биотоксины (29%), экологические факторы (7%), человеческое воздействие (5%) и другие неизвестные факторы (44%).

В условиях отсутствия очевидных стрессовых воздействий существенное влияние на численность популяции морских млекопитающих оказывают возбудители инфекционных болезней (вирусы, бактерии), а также паразиты, относящиеся практически ко всем известным семействам.

Вирусные заболевания играют важную роль в регулировании динамики численности популяций диких животных, ограничивая их увеличение и усиливая селекцию на генетическом уровне. Воздействие вирусов становится еще более существенным для популяций, находящихся под угрозой исчезновения или фрагментированных в результате деятельности человека. Возбудителями инфекций, оказывающих прямое влияние на численность животных, являются вирусы гриппа и морбилливирусы.

Вирус гриппа способен периодически преодолевать межвидовой барьер в результате мутации в одном из полимеразных генов, повышающей уровень изменчивости возбудителя. В результате возникает значительно большее количество его вариантов, что создает лучшие условия для адаптации в организме различных видов животных и птиц [23].

Вопросы циркуляции и взаимосвязи возбудителей гриппа у различных видов хозяев, включая преодоление межвидового барьера, представляют собой основополагающее направление научного поиска, необходимого для понимания механизмов возникновения этой самой массовой инфекции человека и животных.

Распространение вирусов гриппа А среди морских млекопитающих связано с экологией этих животных и тесным контактом с птичьим резервуаром возбудителя.

В предлагаемом обзоре приводятся сведения об эпизоотиях среди морских млекопитающих, обусловленных вирусами гриппа родов А и В, обсуждается роль этих животных в экологии и в эволюции возбудителей.

Вирус гриппа А у морских млекопитающих

Вирусы гриппа А изолированы от широкого круга хозяев, включая 105 видов диких и домашних птиц и различные виды млекопитающих (человек, свинья, лошадь, морские млекопитающие, норка, кошка и др.) [4]. Дикие птицы, относящиеся к отрядам *Anseriformes* (утки, гуси, лебеди) и *Charadriiformes* (прибрежные виды вместе с чайками), образуют естественный резервуар вирусов гриппа А в природе, из которого может происходить трансмиссия к другим хозяевам.

Первая информация о возможности инфицирования тюленей вирусом гриппа А получена во время тяжелой эпизоотии, имевшей место на побережье Новой Англии, в период с декабря 1979 по октябрь 1980 гг. В результате этой вспышки погибло около 600 млекопитающих, от одного из них выделен вирус гриппа А/тюлень/Массачусетс/1/80 (H7N7) [5]. Генетическая характеристика вируса показала, что все его РНК сегменты проявляли близкое сходство с таковыми птичьих штаммов. Вторая эпизоотия среди тюленей, протекавшая с выраженными клиническими проявлениями пневмонии, произошла на побережье Новой Англии в июне 1982 – августе 1983 гг. и была ассоциирована с вирусом гриппа А (H4N5) [6].

По сообщению J.R. Geraci et al. [5], инфекция среди тюленей протекала тяжело, у достаточно упитанных животных наблюдались конъюнктивиты, пенисто-кровянистые истечения из ноздрей, слабость, мышечная дрожь, нарушение координации движения и дыхания. У больных животных отмечалось опухание шеи в результате проникновения воздуха в фасции и мышцы из дыхательных путей. Животные теряли способность к плаванию или нырянию, что приводило к вынужденному их дрейфу по морскому течению или направлению ветра. У павших тюленей наблюдалась пневмония, которая характеризовалась некротизированными бронхитами, бронхиолитами и геморрагическими альвеолитами.

Со времени описания этих двух эпизоотий систематического обследования тюленей на вирус гриппа А на побережье Новой Англии не проводилось. С января 1991 г. по февраль 1992 г. от млекопитающих, погибших от пневмонии на п-ове Кейп-Код (штат Массачусетс), выделены пять штаммов вируса гриппа А, два из которых идентифицированы как А(H4N6), три – А(H3N3). Гены гемагглютиниана (НА) Н3 изолятов А/тюлень/Массачусетс/3911/92 и А/тюлень/Массачусетс/3984/92 оказались на 99,7% идентичными между собой. Филогенетический анализ показал тесную связь их последовательностей с таковыми НА Н3 птичьего вируса А/кряква/Нью-Йорк/6874/7, что

указывает на длительную циркуляцию вируса гриппа этого подтипа в популяциях тюленей [7].

К. Ohishi et al. [8] при исследовании сывороток крови каспийских тюленей, собранных в 1993-2000 гг., показали, что млекопитающие были инфицированы эпидемическими А/Бангкок/1/79-подобными вирусами гриппа, циркулировавшими среди людей в 1979-1981 гг. Антитела к вирусу H3N2 также обнаружены в сыворотках крови байкальских (*Phoca sibirica*) и кольчатых нерп (*Phoca hispida*) Карского моря [9]. При серологическом исследовании сывороток крови курильского подвида обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina stejnegeri*) на о-ве Хоккайдо выявлены антигемагглютинины к вирусам гриппа с подтипами HА H3 и H6, что указывает на способность последнего варианта инфицировать млекопитающих [10]. Получены также косвенные серологические доказательства циркуляции вирусов гриппа А в популяциях морских млекопитающих (кольчатые нерпы, белухи – *Delphinapterus leucas*) Баренцового моря (гренландские тюлени – *Phoca groenlandica* и хохлачи – *Cystophora cristata*) Арктической Канады, Северного и Берингового морей (тюлени и котики) [11, 12, 13, 14]. De Boer et al. [15] выявили наличие антител к вирусам с подтипами гемагглютининов: H1, H3, H4, H7 и H12 в сыворотках тюленей, отловленных в Беринговом море. В то же время, сыворотки крови сивучей (*Eumetopias jubatus*), положительные на грипп А в NP-ELISA, оказались отрицательными в РТГА, что позволило авторам предположить о возможном присутствии в сыворотках этих животных антител к ранее неизвестным подтипам гемагглютининов вирусов гриппа А. В 2008 г. P. Calle et al. [16] не обнаружили антитела к вирусу гриппа в сыворотках морского зайца (*Erignathus barbatus*) на побережье Аляски, но установили их наличие к гемагглютину H10 и нейраминидазам N2, N3, N5, N7 в 21% сывороток крови из 38 исследованных проб моржей (*Odobenus rosmarus*) [17]. При мониторинге зоонозов морских позвоночных в прибрежных водах Северо-западной Атлантики от гренландского тюленя был изолирован вирус гриппа А (H3N8) [18].

Вирус гриппа А (H1N3) изолирован Д.К. Львовым с соавт. [19] от гладкого кита (карликовый полосатик – *Balaenoptera acutorostrata*) в южной части Тихого океана в 1975-1976 гг. Однако, несмотря на уникальность антигенной формулы и вида-хозяина этого изолята, какая-либо генетическая информация о нем в Генбанке отсутствует. От зубатых китов (обыкновенная гринда – *Globicephala melas*) V. Hinshaw et al. [20] выделили вирусы гриппа H13N9 и H13N2 в генетическом отношении близкие к вирусам H13, циркулировавшим среди чайковых птиц. Неизвестно, вызвали ли эти вирусы болезнь у китов или же простую оппортунистическую инфекцию. Доказательств, указывающих на

то, что вирусы с этим подтипом НА передавались от одного животного к другому, не получено. В результате сравнения их полных геномов с нуклеотидными последовательностями вирусов гриппа H13 околводных птиц и вирусов гриппа от морских млекопитающих обнаружена редкая констелляция генотипов, полученных от чаек, крачек и куликов [21]. В свою очередь, вирусы гриппа, изолированные от морских млекопитающих, как показывают филогенетические исследования, происходят от предшественников, адаптированных к гусеобразным. В связи этим авторы считают, что штамм A/кит/Майн/328В/1984 является единственным вирусом гриппа чайкового происхождения, вызвавшим инфекцию у морских млекопитающих.

В 2010 г. при вирусологическом мониторинге северных морских слонов (*Mirounga angustirostris*) у калифорнийского побережья были выявлены особи, инфицированные вирусом гриппа А. Носовые смывы двух взрослых самок из 42 исследованных животных оказались положительными на М-ген вируса гриппа А в обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени [22]. В последующем вирусы были выделены на развивающихся куриных эмбрионах, секвенирован их полный геном, в реакции торможения гемагглютинирующей активности (РТГА) установлена принадлежность изолятов к вирусу гриппа А (H1N1). В результате секвенирования генома вируса гриппа, выделенного от северного морского слона, показана более чем 99%-ная гомология его с прототипным вирусом пандемического «свиного» гриппа A/California/04/2009 (H1N1), который циркулировал среди людей с 2009 г.

Циркуляция вируса гриппа А (H1N1) среди морских слонов косвенно подтверждена при анализе более 300 сывороток крови этих животных. Установлено, что в образцах, собранных до апреля 2010 г., отсутствовали антитела к вирусу H1N1, серопозитивные особи стали обнаруживаться только после появления в циркуляции пандемического вируса «свиного» гриппа [22]. По характеру репликации вируса A/*Elephant seal/California/1/2010* (H1N1) в эпителиальных клетках респираторных путей человека было высказано предположение об их адаптации к морским слонам. Вовлечение морских млекопитающих в циркуляцию пандемического вируса H1N1 свидетельствует о межвидовой трансмиссии эпидемических вариантов от людей обратно к диким животным.

Осенью 2011 г. в Новой Англии (штат Массачусетс, США) 162 тюленя погибли от пневмонии, вызванной вирусом гриппа H3N8, сходным с вирусами водоплавающих птиц, циркулировавшими в Северной Америке с 2002 г. Вирус обладал мутацией в PB2 гене,

характерном высокопатогенному для людей варианту H5N1, что указывало на его способность к межвидовой передаче и адаптации к млекопитающим [23].

До сегодняшнего дня вирусы гриппа А от морских ластоногих Палеарктики не изолировались. Вирусологические подтверждения причастности их к вспышкам инфекции среди тюленей получены только на Североамериканском континенте. Имеются ряд сообщений о вирусологическом мониторинге циркуляции вирусов гриппа А в популяциях морских млекопитающих Северной Евразии. Так, в период с 1976 по 1999 гг. С.С. Ямникова с соавт. [24] в ходе мониторинга за циркуляцией вирусов гриппа А в популяциях диких птиц Северного Каспия исследовали образцы от 152 особей каспийского тюленя (*Phoca caspica*), но им не удавалось обнаружить инфицированных животных. Позднее А.М. Шестопалов с соавт. [25, 26] и З.К. Чувакова с соавт. [27, 28] сообщили об изоляции вируса гриппа А (H7N7) из материалов, собранных от павших каспийских тюленей во время их массовой гибели в апреле-июне 2000-2002 гг. Однако в литературе нет каких-либо данных о филогенетических или патобиологических свойствах эпизоотического штамма вирус гриппа А (H7N7).

В 2002-2010 гг. А.М. Шестопалов с сотр. [29] провели серологические исследования сывороток крови от 298 китообразных (афалины – *Tursiops truncatus* и белухи) Черного и Охотского морей на наличие антител к вирусам гриппа в РТГА с использованием в качестве антигенов вирусов (H1, H3, H4, H7 и H13), которые ранее выделяли или диагностировали у морских млекопитающих. Антитела к указанным подтипам вирусов гриппа ни у одного из исследуемых животных не были обнаружены.

Т. Harkonen et al. [30] в 2007 г. исследовали эпизоотию среди тюленей на датском о-ве Анхольт и вдоль побережья Швеции, где погибли несколько тысяч животных. У пораженных особей наблюдали слабость, опухание, эмфизематозность шеи, одышку, кровохарканье. При вскрытии павших тюленей обнаружена интерстициальная пневмония, некротический трахеит и бронхит. В этих же регионах отмечен выброс туш морских свиней с эмфизематозными проявлениями. Исходя из отрицательных результатов бактериологических исследований материалов от павших особей и ПЦР анализа на морбилливирусы, авторы [30] считают, что этиологическим агентом инфекции тюленей и морских свиней мог быть другой вирусный агент. V.C. White [31], обсуждая вопрос о возможном участии вируса гриппа в эпизоотии 2007 г. среди ластоногих и китообразных в Скандинавии, предполагает, что эта редкая вспышка могла произойти в результате интродукции нового варианта вируса в популяцию одного из этих видов животных с последующей межвидовой трансмиссией.

В обзорной статье V.C. White [31] обобщены данные по круговороту вируса гриппа в цепи питания обитателей водной среды. Известно, что вода является основным фактором передачи вирусов гриппа, где они остаются жизнеспособными в течение нескольких месяцев. Вирусы длительное время сохраняются во льдах водоемов, а также концентрируются в организме у фильтрующих беспозвоночных [32, 33]. Рыбы могут питаться донными отложениями, пометом птиц и детритами, содержащими в большом количестве вирусы гриппа. В свою очередь, контаминированные вирусами гриппа рыбы и беспозвоночные становятся кормом для рыбацких птиц и тюленей [34]. При алиментарном пути заражения вирусы, поступившие в желудочно-кишечный тракт плотоядных животных, могут проникнуть в печень через портальную вену [34, 35].

Вирус гриппа имеет только одну группу специфических рецепторов на клеточной поверхности. Их структура зависит от видового и тканевого происхождения клеток, которые определяют возможности межвидовой трансмиссии возбудителей гриппа [36]. Различные подтипы НА отличаются по способности распознавания и связывания сиаловой кислоты, которая соединена в олигосахариде клеточных мембран с галактозой. НА вирусов гриппа человека соединяется с остатками сиаловой кислоты в положении 2'-6' связи, а НА птичьих вирусов – 2'-3' связи. Рецепторная специфичность НА вирусов гриппа А, изолированных от морских млекопитающих, коррелирует с сиалолигосахаридами SA α 2,3Gal, обнаруженными в эпителиях легких тюленей и китов [37]. Это указывает на возможность прямой передачи вирусов гриппа птиц к морским млекопитающим вышеуказанных отрядов. В отличие от птиц, у тюленей сиалолигосахаридные рецепторы SA α 2,3Gal расположены в легких, а не в кишечном тракте, что делает их более восприимчивыми к воздушно-капельному пути заражения [37, 38].

Изучение характера и интенсивности связывания вирусов гриппа различных хозяев с клетками эпителия респираторных органов морских млекопитающих является определяющим фактором их восприимчивости к инфекции, а также ее продуктивности и особенностей патогенеза. При гистохимическом анализе A.J. Ramis et al. [38] установили, что изоляты вирусов гриппа водоплавающих птиц, сходные с эпизоотическими штаммами ластоногих (H4N5, H7N7), умеренно связываются с рецепторами эпителия трахеи и бронхов тюленей (обыкновенного – *Phoca vitulina* и серого тюленя – *Halichoerus grypus*) и частично взаимодействуют с таковыми китообразных (морская свинья – *Phocaena phocaena*, афалина). В то же время клетки эпителия альвеол всех четырех видов животных проявляли к ним только частичную аффинность. На основании вышеизложенных данных

высказывается предположение о возможности инфицирования тюленей широким спектром вирусов гриппа птиц путем прямой трансмиссии без предварительной адаптации.

В вышеуказанной работе [38] показано, что взятые в эксперимент вирусы пандемического (H1N1pdm) и сезонного (H3N2) гриппа человека слабо связывались с клетками трахеобронхиального эпителия китообразных и не прикреплялись к таковым тюленей. По их мнению, это обстоятельство служит доказательством отсутствия случаев вспышек гриппозных инфекций среди тюленей, вызванных вирусами человека. Тем не менее, в литературе имеются сведения об инфицированности свободноживущих калифорнийских морских слонов (сем. настоящих тюлей – *Phocidae*) пандемическим «свиным» гриппом (H1N1pdm) [22], и серологические данные об инфицированности каспийских тюленей А/Бангкок/1/79 (H3N2)-подобными эпидемическими вирусами [8].

Обнаружение вирусов гриппа А некоторых подтипов в популяциях тюленей свидетельствует о том, что эти животные могут участвовать в процессах генетической реассортации между вирусами гриппа различного происхождения, но они не играют существенной роли в экологии и эволюции возбудителя.

Вирусу гриппа А требуется длительное время для приобретения способности инфицировать нового хозяина, адаптироваться к нему, начать циркулировать в популяции и стать эндемичным. Все описанные случаи заболевания гриппом А морских млекопитающих сводятся к одной из трех моделей. Во-первых, это эндемические инфекции, вызванные устоявшимися и адаптированными к хозяину вирусами (грипп свиней, лошадей, большая часть гриппа человека, грипп собак). Во-вторых, спорадические, незначительные эпизоотии среди норок, тюленей, китов, а также некоторые случаи заражения свиней и человека низкопатогенными вирусами диких или домашних птиц. В-третьих – регистрируемые с 1997 г. заболевания высокопатогенным гриппом H5N1 тигров, леопардов, кошек, куниц, собак, свиней и человека. Инфицирование морских млекопитающих вирусами гриппа происходит в основном в соответствии со второй и частично с третьей моделями.

Вирус гриппа В у тюленей

До 1999 г. считалось, что вирус гриппа В является исключительно человеческим патогеном. Однако относительно недавно получены доказательства о том, что обыкновенные и серые тюлени могут инфицироваться этим вирусом [39]. Вирус гриппа В

выделен от молодняка обыкновенного тюленя с признаками респираторного заболевания и инфицировал *in vitro* культуру клеток почек тюленя. С момента установления морских млекопитающих в качестве новых хозяев появились несколько сообщений по обнаружению антител к вирусу гриппа В у некоторых видов ушастых и настоящих тюленей [8, 40]. На основании этих данных было выдвинуто предположение, что тюлени могут служить одним из резервуаров вируса гриппа В человека.

С целью определения возможности циркуляции вируса гриппа В среди тюленей исследовательская группа из Эразмусского Медицинского Центра (Роттердам, Нидерланды) проанализировала 615 образцов сывороток крови ластоногих (548 от обыкновенных тюленей и 67 от серых тюленей), собранных на побережье Голландии и поступивших в центр реабилитации тюленей в Питербюрене в 2002-2012 гг. В результате в образцах, собранных от тюленей в 2002-2009 гг. и после 2011 г., специфические антитела к вирусу гриппа В не выявлены. Однако в десяти сыворотках, из 170 собранных в 2010-2011 гг., в РТГА в высоких титрах обнаружены антитела к штамму *B/Yamanashi/166/98*. В этих же сыворотках в низких титрах выявлены антигемагглютинины к прототипному вирусу *B/Seal/Netherlands/1/99*, выделенному от тюленя в прибрежных водах Голландии [41]. Авторы считают, что тюлени инфицировались вирусом, сходным с *B/Yamanashi/166/98*, который в антигенном отношении отличается от *B/Seal/Netherlands/1/99*. Следует отметить, что в 79 сыворотках крови морских свиной, собранных в 2003-2013 гг. в тех же водах Голландии, что и серопозитивные сыворотки от тюленей, антитела к вирусу гриппа В не обнаружены [42].

Проведенный анализ данных литературы свидетельствует об инфицированности морских млекопитающих различными подтипами вирусов гриппа А. К настоящему времени от ластоногих Голарктики изолированы вирусы гриппа А с антигенными формулами H1N1, H3N3, H3N8, H4N5, H4N6, H7N7, от китообразных – H1N3, H13N2, H13N9. В единичных исследованиях показана возможность циркуляции среди каспийских тюленей вирусов гриппа А (H3N2), А (H7N7) и В.

В связи с этим важным представляется проведение комплексного эколого-вирусологического мониторинга вирусов гриппа, циркулирующих среди каспийских тюленей, являющихся одним из возможных резервуаров в природе, где может произойти реассортация генов вирусов гриппа птиц с появлением новых вариантов возбудителей, адаптированных к млекопитающим животным и человеку.

Выражение благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность академику НАН РК Саятову М.Х. за ценные консультации и помощь, оказанную при подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.nmfs.noaa.gov/pr/health>.
2. Furió V., Moya A., Sanjuán R. *The cost of replication fidelity in an RNA virus // Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005, jul 19. – Vol. 102(29). – P. 10233-7.
3. Steinhauer D.A., Domingo E., Holland J.J. *Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase // Gene.* – 1992, dec 15. – Vol. 122(2). – P. 281-288.
4. Olsen B., Munster V.J., Wallensten A., Waldenstrom J., Osterhaus A.D., Fouchier R. *Global patterns of influenza A virus in wild birds // Science.* – 2006. – Vol. 312. – P. 384-388.
5. Geraci J.R., St Aubin D.J, Barker I.K, et al. *Mass mortality of harbor seals: pneumonia associated with influenza A virus // Science.* – 1982. – Vol. 215. – P. 1129-1131.
6. Hinshaw V.S., Bean W.J., Webster R.G. et al. *Are seals frequently infected with avian influenza viruses? // J. Virol.* – 1984. – Vol. 51. – P. 863-865.
7. Callan R.G., Early C., Rida H., Hinshaw V.S. *The appearance of H3 influenza viruses in seals // J. Gen. Virol.* – 1995. – Vol. 76 (Part 1). – P. 199-203.
8. Ohishi K., Ninomiya A., Kida H. et al. *Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian seals (Phoca caspica) // Microbiol Immunol.* – 2002. – Vol. 46(9). – P. 639-44.
9. Ohishi K., Kishida N., Ninomiya A., et al. *Antibodies to human-related H3 influenza A virus in baikal seals (Phoca sibirica) and ringed seals (Phoca hispidd) in Russia // Microbiol Immunol.* – 2004. – Vol. 48(II). – P. 905-909.
10. Fuji K., Kakumoto Ch., Kobayashi M. et al. *Serological evidence of Influenza A virus infection in Kuril harbour seals (Phoca vitulina stejnegeri) of Hokkaido, Japan // J. Vet. Med Sci.* – 2007, aug. – Vol. 69(3). – P. 259-263.
11. Nielsen O., Clavijo A., Boughen J.A. *Serologic Evidence of Influenza A Infection in Marine Mammals of Arctic Canada // J Wildl Dis.* – 2001. – Vol. 37(4). – P. 820-825.
12. Steuen S., Have - P., Osterhaus A.D.M.E., Arnemo J.M., Moustgaard A. *Serological investigation of virus infections in harp seals (Phoca groenlandica) and hooded seals (Cystophora cristata) // The Veterinary Record.* – 1994. – Vol. 134. – P. 502-503.
13. Danner G.R., McGregor M. *Serologic evidence of influenza virus infection in a ringed seal (Phoca hispida) from Alaska // Marine Mammal Science.* – 1998. – Vol. 14. – P. 380-384.

14. Козырева М.В., Соколова О.В., Юров Г.К., Алексеенкова С.В., Бурканов В.Н., Юров К.П. Выявление специфических антител к ряду вирусов млекопитающих у сивуча (*Eumetopias jubatus*) Курильских островов // *Морские млекопитающие Голарктики: сб. научн. трудов по материалам V междунар. конф. (Одесса, Украина, 14-18 октября 2008 г.)*. – Одесса, 2008. – 628 с.

15. De Boer G.F., Back W., Osterhaus A.D.M.E. An ELISA for detection of antibodies against influenza A nucleoprotein in humans and various animal species // *Arch Virol.* – 1990. – Vol. 115. – P. 47-61.

16. Calle P.P., Seagars D.J., McClave C., Senne D., House C., House J.A. Viral and bacterial serology of six free-ranging bearded seals *Erignathus barbatus* // *Dis Aquat Organ.* – 2008. – Vol. 81. – P. 77-80.

17. Calle P.P., Seagars D.J., McClave C., Senne D., House C., House J.A. Viral and bacterial serology of free-ranging Pacific walrus // *J Wildl Dis.* – 2002. – Vol. 38. – P. 93-100.

18. Bogomolni A.L., Gast R.J., Ellis J.C., Dennett M., Pugliares K.R., Lentell B.J., Moore M.J. Victims or vectors: a survey of marine vertebrate zoonoses from coastal waters of the Northwest Atlantic // *Dis Aquat Organ.* – 2008, aug 19. – Vol. 81(1). – P. 13-38.

19. Lvov D.K., Zhdanov V.M., Sazonov A.A. et al. Comparison of influenza viruses isolated from man and from whales // *Bull. WHO.* – 1978. – Vol. 56. – P. 923-930.

20. Hinshaw V.S., Bean W.J., Geraci J.R. Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale // *J Virol.* – 1986. – Vol. 58. – P. 655-656.

21. Groth M., Lange J., Kanrai P., Pleschka S., Scholtissek C., Krumbholz A., Platzer M., Sauerbrei A., Zell R.. The genome of an influenza virus from a pilot whale: Relation to influenza viruses of gulls and marine mammals // *Infect Genet Evol.* – 2014, jun. – Vol. 24. – P. 183-6.

22. Goldstein T., Mena I., Anthony S.J. et al. (2013) Pandemic H1N1 Influenza Isolated from Free-Ranging Northern Elephant Seals in 2010 off the Central California Coast. *PLoS ONE* 8(5): e62259.

23. Anthony S.J., et al. Emergence of fatal avian influenza in New England harbor seals // *mBio.* – 2012. – №3(4).

24. Ямникова С.С., Гамбарян А.С., Федякина И.Т. и др. Мониторинг за циркуляцией вирусов гриппа А в популяциях диких птиц Северного Каспия // *Вопр. вирусол.* – 2001. – №4. – С. 39-43.

25. Шестопалов А.М., Беклемишев А.Б., Хураськин Л.С. и др. Пара- и ортомиксовирусы у каспийских тюленей // *Морские млекопитающие Голарктики: сб.*

научн. трудов по материалам II междунар. конф. (Байкал, Россия 10-15 сентября 2002 г.). – М.: КМК, 2002. – 294 с.

26. Дурьманова А.А., Беликов С.И., Золотых С.И. и др. Мониторинг инфекционных заболеваний каспийских тюленей (*Phoca caspica*) // Морские млекопитающие Голарктики: сб. научных трудов по материалам III междунар. конф. (Крым, Коктебель, Украина 11-17 октября 2004 г.). – М.: КМК, 2004. – 609 с.

27. Чувакова З.К., Икранбегийн Р., Глебова Т.И. и др. Грипп у тюленей (Обзор информации и результаты экспедиций на Северный Каспий в связи массовой гибелью тюленей в 2000 г.) // Изв. НАН РК. Сер. биол. и мед. – 2001. – №3. – С. 47-54.

28. Бекмагамбетова А.Ж., Икранбегийн Р., Глебова Т.И. Иммуноферментная диагностика бинарной миксовирусной инфекции во время массовой гибели тюленей на Северном Каспии летом 2000 г. // I Междунар. науч. конф. молодых ученых и студентов, посв. 10-летию независимости Республики Казахстан «Актуальные вопросы современной биологии и биотехнологии» 25-27 апреля 2001 г. – Алматы, 2001. – С. 159-161.

29. Шестопалов А.М., Алексеев А.Ю., Розанова Е.И., Абрамов А.В. Вирусы гриппа у морских млекопитающих // Морские млекопитающие Голарктики: сб. научных трудов по материалам VII междунар. конф. (Калининград, 11-15 октября 2010 г.). – Калининград: Капрос, 2010. – 654 с.

30. Harkonen T., Backlin B.M., Barrett T., et al. Mass mortality in harbor seals and harbor porpoises caused by an unknown pathogen // *VetRec.* – 2008. – Vol. 162. – P. 555-556.

31. White V.C. A Review of Influenza Viruses in Seals and the Implications for Public Health // *US Army Med Dep J.* – 2013, jan-mar. – P. 45-50.

32. Smith A.W., Skilling D.E., Castello J.D., Rogers S.O. Ice as a reservoir for pathogenic human viruses: specifically, caliciviruses, influenza viruses, and enteroviruses // *Med Hypotheses.* – 2004. – Vol. 63. – P. 560-566.

33. Faust C., Stallknecht D., Swayne D., Brown J. Filter-feeding bivalves can remove avian influenza viruses from water and reduce infectivity // *Proc Biol Sci.* – 2009. – Vol. 276. – P. 3727-3735.

34. Reperant L.A., Rimmelzwaan G.F., Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals // *Rev Sci Tech.* – 2009. – Vol. 28(1). – P. 137-159.

35. Thanawongnuwech R., Amonsin A., Tantilertcharoen R., et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1 // *Emerging Infectious Diseases.* – 2005. – Vol. 11(5). – P.699.

36. Matrosovich M., Zhou N., Kawaoka Y., Webster R. *The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties* // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73(2). – P. 1146-1155.

37. Ito T., Kawaoka Y., Noruma A., Otsuki K. *Receptor specificity of influenza A viruses from sea mammals correlates with lung sialyloligosaccharides in these animals* // *J. Vet. Med Sci.* – 1999, aug. – Vol. 61(8). – P. 955-958.

38. Ramis A.J., Debby van Riel, Marco W.G. van de Bildt, Osterhaus A., Kuiken T. *Influenza A and B Virus Attachment to Respiratory Tract in Marine Mammals* // *Emerging Infectious Diseases.* – 2012, may. – Vol. 18, №5. – P. 817-820.

39. Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F., Martina, B.E.E. et al. *Influenza B virus in seals* // *Science.* – 2000. – Vol. 288. – P. 1051-1053.

40. Blanc A., Ruchansky D., Clara M., Achaval F., Le Bas A., Arbiza J. *Serologic evidence of influenza A and B viruses in South American fur seals (Arctocephalus australis)*. *J Wildl Dis.* – 2009. – Vol. 45. – P. 519-21.

41. Bodewes R., Morick D., de Mutsert Gerrie, Osinga N., Bestebroer T. et al. *Recurring Influenza B Virus Infections in Seals* // *Emerging Infectious Diseases.* – 2013, march. – Vol. 19, №3. – P. 511-512.

42. Bodewes R., van de Bildt M.W., van Elk C.E. et al. *No serological evidence that harbour porpoises are additional hosts of influenza B viruses* // *PLoS One.* – 2014, feb. – Vol. 13. – № 9(2):e89058.

REFERENCES

1. <http://www.nmfs.noaa.gov/pr/health>.
2. Furió V., Moya A., Sanjuán R. *The cost of replication fidelity in an RNA virus*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, Jul 19, vol. 102(29), pp. 10233-7. PMID:16006529.
3. Steinhauer D.A., Domingo E., Holland J.J. *Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase*. *Gene*, 1992, Dec 15, vol. 122(2), pp. 281-288. PMID:1336756.
4. Olsen B., Munster V.J., Wallensten A., Waldenstrom J., Osterhaus A.D., Fouchier R. *Global patterns of influenza A virus in wild birds*. *Science*, 2006, vol. 312, pp. 384-388. PMID:17500589.
5. Geraci J.R., St Aubin D.J., Barker I.K., et al. *Mass mortality of harbor seals: pneumonia associated with influenza A virus*. *Science*, 1982, vol. 215, pp. 1129-1131.

PMID:7063847.

6. Hinshaw V.S., Bean W.J., Webster R.G. et al. Are seals frequently infected with avian influenza viruses? *J. Virol*, 1984, vol. 51, pp. 863-865. PMID:3701925.

7. Callan R.G., Early C., Rida H., Hinshaw V.S. The appearance of H3 influenza viruses in seals. *J. Gen. Virol*, 1995, vol.76 (Part 1), pp. 199-203. PMID:7844533.

8. Ohishi K., Ninomiya A., Kida H. et al Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian seals (*Phoca caspica*). *Microbiol Immunol.*, 2002, vol. 46(9), pp. 639-44. PMID:12437032.

9. Ohishi K., Kishida N., Ninomiya A., et al. Antibodies to human-related H3 influenza A virus in baikal seals (*Phoca sibirica*) and ringed seals (*Phoca hispidd*) in Russia. *Microbiol Immunol.*, 2004, vol. 48(II), pp. 905-909. PMID:15557750.

10. Fuji K., Kakumoto Ch., Kobayashi M. et al. Serological evidence of Influenza A virus infection in Kuril harbour seals (*Phoca vitulina stejnegeri*) of Hokkaido, Japan. *J. Vet. Med Sci.*, 2007, Aug., vol. 69 (3), pp. 259-263. PMID:17409641.

11. Nielsen O., Clavijo A., Boughen J.A. Serologic Evidence of Influenza A Infection in Marine Mammals of Arctic Canada. *J Wildl Dis.*, 2001, vol. 37(4), pp. 820–825. PMID:11763748.

12. Steuen S., Have - P., Osterhaus A.D.M.E., Arnemo J.M., Moustgaard A. Serological investigation of virus infections in harp seals (*Phoca groenlandica*) and hooded seals (*Cystophora cristata*). *The Veterinary Record*, 1994, vol. 134, pp. 502–503. PMID:8073595.

13. Danner G.R., McGregor M. Serologic evidence of influenza virus infection in a ringed seal (*Phoca hispida*) from Alaska. *Marine Mammal Science*, 1998, vol. 14, pp. 380–384. doi: 10.1111/j.1748-7692.1998.tb00730.x.

14. Kozyreva M.V., Sokolova O.V., Yurov G.K., Alekseenkova S.V., Burkanov V.N., Yurov K.P. Detection of specific antibodies to virus series of mammals in Steller sea lion (*Eumetopias jubatus*) of the Kuril Islands. *Marine Mammals of the Holarctic, Collection of Scientific Papers. Odessa*, 2008, 628 p.

15. De Boer G.F., Back W., Osterhaus A.D.M.E. An ELISA for detection of antibodies against influenza A nucleoprotein in humans and various animal species. *Arch Virol*, 1990, vol. 115, pp. 47-61. PMID:2174233.

16. Calle P.P., Seagars D.J., McClave C., Senne D., House C., House J.A. Viral and bacterial serology of six free-ranging bearded seals *Erignathus barbatus*. *Dis Aquat Organ.*, 2008, vol. 81, pp. 77-80. PMID:18828565.

17. Calle P.P., Seagars D.J., McClave C., Senne D., House C., House J.A. Viral and

bacterial serology of free-ranging Pacific walrus. J Wildl Dis., 2002, vol. 38, pp. 93-100. PMID:11838234.

18. Bogomolni A.L., Gast R.J., Ellis J.C., Dennett M., Pugliares K.R., Lentell B.J., Moore M.J. *Victims or vectors: a survey of marine vertebrate zoonoses from coastal waters of the Northwest Atlantic. Dis Aquat Organ., 2008, Aug 19, vol. 81(1), pp. 13-38. doi: 10.3354/dao01936. PMID:18828560.*

19. Lvov D.K., Zhdanov V.M., Sazonov A.A. et al. *Comparison of influenza viruses isolated from man and from whales. Bull. WHO, 1978, vol. 56, pp. 923-930. PMID:310734.*

20. Hinshaw V.S., Bean W.J., Geraci J.R. *Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale. J Virol, 1986, vol. 58, pp. 655-656. PMID:3701925.*

21. Groth M., Lange J., Kanrai P., Pleschka S., Scholtissek C., Krumbholz A., Platzer M., Sauerbrei A., Zell R. *The genome of an influenza virus from a pilot whale: Relation to influenza viruses of gulls and marine mammals. Infect Genet Evol, 2014, Jun, vol. 24, pp. 183-6. doi: 10.1016/j.meegid.2014.03.026.*

22. Goldstein T., Mena I., Anthony S.J. et al. (2013) *Pandemic H1N1 Influenza Isolated from Free-Ranging Northern Elephant Seals in 2010 off the Central California Coast. PLoS ONE 8(5):e62259. doi:10.1371/journal.pone.0062259.*

23. Anthony S.J., et al. *Emergence of fatal avian influenza in New England harbor seals // mBio, 2012, no. 3(4):e00166-12. doi:10.1128/mBio.00166-12.*

24. Jamnikova S.S., Gambarjan A.S., Fedjakina I.T. i dr. *Monitoring za cirkuljaciej virusov grippa A v populacijah dikih ptic Severnogo Kaspija. Vopr. virusol., 2001, no. 4, pp. 39-43.*

25. Shestopalov A.M., Beklemishev A.B. Khuras'kin L.S. et al. *Para- and orthomyxoviruses in Caspian seals. Marine Mammals of Holarctic, 2002, Abstracts of the conference presentations. Moscow, KMK, 294 p.*

26. Durymanova A.A., Belikov S.I., Zolotych S.I., Tumanov Yu.V., Kuznetsov V.N., Khuraskin L.S., Dimov S.K., Shestopalov A.M. *Monitoring of infectious diseases in Caspian seals (Phoca caspica). Marine Mammals of the Holarctic, 2004, Collection of Scientific Papers. Moscow, KMK, 609 p.*

27. Chuvakova Z.K., Ikranbegijn R., Glebova T.I. i dr. *Gripp u tjulenej: (Obzor informacii i rezul'taty jekspedicii na Severnyj Kaspij v svjazi massovoj gibel'ju tjulenej v 2000). Izv. NAN RK. Ser. biol. i med., 2001, no. 3, pp. 47-54.*

28. Bekmagambetova A.Zh., Ikranbegijn R., Glebova T.I. *Immunofermentnaja diagnostika binarnoj miksovirusnoj infekcii vo vremja massovoj gibeli tjulenej na Severnom Kaspii letom 2000 g. I Mezhdunar. nauch. konf. molodyh uchenyh i studentov, posvjashhennaja 10-letiju*

nezavisimosti Respubliki Kazahstan "Aktual'nye voprosy sovremennoj biologii i biotehnologii" 25-27 aprelja, 2001. Almaty, 2001, pp. 159-161.

29. Shestopalov A.M., Alekseev A.Y., Rozanova E.I., Abramov A.V. Avian influenza infection in marine mammals. *Marine Mammals of the Holarctic. Collection of Scientific Papers after the Sixth International Conference. Kaliningrad, Russia, October 11-15, 2010*, pp. 645-648.

30. Harkonen T., Backlin B.M., Barrett T., et al. Mass mortality in harbor seals and harbor porpoises caused by an unknown pathogen. *VetRec*, 2008, vol. 162, pp. 555-556. PMID: 18441352.

31. White V.C. A Review of Influenza Viruses in Seals and the Implications for Public Health. *US Army Med Dep J.*, 2013, Jan-Mar., pp. 45-50. PMID:23277445.

32. Smith A.W., Skilling D.E., Castello J.D., Rogers S.O. Ice as a reservoir for pathogenic human viruses: specifically, caliciviruses, influenza viruses, and enteroviruses. *Med Hypotheses*, 2004, vol. 63, pp. 560-566. PMID:15324997.

33. Faust C., Stallknecht D., Swayne D., Brown J. Filter-feeding bivalves can remove avian influenza viruses from water and reduce infectivity. *Proc Biol Sci.*, 2009, vol. 276, pp. 3727-3735. PMID: 19656788.

34. Reperant L.A., Rimmelzwaan G.F., Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals. *Rev Sci Tech.*, 2009, vol. 28(1), pp. 137-159. PMID:19618623.

35. Thanawongnuwech R., Amonsin A., Tantilertcharoen R., et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerging Infectious Diseases*, 2005, vol. 11 (5), pp. 699. PMID:15890122.

36. Matrosovich M., Zhou N., Kawaoka Y., Webster R. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. *J. Virol*, 1999, vol. 73(2), pp. 1146-1155. PMID:9882316.

37. Ito T., Kawaoka Y., Noruma A., Otsuki K. Receptor specificity of influenza A viruses from sea mammals correlates with lung sialyloligosaccharides in these animals. *J. Vet. Med Sci.*, 1999, Aug., vol. 61(8), pp. 955-958. PMID:10487239.

38. Ramis A.J., Debby van Riel, Marco W.G. van de Bildt, Osterhaus A., Kuiken T. Influenza A and B Virus Attachment to Respiratory Tract in Marine Mammals. *Emerging Infectious Diseases*, 2012, vol. 18, no. 5, May, pp. 817-820. PMID:22516350.

39. Osterhaus A.D.M.E., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E.E. et al. Influenza B virus in seals. *Science*, 2000, vol. 288, pp. 1051-1053. PMID:10807575.

40. Blanc A., Ruchansky D., Clara M., Achaval F., Le Bas A., Arbiza J. Serologic evidence

of influenza A and B viruses in South American fur seals (Arctocephalus australis). J Wildl Dis., 2009, vol. 45, pp. 519-21. PMID:19395764.

41. Bodewes R., Morick D., de Mutsert Gerrie, Osinga N., Bestebroer T. et al. Recurring Influenza B Virus Infections in Seals. *Emerging Infectious Diseases*, 2013, vol. 19, no. 3, March, pp. 511-512. PMID:23750359.

42. Bodewes R., van de Bildt M.W., van Elk C.E. et al. No serological evidence that harbour porpoises are additional hosts of influenza B viruses. *PLoS One.*, 2014, Feb, vol. 13, no. 9(2):e89058. doi: 10.1371/journal.pone.0089058. eCollection 2014. PMID:24551217.

ТҮЙІН

Шолулық мақалада теңіз сүтқоректілері арасында А және В тұмау вирустары туғызған індеттер жайында деректер келтірілген. Бұл жануарлардың тұмау қоздырғыштарының экологиясы мен эволюциясындағы рөлі талқыланады. Теңіз сүтқоректілерінің пандемиялық А (H1N1) доңыз тұмауы вирусының айналымына тартылу жағдайлары сипатталған. Тұмау вирустарының кең ауқымы итбалықтарға алдын-ала бейімделмей-ақ тікелей жұғу мүмкіндігі жайында болжам айтылған. Шығу тегі әртүрлі тұмау вирустарының теңіз сүтқоректілерінің респираторлық ағза эпителийі жасушаларымен байланысу сипаты мен қарқынды жануарлардың инфекцияны қабылдағыштығының, аурудың өршуі мен патогенез ерекшеліктерінің шешуші факторы екендігі атап көрсетілген. Сондай-ақ теңіз ескекәяқтылары В тұмауы вирусының табиғаттағы қоймасы деген тұжырым жасалған. Каспий итбалықтары арасында А (H7N7) тұмауы вирусының таралуы туралы вирусологиялық және серологиялық деректер келтірілген. Әдебиетте бұл індеттік вирустардың филогенетикалық және патобиологиялық қасиеттері жайында қандайда бір деректердің ұшыраспайтындығы атап өтілген. Каспий теңізінің қазақстандық айдынындағы итбалықтар популяцияларында таралатын тұмау вирустарының кешенді экологиялық-вирусологиялық мониторингін жүргізу қажеттілігі туралы қорытынды жасалған.

Кілтті сөздер: тұмау вирусы, мониторинг, эпизоотия, серология, итбалық, ескекәяқтылар, кит тәрізділер, теңіз сүтқоректілері.