

УДК 578.832

ВИРУСЫ ГРИППА А/Н7: РАСПРОСТРАНЕНИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ, ПАТОГЕННОСТЬ ДЛЯ ПТИЦ И ЧЕЛОВЕКА

К.Х. Жуматов, М.Х. Саятов, А.И. Кыдырманов

РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, г. Алматы

imv_rk@list.ru

Вирусы гриппа А относятся к семейству *Orthomyxoviridae* и характеризуются однонитчатым РНК-геном негативной полярности, сегментированным на восемь фрагментов, кодирующих, по крайней мере, 10 белков. Два гликопротеида на поверхности вириона – гемагглютинин и нейраминидаза осуществляют процессы прикрепления к хозяйской клетке и высвобождения вирусного потомства. На сегодняшний день известно 16 субтипов гемагглютинина и 9 - нейраминидазы. Их различные сочетания определяют антигенный вариант вируса гриппа: H1N1 H3N2 H5N1, H7N9 и т.д. Обзорная статья посвящена актуальным вариантам вируса гриппа А с гемагглютинином Н7. По клинико-патологическим характеристикам низкопатогенный грипп птиц проявляется в виде респираторных и кишечных расстройств, репродуктивных нарушений, и обуславливается вирусами со всеми разновидностями гемагглютинина. Высокопатогенный грипп птиц, как правило, вызывается только представителями субтипов Н5 и Н7, и служит причиной эпизоотий среди куриных с летальностью, достигающей 100%. В 1999-2000 гг. на северо-востоке Италии в птицеводческих хозяйствах распространился низкопатогенный грипп птиц H7N1, который затем перешел в высокопатогенный и вызвал 413 вспышек с гибелью свыше 13 миллионов птиц различных видов. В Австралии зарегистрировано 5 вспышек высокопатогенного гриппа птиц, обусловленных вирусом Н7. В ходе последней в 1997 г. в Новом Южном Уэльсе от цыплят изолированы два штамма вируса гриппа H7N4. Большинство штаммов от птиц в США изолированы в специализированных рынках на северо-востоке страны; они включают главным образом вирусы субтипов H7N2, H7N3, H5N2 и др. Подавляющая часть штаммов H7N2 относилась к одной линии, впервые появившейся в 1994 г., однако отмечались и новые интродукции вирусов H7N2 и H7N3. Начиная с 1997 г., основная линия вируса H7N2 поразила коммерческое поголовье, по крайней мере, три раза, и вызвала наиболее масштабную вспышку в Вирджинии в 2002 г. Весной 2003 г. в Нидерландах возникла эпизоотия высокопатогенного гриппа H7N7, которая затем перекинулась в Бельгию и Германию. В этих странах уничтожено более 33 млн. кур, а также значительное число больных и контактировавших с птицами свиней. По данным ВОЗ, начиная с 1959 г., в мире зарегистрирована 21 эпизоотия ВГП, из которых пять характеризовались значительным охватом ферм и большими экономическими потерями. В статье анализируются структурные особенности поверхностных белков вирусов А/Н7 различного происхождения и патогенности. Приводятся результаты изучения эпидемического варианта вируса гриппа А H7N9, вызвавшего вспышку в Китае в 2013 г. Делается вывод о важности постоянного мониторинга вирусов гриппа А в популяциях птиц.

Ключевые слова: вирус гриппа, субтип Н7, гемагглютинин, нейраминидаза, птица, реассортация, геном, белок, патогенность, филогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы гриппа А являются представителями семейства *Orthomyxoviridae* с негативной однонитчатой, линейной РНК [1, 2]. Их сегментированный геном представлен 8 фрагментами, кодирующими, по крайней мере, 10 белков. Два гликопротеида на поверхности вириона –

гемагглютинин (НА) и нейраминидаза (НА) осуществляют процессы прикрепления к хозяйской клетке и высвобождения вирусного потомства. Неструктурные белки NS1 и NS2 участвуют в регуляции различных стадий размножения вируса. Полипептиды PA, PB1 и PB2 ответственны за репликацию вируса, в то время как нуклеопротеин (NP) несет структурную функцию. Мембранные белки M1 и M2 играют роль в процессах ядерного транспорта и поддержания pH [1, 2]. Вирус гриппа А характеризуется генетической вариабельностью с высокой частотой мутаций. Сегментированное строение его генома обуславливает феномен реассортации, вследствие чего совместное инфицирование одного хозяина двумя разными штаммами может приводить к возникновению новых вариантов, несущих гены от обоих родительских вирусов.

Пандемии гриппа происходят в случае появления штаммов с новым субтипом НА, к которому у населения отсутствует иммунитет [3]. Считается, что естественным резервуаром всего генофонда вируса гриппа А являются дикие птицы водного и околородного комплексов [2]. Периодически генетический материал вирусов гриппа птиц путем реассортации переносится к штаммам инфекционным для человека. Из вирусов гриппа А с 16 известными субтипами НА (H1–H16) только три (H1N1 в 1918 г., H2N2 – 1956 г. и H3N2 – 1968 г.) явились причиной пандемий среди людей, НА отличается меньшей вариабельностью и представлена 9 субтипами [4]. НА вирусов гриппа птиц и человека различаются по своей способности связываться с различными формами сиаловой кислоты: НА птичьего вируса слабо взаимодействуют с сиалосодержащими рецепторами α -2,6, превалирующими в респираторном тракте человека. Таким образом, для эффективной репликации «птичьих» вирусов в организме человека необходимы адаптационные изменения молекулы НА.

ВИРУСЫ ГРИППА А/Н7 У ПТИЦ

Грипп птиц различается по клинико-патологическим характеристикам. Низкопатогенный грипп птиц (НГП) проявляется в виде респираторных и кишечных расстройств, репродуктивных нарушений, и обуславливается вирусами со всеми разновидностями НА. Высокопатогенный грипп птиц (ВГП), как правило, вызывается только представителями субтипов H5 и H7, и служит причиной эпизоотий среди куриных с летальностью, достигающей 100% у кур [5].

В 1999 г. на северо-востоке Италии распространился НГП, вызванный вирусом H7N1, при этом сайт протеолитического расщепления предшественника НА не содержал многоосновных аминокислотных последовательностей, типичных для вирусов данного патотипа. Эпизоотия состояла из 199 вспышек, нанесших значительный экономический ущерб птицеводческой индустрии [6]. В декабре 1999 г. НГП H7N1 перешел в высокопатогенный, вызвав 413 вспышек с гибелью свыше 13 миллионов птиц различных видов [7, 8]. Аминокислотная последовательность в сайте расщепления молекулы предшественника НА имела вставки основных аминокислот, что типично для высоковирулентных штаммов.

Распространение вируса H7N1 в Италии в 1999-2000 гг. подтвердило высокую чувствительность представителей отряда куриных к ВГП. Клинические и патоморфологические проявления при НГП в большей степени проявлялись у индеек, нежели у кур, в то время как ВГП вызывал одинаковую смертность у этих двух видов, а также у морских свинок. Сходные клинические признаки обнаруживались у фазанов, хотя смертность оказалась более низкой. Меньшая чувствительность к НГП наблюдалась у перепелок и страусов. Довольно неожиданным явился ВГП у водоплавающих, сопровождавшийся клинической картиной заболевания и смертностью, что указывает на чувствительность мускусных уток и гусей к возбудителю данного патотипа [5]. Обнаружено, что молодые страусы также восприимчивы к ВГП, в то время как взрослые особи оставались здоровыми [8]. Возможно, что взрослые страусы могут быть скрытыми переносчиками этой инфекции при импортировании с целью разведения в страны, свободные от ВГП. Хотя водоплавающие птицы считаются устойчивыми к ВГП, показано, что в некоторых случаях после естественного инфицирования они могут проявлять клинические признаки с вирусемией и репликацией вируса в жизненно важных органах. Одним из постоянных признаков НГП и ВГП H7N1 во время эпизоотии в Италии явилось поражение поджелудочной железы в процессе гриппозной инфекции у птиц. Для окончательного выяснения роли этого органа требуются дальнейшие исследования [9].

В Австралии зарегистрировано 5 вспышек ВГП, вызванных вирусом H7. В ходе последней в 1997 г. в Новом Южном Уэльсе (г. Тамворт) от цыплят изолированы два вируса гриппа H7N4 с сайтами расщепления НА, содержащими последовательности RKRRKG, и интравенозными индексами патогенности - 2.52 и 2.90. Другой вирус, изолированный от эму, имел аналогичную последовательность, но обладал индексом 1.30 [10].

Мониторинг вирусов H5 и H7 на птичьих рынках на северо-востоке США начался в 1986 г. после доказательства их длительной циркуляции в сети этих учреждений. Рынки могут служить местом генетического смешивания и распространения вирусов гриппа, так как водоплавающие пернатые – их естественные хозяева – часто находятся в непосредственной близости от куриц, индеек, цесарок и перепелок [11]. В свою очередь факт передачи вирусов от диких птиц к домашним можно считать твердо установленным [12].

В декабре 1996 г. в Пенсильвании (США) отмечено появление НГП, который поразил поголовье кур и индеек в 21 хозяйстве, нанеся экономический ущерб, оцениваемый в 3-4 млн. долларов [13]. Клиническая картина заболевания, вызванного вирусом H7N2, включала респираторные проявления, повышенную смертность, снижение яйценоскости, депрессию, вялость, отек яйцеводов у несушек. Вспышка НГП H7N2 с признаками респираторного заболевания повторилась в этом штате в 2001 г. и затронула 9 различных ферм [14]. Птицы почти всех положительных на вирус хозяйств подверглись эвтаназии.

Большинство штаммов вируса гриппа птиц в США изолированы в специализированных рынках на северо-востоке страны; они включают главным образом вирусы субтипов H7N2, H7N3, H5N2 и других. Подавляющая часть штаммов H7N2 относилась к одной линии, впервые появившейся в 1994 г., однако отмечались и новые интродукции вирусов H7N2 и H7N3. Начиная с 1997 г., основная линия вируса H7N2 поразила коммерческое поголовье, по крайней мере, три раза, и, помимо упомянутых выше случаев в Пенсильвании, вызвала наиболее масштабную вспышку в Вирджинии в 2002 г. Возбудители всех трех вспышек оказались сходными с вирусами H7N2, циркулировавшими на птичьих рынках в этот же период. Аналогичная линия вируса H7N2 также изолирована в Майями в 2001 г. [15].

Еще один низкопатогенный вариант с формулой H7N7, происхождение которого осталось невыясненным, изолирован от индейки в 2001 г. на севере Германии. Сайт расщепления HA этого вируса включал аминокислоты NVPEIPKGR*GLFG, при этом выявлена большая степень (98,7%) гомологии последовательности HA с таковым итальянского штамма A/цыпленок/Италия/473/99 (H7N1) [16].

Возбудители НГП H5 на рынках выделялись спорадически; однако, в 1994 г. изолировали вирус НГП H7N2, который персистировал более 7 лет. В течение этого периода произошло несколько аминокислотных замен в сайте протеолитического расщепления молекулы HA этого вируса. Выявлены замены пролина на треонин и лизина на аспарагин в позициях 5 и 7 тяжелой цепи молекулы HA (HA1), соответственно; в дополнение к этому имела место делеция 24 пар оснований в рецептор-связывающем сайте. Накопление дополнительных основных аминокислотных остатков в сайте расщепления, как характерного признака возбудителей ВГП, потенциально опасно, по этой причине усилены попытки очистить птичьи рынки от данного вируса [17].

J. Banks, L. Plowright [18] провели анализ последовательностей генов HA вирусов НГП и ВГП H5 и H7, вызвавших вспышки в Англии (1979 и 1991 гг.) и Италии (1999-2000 гг.). Общим для них явилось приобретение дополнительного сайта гликозилирования в районе рецептор-связывающего участка молекулы HA1. При этом в ходе пассажа вирусов H5 на 14-дневных перепелиных эмбрионах селекционированы варианты с дополнительным гликозилированием HA1. Авторы пришли к выводу, что хотя подобная модификация HA сама по себе может не коррелировать с повышенной патогенностью, она, возможно, играет роль в возникновении высокопатогенных вариантов.

Весной 2003 г. в Нидерландах возникла эпизоотия ВГП H7N7, которая затем перекинулась в Бельгию и Германию. В этих странах уничтожено более 33 млн кур, а также значительное число больных и контактировавших с птицами свиней. В целом по данным ВОЗ, начиная с 1959 г., в мире зарегистрирована 21 эпизоотия ВГП, из которых пять характеризовались значительным охватом ферм и большими экономическими потерями [19, 20].

V. Munster et al. [21] провели широкомасштабное исследование распространенности вирусов гриппа А различных субтипов среди мигрирующих птиц. С 1998 по 2006 гг. ими проверены 36809 проб от здоровых птиц 323 видов, относящихся к 18 отрядам. Большинство образцов (90%) получены из Норвегии и Швеции, 4,5% - из других стран Северной Европы, 5,5% отобраны в других регионах мира, включая Африку, Азию, Северную и Южную Америку, Арктику и Антарктиду. Положительными в полимеразной цепной реакции на наличие вируса гриппа А оказались 992 пробы от птиц 25 видов трех отрядов, из которых удалось выделить 332 изолята, что составило 33,5% выделяемости. Субтип H7 представлен в 11,1% случаев, и по этому показателю занимал третью позицию, вслед за представителями H6 (17,8%) и H4 (16%).

ВИРУСЫ ГРИППА А/Н7 У ЧЕЛОВЕКА

Первый штамм, подобный вирусу классической чумы птиц А(Н7N1), изолирован в 1970 г. в США от больного, предположительно контактировавшего с птицами [22]. Начиная с 1996 г., описан ряд случаев заражения людей вирусами гриппа птиц субтипа Н7 с различными клиническими проявлениями. Вирус НГП Н7N7 выделен от 43-летней больной конъюнктивитом в Великобритании в 1996 г. [23]. Вирусы НГП Н7N3 изолированы в 2004 и 2006 гг. в Канаде и Великобритании от двух работников птицеферм больных конъюнктивитом, имевших контакт с зараженным поголовьем. В 2002, 2003 и 2007 гг. в США и Великобритании отмечены несколько случаев инфицирования людей вирусом НГП Н7N2 с развитием у них респираторного заболевания [24, 25]. В ходе упоминавшейся выше эпизодии птичьего гриппа Н7N7 в 2003 г. в Нидерландах заболели 83 человека, один больной скончался [20].

Следующая страница в эпидемиологии гриппа открыта с момента внедрения в человеческую популяцию «птичьего» вируса А(Н7N9). Согласно результатам исследования V. Munster et al. [21], из 11,1% представителей субтипа Н7 к общему количеству изолированных вирусов гриппа птиц, для вируса конкретной разновидности Н7N9 выделяемость составила лишь 0,3%. Несмотря на столь незначительную распространенность в период с 1998 по 2006 гг., начиная с марта 2013 г., он инфицировал на востоке Китая 131 человека, из которых 36 скончались [26].

По данным Европейского регионального бюро ВОЗ, некоторые люди, у которых подтверждено наличие вируса, имели контакт с животными или со средой их обитания, но как они были инфицированы, пока не известно. В настоящий момент исследуется возможность передачи вируса от животного к человеку, как и возможность передачи от человека к человеку [27].

Считается, что новый «человеческий» вирус А(Н7N9), скорее всего, возник в результате рекомбинации трех вирусных штаммов, которые инфицируют только птиц [28, 29]. Появление такого нового реассортантного вируса, вызвавшего инфекции у людей без предшествующих или сопутствующих вспышек среди домашних птиц, стало совершенно неожиданным. Это событие могло случиться благодаря отсутствию многоосновных аминокислотных детерминант в сайте протеолитического расщепления НА, которые ассоциируются с широким клеточным тропизмом, распространением по органам и являются, таким образом, ключевым маркером вирулентности вирусов ВГП Н5 и Н7 [30]. Подобные многоосновные сайты расщепления служат маркером вирулентности у птиц, но не у человека, ни один пандемический вирус ими не обладал. Дикая орнитофауна, являясь генофондом всего разнообразия вирусов гриппа А, обеспечивает гены для образования новых реассортантов, которые затем инфицируют домашних птиц, находящихся в тесном контакте с людьми. Дальнейшие адаптационные генетические изменения могут придать способность этим вирусам передаваться человеку. На сегодняшний день большим вопросом остается: каким образом вирус Н7N9 преодолел межвидовой барьер, будет ли он дальше адаптироваться и приобретет ли способность к передаче от человека к человеку. Сиквенс-анализ показал, что у нового, эпидемического варианта Н7N9 присутствуют аминокислотные замены, ассоциированные с повышенным аффинитетом к человеческим α -2,6-сиалилгликановым рецепторам [31]. При этом способность связываться с рецепторами α -2,3, по всей видимости, сохраняется, что позволяет вирусу циркулировать среди птиц и инфицировать клетки слизистой нижнего респираторного тракта человека, содержащие оба типа рецепторов [30].

D. Liu et al. (2013) [32] осуществили сравнительный филогенетический анализ четырех штаммов нового вируса гриппа Н7N9 с другими известными представителями субтипа А/Н7 по всем восьми генам. Авторы пришли к выводу, что вирус Н7N9 2013 г. возник в результате, по крайней мере, трех реассортационных событий, объединивших вместе гены НА Н7 и НА N9 от ранее известных линий. Так, сегмент Н7 оказался наиболее близок к гену НА вируса Н7N3, выделенного от утки в провинции Чжэцзян на востоке Китая, в то время как ген НА походил на таковой изолятов Н7N9, выделенных в Корее от уток и диких птиц. Конституция внутренних генов унаследована, вероятно, от вирусов гриппа Н9N2, циркулировавших среди цыплят, но PB2, PB1 и PA сходны с аналогичными генами штамма А/юрок/Пекин/16/2012 (Н9N2).

Hu et al. (2013) [33] при обследовании 14 больных тяжелым респираторным заболеванием, с подтвержденным гриппом А/Н7N9, выявили способность возбудителя к быстрому приобретению резистентности к ингибитору НА - озелтамивиру (Тамифлю), который пациенты получали в качестве одного из лекарственных средств. Большинство больных (10 человек) выписаны после выздоровления, двое скончались на 10-11 день болезни, двое продолжили лечение. В гене НА вирусов, выделенных из материалов от умерших людей, авторами обнаружена мутация Arg292Lys, являющаяся показателем

резистентности к озелтамивиру, что следует учитывать при планировании и подготовке противоэпидемических мероприятий [34].

В Казахстане изучение экологии вирусов гриппа началось в 1978 г. по заказу Госкомитета по науке и технике при Совете Министров СССР. В ходе ширококомасштабных полевых и лабораторных исследований от диких птиц на территории Казахстана в период с 1978 по 2011 гг. впервые выделены более 100 изолятов вируса гриппа А с 13 различными сочетаниями НА и NA – H1N1, H1N2, H3N6, H3N8, H4N6, H5N1, H5N3, H7N7, H10N5, H11N6, H11N9, H13N6, H16N3, многие из них депонированы в Национальных коллекциях вирусов РК и РФ. В 1987 г. в период локальной вспышки острой респираторной инфекции среди домашних птиц с 80% летальностью из проб внутренних органов выделены два вируса гриппа А(H7N1) и А(H7N7). Иммунологический анализ, проведенный с серией моноклональных антител к вирусу А/тюлень/Массачусетс/1/80 (H7N7), выявил значимые антигенные различия в структуре НА этих изолятов [35, 36].

ВЫВОДЫ

Таким образом, имеющиеся сведения о возбудителе гриппа А/Н7 указывают на его большую эпидемиологическую актуальность в ряду других разновидностей вируса. Последние события, связанные с вирусом субтипа H7N9 свидетельствуют о необходимости постоянного контроля над циркуляцией возбудителей гриппа в дикой орнитофауне.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Lamb R., Krug R. *Orthomyxoviridae: The viruses and their replication*. In *Fields Virology*, 4th edn. // Eds. D. Knipe, P. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins. - 2001. - P. 1487–1531.
- 2 Wright P., Webster R. *Orthomyxoviruses*. In *Fields Virology*, 4th edn // Eds. D. Knipe, P. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins. - 2001. - P. 1533–1579.
- 3 Kilbourne E.D. *Influenza pandemics in perspective* // *JAMA*. - 1977. - Vol. 237. - P.1225–1228.
- 4 Reid A.H., Taubenberger J.K. *The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma* // *J. Gen. Virol.* - 2003. - Vol. 84. - P. 2285–2292.
- 5 Mutinelli F., Capua I., Terregino C., Cattoli G. *Clinical, Gross, and Microscopic Findings in Different Avian Species Naturally Infected During the H7N1 Low- and High-Pathogenicity Avian Influenza Epidemics in Italy During 1999 and 2000* // *Avian Dis.* - 2003. - Vol. 47. - P. 844–848/
- 6 Capua I., Marangon S., Dalla Pozza M. et al. *The low pathogenicity avian influenza (H7N1) epidemic in the Veneto region, Italy*. In: *Proc. Sixth Joint Annual Meeting of the EU Reference Laboratories for Newcastle Disease and Avian Influenza*. - Brussels, 1999. - P. 66–71.
- 7 Capua I., Marangon S. *The avian influenza epidemic in Italy (1999–2000): a review* // *Avian Pathol.* - 2000. - Vol. 29. - P. 289–294.
- 8 Capua I., Mutinelli F., Bozza M. A. et al. *Highly pathogenic avian influenza (H7N1) in ostriches (Struthio camelus)* // *Avian Pathol.* - 2000. - Vol. 29. - P. 645–648.
- 9 Capua I., Mutinelli F. *Mortality of Muscovy ducks (Cairina moschata) and domestic geese (Anser anser var. domestica) following natural infection with highly pathogenic avian influenza of the H7N1 subtype* // *Avian Pathol.* - 2001. - Vol. 30. - P.179–183.
- 10 Selleck P.W., Arzey G., Kirkland P.D. et al. *An Outbreak of Highly Pathogenic Avian Influenza in Australia in 1997 Caused by an H7N4 Virus* // *Avian Dis.* - 2003. - Vol.47. - P.806–811.
- 11 Webster R.G. *Influenza: an emerging disease* // *Emerg. Infect. Dis.* - 1999. - Vol.4. - P. 436–441.
- 12 Halvorson D., Karunakaran D., Senne D.A. et al. *Newman. Epizootiology of avian influenza—simultaneous monitoring of sentinel ducks and turkeys in Minnesota* // *Avian Dis.* - 1983. - Vol. 27. - P.77–85.
- 13 Davison S., Eckroade R. J., Ziegler A. F. *A Review of the 1996–98 Nonpathogenic H7N2 Avian Influenza Outbreak in Pennsylvania* // *Avian Dis.* 2003. Vol.47. P.823–827.
- 14 Dunn P., Wallner-Pendleton E.A., Lu A.H. et al. *Summary of the 2001–02 Pennsylvania H7N2 Low Pathogenicity Avian Influenza Outbreak in Meat Type Chickens* // *Avian Dis.* - 2003. - Vol. 47. - P. 812–816.
- 15 Suarez D.L., Spackman E., Senne D.A. *Update on Molecular Epidemiology of H1, H5, and H7 Influenza Virus Infections in Poultry in North America* // *Avian Dis.* - 2003. - Vol.47. - P.888–897.
- 16 Werner O., Starick E., Grund C.H. *Isolation and Characterization of a Low-Pathogenicity H7N7 Influenza Virus from a Turkey in a Small Mixed Free-Range Poultry Flock in Germany* // *Avian Dis.* - 2003. - Vol.47. - P.1104–6.

17 Senne D.A., Suarez D.L., Pedersen J.C., Panigrahy B. Molecular and Biological Characteristics of H5 and H7 Avian Influenza Viruses in Live-Bird Markets of the Northeastern United States, 1994–2001 // *Avian Dis.* - 2003. - Vol. 47. - P.898–904.

18 Banks J., Plowright L. Additional Glycosylation at the Receptor Binding Site of the Hemagglutinin (HA) for H5 and H7 Viruses May Be an Adaptation to Poultry Hosts, but Does It Influence Pathogenicity? // *Avian Dis.* - 2003. - Vol. 47. - P.942–950.

19 Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Угроза пандемии гриппа в связи с эпизоотиями гриппа птиц // *Здравоохранение.* - 2006. - №2 // http://www.zdrav.ru/Zdr/publish/contN2_04.html

20 Munster V.G., Wit E.de, Riel D. van al., 2007. The molecular basis of the pathogenicity of the Dutch highly pathogenic human influenza A H7N7 viruses. *J. Infect. Dis.* 196(2):258-265.

21 Munster V.J., Baas C., Lexmond P. et al. Spatial, temporal, and species variation in prevalence of influenza A viruses in wild migratory birds. *PLoS Pathogens* www.plospathogens.org 0630 May. - 2007. -Vol. 3. - Issue 5. -e61.

22 Campbell C.H., Webster R.G., Breese S.S. 1970. Fowl plaque virus from man. *J. Infect. Dis.* 122:513.

23 Kurtz J., Manvell R.J., Banks J. 1996. Avian influenza virus isolated from a woman with conjunctivitis. *Lancet* 348(9031):901-902.

24 Tweed S.A., Skowronski D.M., David S.T. et al., 2004. Human illness from avian influenza H7N3, British Columbia. *Emerg. Infect. Dis.* 10(12):2196-2199.

25 CDC. Avian influenza A virus infections of humans. 2008. <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/avian-flu-humans.htm>

26 WHO. Report 7 - data in WHO/HQ as of 24 May 2013, 08:00 GMT+1. 2013. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/influenza_h7n9/Data_Reports/en/index.html

27 ЕРБ ВОЗ. Инфицирование людей вирусом гриппа А(Н7N9). 2013 <http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/influenza/avian-influenza/human-infection-with-avian-influenza-ah7n9>

28 Gao R., Cao B., Hu Y., et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med* 2013; 368: 1888–97.

29 Chen Y., Liang W., Yang S. et al. Human infections with the emerging avian influenza A H7N9 virus from wet market poultry: clinical analysis and characterisation of viral genome. *Lancet* 2013; published online April 25, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60903-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60903-4).

30 To K.K., Ng K.H., Que T.L., et al. Avian influenza A H5N1 virus: a continuous threat to humans. *Emerg Microbes Infect* 2012; 1: e25.

31 Zhou H., Yu Z., Hu Y., et al. The special neuraminidase stalk-motif responsible for increased virulence and pathogenesis of H5N1 influenza A virus. *PLoS One* 2009; 4: e6277.

32 Liu D., Shi W., Shi Y., et al. Origin and diversity of novel avian influenza A H7N9 viruses causing human infection: phylogenetic, structural, and coalescent analyses. *Lancet* 2013; published online May 1. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60938-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60938-1).

33 Hu Y., Lu S., Song Z. et al. Association between adverse clinical outcome in human disease caused by novel influenza A H7N9 virus and sustained viral shedding and emergence of antiviral resistance // *www.thelancet.com* Published online May 28, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61125-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61125-3)

34 Whitley R.J., Boucher C.A., Lina B., et al. Global assessment of resistance to neuraminidase inhibitors, 2008–2011: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1197–205.

35 Саятов М.Х., Кыдырманов А.И., Ишмухамедова Н.Г. Высокопатогенный грипп птиц. Ситуация в мире и в Казахстане // *Биотехнология. Теория и практика.* - 2006. - №2. - С. 5-13.

36 Саятов М.Х., Кыдырманов А.И., Жуматов К.Х. и др. Эколого-вирусологический мониторинг вируса гриппа А в популяциях диких птиц Казахстана // *Биотехнология в Казахстане: проблемы и перспективы инновационного развития. Межд. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию НИИ проблем биол. безопасности.* – Алматы, 2008. - С. 584-586.

ТҮЙІН

Orthomyxoviridae тұқымдастығына жататын тұмау А вирустары 10 ақуыз кодтейтін сегіз сегментке фрагменттелген бір жіпшелі негативті полярлы РНК-геномымен сипатталады. Вирионның

беткейлік екі гликопротеиді – гемагглютинин мен нейраминидаза кожайын торшасын тауып бекініп, вирус ұрпақтарын босату, тарату үрдістерін іске асырады. Қазіргі таңда гемагглютининінің 16 және нейраминидазасының 9 субтүрі белгілі. Олардың әр-түрлі ара-қатынасы тұмау вирусының антигендік нұсқасын ажыратады: H1N1 H3N2 H5N1, H7N9 және т.б. Шолымдық мақала гемагглютинині H7 тұмау А вирусының өзекті нұсқаларының біріне арналған. Клиника-патологиялық сипатына қарай патогендігі төмен құс тұмауы респираторлы және ішектік, репродуктивтік бұзылулармен байқалып, гемагглютинині әр-түрлі вирустарда да анықталады. Патогендігі жоғары құс тұмауы негізінен H5 және H7 тұрастының өкілдері шақырады, сонымен қатар тауықтәріздес құстарда 100% өлім көрсеткішімен эпизоотияның себепші болады. 1999-2000 жж. Италияның солтүстік-шығысындағы құс шаруашылықтарында патогендігі төмен H7N1 құс тұмауы таралып, соңынан жоғары патогенді тұмауға айналып, 13 миллионнан астам құс өлімін шақырған 413 індет тұтануы анықталған. Аустралиядан H7 вирусы шақырған 5 тұтану тіркелген. 1997 ж. соңында Жаңа Оңтүстік Уэльсте балапандардан тұмау вирусының екі H7N4 штамы ажыратып алынды. АҚШ-тың солтүстік-шығысында штамдардың басым бөлігі арнайы базарлардан бөлінген; вирустардың негізгі реті мына тұрастыларынан тұрады - H7N2, H7N3, H5N2 және б. Штамдардың басым бөлігі бір линиядағы 1994 ж. пайда болған H7N2 вирусына жатқызылды, дегенмен, жаңа H7N2 және H7N3 вирустарының интродукциялары да анықталды. 1997 ж. бастап H7N2 вирусының негізгі линиясы коммерциялық бастарды, кем дегенде, 2002 ж. Вирджинияда кең көлемді тұтануларды шақырды. 2003 ж. көктемінде Нидерландияда жоғары патогенді H7N7 тұмау эпизоотиясы анықталып, соңынан Белгия мен Германияға таралды. Бұл елдерде 33 млн тауықтың басы жойылып, олармен байланысқан шошқалардың саны тіркелді. ДДҰ мәліметтері бойынша 1959 ж., дүние жүзінде құстардың жоғары патогенді тұмауының 21 эпизоотиясы тіркеліп, соның ішінде бесеуі, үлкен экономикалық шығынмен фермаларды әр-түрлі ауқымда қамтуымен сипатталды. Мақалада шығу тегі мен патогендігі әр-түрлі H7 вирустарының беткейлік белоктарының құрылымдық ерекшеліктері талданып, оның үй және жабайы құстар арасында таралуы жайында мәліметтер қамтылады. 2013 жылы Қытайда індет шақырған тұмау А вирусының эпидемиялық H7N9 нұсқасын зерттеу нәтижелері келтіріледі. Құстар популяциясында тұмау А вирустарына ұдайы мониторинг жүргізудің маңызды екеніне қорытынды жасалады.

Кілтгі сөздер: вирус H7 субтип, гемагглютинин, нейраминидаза, құс, реассортация, геном, белок, патогендік, филогенез.

SUMMARY

Influenza A viruses belong to the family *Orthomyxoviridae* and are characterized by single-stranded RNA genome of negative polarity segmented into eight fragments coding for at least 10 proteins. Two glycoproteins on the virion surface - hemagglutinin and neuraminidase are involved in the processes of attachment to the host cell and release of viral progeny. To date, 16 subtypes of hemagglutinin and 9 - neuraminidase is known. Their various combinations determine the antigenic variant of influenza virus: H1N1 H3N2 H5N1, H7N9, etc. The review article is devoted to the actual variants of influenza A virus with hemagglutinin H7. According to clinical and pathological characteristics the low pathogenic avian influenza manifests itself in the form of respiratory and intestinal disorders, reproductive disorders, and is caused by viruses on all varieties of hemagglutinin. Highly pathogenic avian influenza, is usually caused only by representatives of subtypes H5 and H7, and is the cause of epizootic among chicken with mortality reaching 100%. In 1999-2000 in the north-east of Italy in poultry farms spread low pathogenic avian influenza H7N1, which then transferred to the highly pathogenic and caused 413 outbreaks with deaths of more than 13 million birds of various species. In Australia, there were 5 outbreaks of highly pathogenic avian influenza, caused by a virus H7. During the last in 1997 in New South Wales from chickens were isolated two strains of influenza virus H7N4. Most strains from birds in the United States were isolated in specialized markets in the north-east of the country, and include mainly viruses of subtypes H7N2, H7N3, H5N2, etc. The vast majority of strains H7N2 belonged to the same line, first introduced in 1994, however, marked the introduction of new viruses and H7N2 and H7N3. Since 1997, the main line of H7N2 virus struck commercial livestock, at least three times, and has caused the most large-scale outbreak in Virginia in 2002. In the spring of 2003 in the Netherlands there was an epizootic of highly pathogenic influenza H7N7, which then spread to Belgium and Germany. In these countries, were devastated more than 33 million of chickens, as well as a significant number of sick and contacted with birds pigs. According to WHO, since 1959, all around the world were

registered 21 epizootics of avian influenza, five of which were characterized by a significant coverage of farms and large economic losses. The paper analyzes the structural features of the surface proteins of viruses A/H7 of different origin and pathogenicity. The results of the study of epidemic variants of influenza A virus H7N9 that caused the outbreak in China in 2013 are described. The conclusion about importance of constant monitoring of the influenza A virus in bird populations is done.

Keywords: Influenza A virus, subtype H7, hemagglutinin, neuraminidase, bird, genome, pathogenic