



## ВЫСОКОПАТОГЕННЫЙ ГРИПП H5: РИСКИ ФОРМИРОВАНИЯ НОВОГО ПАНДЕМИЧЕСКОГО ШТАММА

Д.М. Даниленко<sup>1</sup>, А.Б. Комиссаров<sup>1</sup>, А.А. Передерий<sup>1</sup>, А.В. Фадеев<sup>1</sup>, Д.А. Лиознов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

### Highly pathogenic influenza H5: risks of a new pandemic strain developing

D.M. Danilenko<sup>1</sup>, A.B. Komissarov<sup>1</sup>, A.A. Perederiy<sup>1</sup>, A.V. Fadeyev<sup>1</sup>, D.A. Lioznov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

В обзоре представлены краткие исторические сведения о высокопатогенном гриппе А подтипа H5. Показаны пути формирования потенциально пандемических вирусов и роль низкопатогенных вирусов гриппа в этом процессе. Отдельно внимание уделяется современному состоянию проблемы — распространению вирусов высокопатогенного гриппа подтипа H5 на территориях, где он ранее не был зарегистрирован, преодолению межвидового барьера, утрате сезонности в циркуляции гриппа H5, формированию вариантов вируса, имеющих эволюционное преимущество для репликации в организме млекопитающих и человека. Рассмотрены вопросы вакцинации поголовья домашней птицы как средства для снижения интенсивной циркуляции гриппа и проблемы ее внедрения в глобальном масштабе. Кроме того, обсуждаются риски дальнейшего распространения высокопатогенного гриппа и появления пандемических штаммов.

**Ключевые слова:** высокопатогенный грипп птиц, изменчивость, потенциально пандемический штамм, риски распространения.

#### Введение

Вирусы гриппа типа А (ВГА) были открыты в 1931 г. американским ветеринарным врачом Ричардом Шоупом при обследовании вспышки инфекционного заболевания среди поголовья свиней [1]. В 1933 г. группа английских ученых из Национального института медицинских исследований открыла вирус гриппа А человека [2]. Однако вирусы гриппа А у птиц как возбудители заболеваний были открыты только в 1955 г. Вернером Шефером, который доказал, что возбудитель, ранее считавшийся «чумой птиц», на самом деле — вирус гриппа типа А (ВГА), имеющий те же поверхностные антигены, что и ранее открытые вирусы гриппа свиней и человека [3].

ВГА принадлежат к семейству *Orthomyxoviridae* и характеризуются одноцепочечным сегменти-

#### Abstract

The review provides brief historical information on the highly pathogenic influenza A (H5) and presents data on massive outbreaks caused by this subtype. It includes historical background, data on outbreaks, and the formation of potentially pandemic viruses. The abstract also highlights the current state of the problem, such as the spread of H5 influenza in new territories and its ability to infect mammals and humans. The issues of vaccination for poultry and the challenges of implementing it globally are addressed. Furthermore, the risks of further spread of the virus and the emergence of pandemic strains are being discussed.

**Key words:** highly pathogenic avian influenza, variability, potentially pandemic strain, risk of spread.

рованным РНК-геномом негативной полярности, состоящим из 8 сегментов [4]. Сегментированность генома определяет основное свойство вирусов гриппа — высокую изменчивость, которая обусловлена антигенным шифтом — механизмом, при котором вирусы гриппа разных подтипов, инфицировав одного хозяина, могут обмениваться сегментами РНК и при этом формировать новый по составу сегментов, гибридный, или, как принято говорить, «реассортантный» вирус [5]. Явление реассортации лежит в основе формирования штаммов гриппа с пандемическим потенциалом, т.к. в результате таких комбинаций геномных сегментов возможно быстрое формирование вариантов с принципиально новыми свойствами [6].

На поверхности вириона вирусов гриппа типа А присутствует два основных белка — гемагглютинин

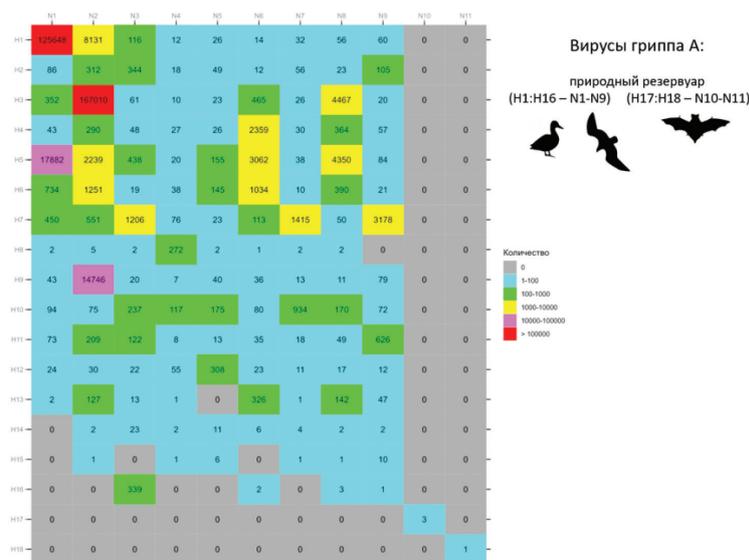
(НА) и нейраминидаза (NA), которые определяют их разнообразие в природе [7,8]. Согласно современной классификации, основанной на серологических свойствах поверхностных белков вирусов гриппа, в настоящее время открыто 18 подтипов НА и 11 подтипов NA; при этом подтипы Н17 и Н18, а также N10 и N11 были открыты недавно и обнаружены только у вирусов гриппа А летучих мышей [9,10]. В то же время все остальные подтипы НА и NA обнаруживаются в различных комбинациях среди вирусов гриппа птиц, и только некоторые из них способны инфицировать человека и млекопитающих. На рисунке 1 приведена диаграмма встречаемости различных вирусов гриппа типа А в зависимости от формулы их поверхностных белков (НхNy). Результаты получены путем выгрузки из базы данных GISAID EpiFlu всех последовательностей гриппа А; хорошо видно, что лишь единичные комбинации встречаются очень часто, в то время как большинство других представлены намного меньше.

Понимание того, что именно дикие птицы (и, прежде всего, водоплавающие) являются основным резервуаром всех ВГА, сформировалось в результате долгосрочных наблюдений за популяциями водоплавающих птиц. Выдающийся вклад в описание экологии вирусов гриппа А птиц и понимание механизма формирования пандемических штаммов внес Роберт Вебстер [11], в результате 2 долгосрочных наблюдений — 1 в США (залив Делавер) с 1985 по 2008 г., второе — в Канаде с 1976 по 2007 г. выявили следующее. В заливе Делавер на протяжении 33 лет наблюдали за всеми водоплавающими птицами и выявили в клоакальных мазках ВГА всех подтипов, за исключением Н14 и Н15. Успех выделения вирусов гриппа варьировал от

сезона к сезону и составлял от 2,8% до 37,5% [12]. В Канаде наблюдения проводили только за кряквами *Anas platyrynchos*. В результате наблюдений авторам удалось обнаружить ВГА с НА всех подтипов, кроме Н13–Н16, а успех выделения вирусов гриппа из клоакальных мазков составлял от 5,1% до 45,5%. Анализ многолетних наблюдений позволил также описать важные тенденции. В частности, показано, что ВГА распространены у молодых особей птиц, а с увеличением возраста птицы вероятность обнаружения ВГА снижается. При этом существует временная и пространственная вариация в уровне инфицированности птиц, т.е. в определенные периоды года вероятность обнаружить ВГА была выше. Водоплавающие птицы, как правило, живут многочисленными колониями, что приводит к тому, что в местах их обитания в воде формируется локальная высокая концентрация частиц ВГА. Эти вирусные частицы могут долгое время персистировать в воде. Так, одно из недавних исследований показывает, что инфекционные частицы ВГА сохраняются в прохладной воде не менее 200 дней [13].

Интересным наблюдением явилось то, что отдельные ВГА имеют свои виды — природные резервуары: так, ВГА подтипа Н13 и Н16 обнаруживаются преимущественно среди чаек (*Charadriiformes*); при этом виды птиц, живущие на различных континентах, отличаются и по ВГА, которые в них обнаруживают.

Большинство ВГА не вызывают у птиц никакой клинической картины заболевания. Вирусы размножаются в кишечнике птиц, выделяются с фекалиями в воду, где могут заражать новых птиц. Миграция птиц приводит к формированию мест



**Рис. 1.** Представленность комбинаций НА и NA среди вирусов гриппа А по данным базы GISAID EpiFlu. Цифрами обозначено число геномов, представленных в базе для каждой комбинации НхNy (где х — от 1 до 18, у — от 1 до 11). Данные на 20.11.2023 г.

массовых остановок перелетных птиц и возможности формирования новых вариантов ВГА за счет реассортации. ВГА от разных птиц и разного генетического состава могут обмениваться сегментами РНК, поддерживая высокое разнообразие вируса в природе. Интересно отметить, что, согласно долгосрочным наблюдениям, доминирующие подтипы ВГА меняются со временем; поэтому в отдельной временной точке существует сверхпредставленность и недопредставленность отдельных подтипов ВГА в природе у водоплавающих птиц, которая подвержена динамическим изменениям [14].

### Высокопатогенный грипп птиц (ВПП)

Как отмечалось выше, инфицирование диких птиц ВГА не сопровождается у них клиническими проявлениями. В 1961 г. впервые был описан случай массовой гибели крачек в Южной Африке, вследствие высокопатогенного вируса гриппа А подтипа H5N3 [15]. Вместе с тем, задолго до этого были описаны вспышки «птичьей чумы» среди цыплят и индеек (1902, 1927, 1934, 1959 гг.), которые впоследствии были идентифицированы как вирусы гриппа птиц подтипов H7N7, H7N1 и H5N1. Первоначально предположили, что подтипы H5 и H7 всегда вызывают клинически тяжелую инфекцию у птиц и что они являются высокопатогенными (ВПП). Однако это мнение было пересмотрено после выделения штаммов низкопатогенного птичьего гриппа подтипов H5 и H7 от уток и от индеек в середине прошлого столетия [16–19].

Почему же одни ВГА инфицируют птиц и при этом никак себя не проявляют, тогда как другие приводят к инфекции со значимой клинической картиной, которая часто приводит к летальному исходу?

Понятие «высокопатогенного гриппа птиц» связано прежде всего со способностью штаммов подтипа H5 и H7 поражать промышленную птицу — цыплят и куриц, индеек, уток и др. Исследования последних 20 лет показывают, что во многих случаях эволюция штаммов ВПП может быть прослежена от низкопатогенных предковых вирусов подтипов H5 и H7 [20–23]. Так, Dhingra et al. (2018) провели метаанализ вспышек гриппа H5 и H7 с 1959 по 2015 г. и обнаружили 39 независимых событий перехода от низкопатогенных штаммов к ВПП, большинство из которых (37 из 39) были связаны с вспышками в коммерческом птицеводстве [24].

Механизмы формирования ВПП в настоящее время хорошо изучены. Несмотря на то, что существуют отдельные свидетельства того, что природа высокой патогенности полигенна [12, 25], основным признаком ВПП является наличие в НА так называемого полиосновного сайта расщепления. В процессе жизненного цикла вируса гриппа молекула НА, синтезируемая как единая молекула НА0,

должна пройти протеолитический процессинг, в результате которого происходит разрезание НА0 на 2 субъединицы НА1 и НА2. У низкопатогенных вирусов гриппа такой сайт разрезания представлен единичным аминокислотным остатком лизина или аргинина и узнается трипсин-подобными протеазами, а также протеазами типа TMPRSS [26]. Эти протеазы экспрессируются только в определенных типах тканей, что ограничивает возможности вируса инфицировать другие органы и ткани, где эти протеазы не встречаются. Вирусы ВПП имеют инсерцию типа R-X-R/K-R в сайте протеолитического процессинга, состоящую из основных аминокислот (поэтому — полиосновный сайт расщепления). В результате такой вставки НА0 может расщепляться фуриновыми протеазами, которые широко распространены в органах и тканях млекопитающих, что позволяет вирусу вызывать системную инфекцию [27].

Наличие инсерции в сайте расщепления НА указывает на ВПП; при этом не всегда вирусы с инсерцией будут вызывать клинически значимую инфекцию, сопровождающуюся тяжелым течением и летальным исходом [28], и важную роль может играть сочетание НА с инсерцией с другими геномными сегментами вируса. Такие варианты описаны для домашних уток, которые, по данным наблюдений, более устойчивы к инфицированию ВПП.

### Истоки формирования современных ВПП

За 37-летний период наблюдения с 1959 по 1995 г. было обнаружено и описано 14 вспышек, вызванных ВПП, т.е. в среднем по 1 вспышке каждые 2,6 года [20]. Однако последующие 13 лет наблюдения с 1996 по 2008 г. показали, что вспышки ВПП регистрировались как минимум 11 раз, т.е. 1 вспышка каждые 1,2 года. Беспокойство вызвало и то, что в эти вспышки было вовлечено гораздо большее количество птиц, а кроме того, было отмечено серьезное увеличение географии распространения патогена: вирус H5N1 распространился в Азии, в Европе и в Африке [29].

Такая возросшая частота возникновения вспышек ВПП объяснялась появлением штамма, впервые выявленного в Китае в провинции Гуандун, названного А/гусь/Гуандун/1/1996. Вирус был выделен во время обследования вспышки на ферме, содержавшей гусей; предполагают, что исходно вирус был занесен на ферму перелетными птицами [30]. В дальнейшем штаммы линии гусь/Гуандун (Gs/Gd) привели к вспышкам ВПП H5N1 на птицефермах в Гонконге в 1997 г., где впервые вызвали инфекцию у 18 человек, из которых у 6 заболевание закончилось смертельным исходом [31, 32].

Необходимо отметить, что до появления Gs/Gd-подобных вирусов ВПП все предыдущие высокопатогенные варианты, вызывавшие вспышки, не

сохранялись в природе и вымирали. Однако этот вариант получил распространение, и все вирусы ВПГП, циркулирующие до настоящего времени, являются его потомками.

Инфицирование людей ВПГП в 1997 г. ярко продемонстрировало необходимость тщательного мониторинга за гриппом птиц и подготовки к пандемии гриппа, которая может быть вызвана вирусом гриппа с высокой летальностью. Изучение механизмов, в результате которых вирус птиц напрямую может инфицировать людей, позволило установить несколько важных фактов. Во-первых, инфицирование людей ВПГП возможно только за счет тесного контакта людей и птиц и наличия аэрозоля с высокой концентрацией вирусных частиц. Такие условия встречаются на «живых» рынках Китая (и других стран Азии), где традиционно продают живую птицу ввиду ее лучшей сохранности; при этом на рынке могут одновременно присутствовать тысячи птиц в клетках, а после покупки общипывание выбранной птицы происходит прямо на месте, что и создает тот самый аэрозоль [33]. Во-вторых, способность ВПГП инфицировать человека зависит от наличия на поверхности клеток-мишеней рецепторов, специфичных для ВПГП.

Установлено, что рецепторами всех вирусов гриппа на поверхности клеток являются сиаловые кислоты. НА вирусов гриппа человека связывается в клетках человека с сиаловой кислотой, связанной с галактозой посредством связи  $\alpha$ -2,6 (SA  $\alpha$ -2,6), в то время как птичьих вирусы имеют тропизм к сиаловой кислоте, связанной с галактозой посредством  $\alpha$ -2,3 связи (SA  $\alpha$ -2,3) [34]. Специфичность рецепторов является одним из факторов, ответственных за видовой барьер, который препятствует заражению людей (и других млекопитающих) вирусами гриппа птиц. В ходе исследования рецепторной специфичности отдельных органов и тканей было установлено, что эпителиальные клетки нижних дыхательных путей человека (терминальные бронхиолы и альвеолярные эпителиоциты) несут рецепторы обоих типов — SA  $\alpha$ -2,3 и SA  $\alpha$ -2,6 рецепторы. В дальнейшем было показано, что хотя рецепторы SA  $\alpha$ -2,3 для вирусов H5N1, по-видимому, отсутствуют в верхних дыхательных путях, вирусы H5N1 способны реплицироваться в культурах органов верхних дыхательных путей *ex vivo* [35]. С другой стороны, некоторые вирусы H5N1, выделенные от человека, по-видимому, приобрели мутации в НА, связанные с изменением сродства к рецепторам SA  $\alpha$ -2,3 и SA  $\alpha$ -2,6 [36], хотя такие мутации сами по себе не были достаточны для эффективной передачи этих вирусов от человека к человеку.

Gs/Gd-подобные вирусы ВПГП закрепились в циркуляции, и с 1996 г. их потомки продолжают циркулировать до сих пор. Несмотря на уси-

лия, предпринятые для элиминации этого вируса в 1997 г., — массовый забой всех птиц на фермах, где был выявлен вирус или установлен контакт с больной птицей, — вирус продолжил циркулировать в Азии, периодически вызывая вспышки среди домашних птиц различной интенсивности [37].

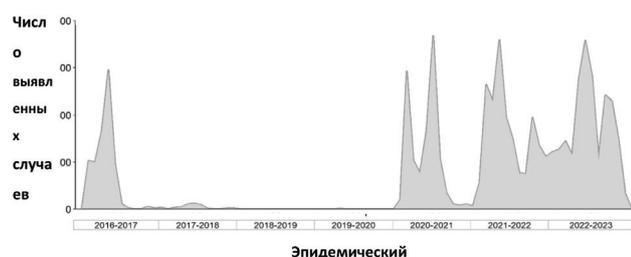
В 2002–2003 гг. впервые с 1961 г. появились сообщения о вспышках ВПГП среди диких птиц в Гонконге (цапли, чайки, фламинго и ряд водоплавающих птиц). Это был первый тревожный сигнал о том, что эрадикация Gs/Gd-подобного варианта не удалась и произошло распространение вируса в дикую природу. Однако в те времена опасность этой находки не оценили должным образом [38].

В 2005 г. на Цинхайском озере в Китае был зарегистрирован крупнейший за те годы падеж среди диких птиц (более 6000 мертвых особей различных видов, включая гусей и чаек), осенью 2005 г. вирус уже обнаруживали в диких перелетных птицах в Европе и регистрировали крупные вспышки в хозяйствах и на птицефабриках, в том числе в России [39, 40]. Распространение вируса продолжалось стремительно, и за 4 года он уже обнаруживался в 38 странах в Африке, Европе, Азии и Ближнем Востоке, хотя, вероятно, эти цифры сильно занижены ввиду отсутствия должного надзора за гриппом птиц в ряде регионов. Распространение ВПГП среди домашней птицы привело к регистрации новых случаев среди людей, многие из которых закончились летальным исходом. Подробная информация по случаям у людей приведена на сайте ВОЗ [41].

В 2010–2013 гг. вспышки ВПГП продолжали регистрироваться в различных странах Азии, Африки и Европы. В 2014 г. был описан клайд H5, получивший наименование 2.3.4.4 [42], генетически являющийся прямым потомком варианта Gs/Gd. Результаты мониторинга показали, что этот клайд обладал наибольшей приспособленностью к циркуляции среди водоплавающих птиц, проявлялся как высокопатогенный фенотип, был причиной бессимптомных инфекций у диких птиц. Он быстро распространился из Азии в Россию [43] и далее в европейские страны. Важным стало обнаружение именно этого клайда ВПГП среди диких птиц в Канаде и США, потому что это произошло впервые за всю историю наблюдений. Если вспышки ВПГП в Европе и Азии регистрировались регулярно на протяжении второй половины XX в. — начала XXI в., то Северная Америка считалась свободной от ВПГП [44]. Потребовалось очень короткое время для распространения вируса по новой территории, и уже в 2015 г. в США была отмечена крупнейшая вспышка ВПГП как среди диких птиц, так и среди домашних птиц — кур и индеек. Результатом стало уничтожение свыше 50 млн голов птицы [45]. В период с 2015 по 2020 г. вирусы гриппа H5 вызывали вспышки различной интенсивности. Необходимо

отметить, что с 2020 г. ситуация резко ухудшилась: число вспышек резко возросло, так же, как и увеличилось число видов диких птиц, поражаемых ВПГП. Массовая гибель диких птиц привела к тому, что в ряде мест начали инфицироваться дикие млекопитающие, которые, вероятно, поедали инфицированные тушки птиц. Проникновение ВПГП H5 продолжилось и на новые территории: так, в 2022 г. он был выявлен на территории Южной Америки, где впоследствии вызвал массовую гибель не только среди птиц, но и среди морских млекопитающих [46]. В последнее время появляются удручающие новости о проникновении ВПГП в субантарктические территории [47].

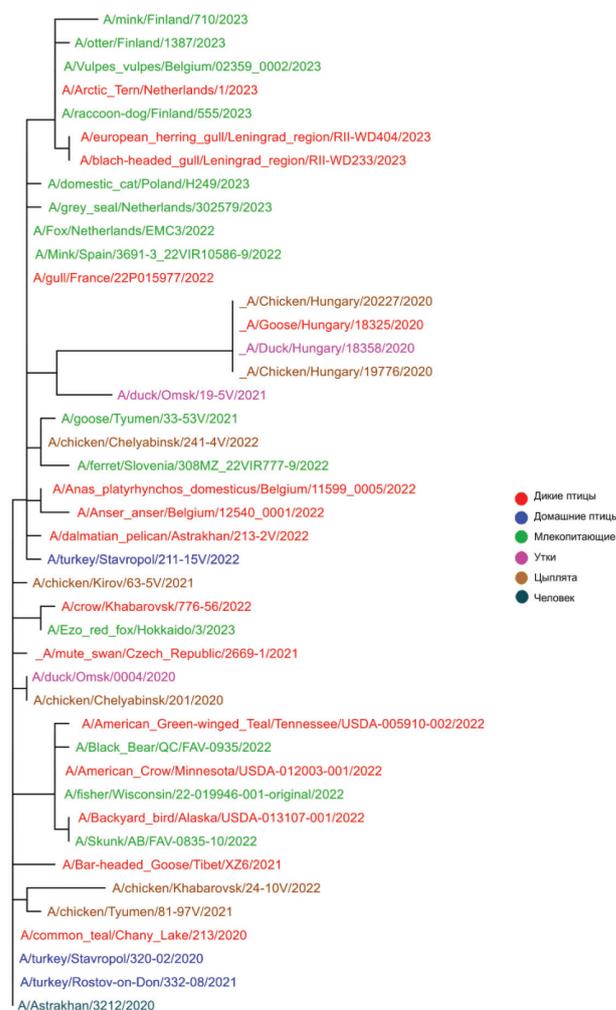
Отчет Европейского бюро по контролю за заболеваемостью свидетельствует о том, что с 2021 г. изменилась экология ВПГП: если раньше в предыдущие сезоны вирусы имели сезонный характер циркуляции, то в настоящее время они выявляются в европейском регионе круглогодично (рис. 2).



**Рис. 2.** Циркуляция ВПГП подтипа H5 среди диких птиц в европейском регионе ([48], адаптировано по материалам отчета EFSA и ECDC)

Важно отметить, что столь стремительное распространение ВПГП в последние годы по континентам и преодоление межвидового барьера связаны с еще одним важным биологическим свойством вирусов гриппа, о котором уже упоминалось, — реассортацией. Несмотря на то, что наиболее успешные варианты ВПГП подтипа H5 генетически все восходят к предковому вирусу 1997 г., состав их геномных сегментов, за исключением гемагглютинина, был разнообразен. Подробное описание генетики вариантов не входит в задачи данного обзора, ознакомиться с ними можно в специализированной публикации [49]. Однако кратко упомянем, что обмен сегментами между разными вариантами вирусов гриппа А происходил на постоянной основе, при этом формировались вирусы, несущие внутренние гены как от предыдущих вариантов ВПГП, так и от низкопатогенных вирусов гриппа подтипа А (H9N2), а также и от вирусов гриппа чаек подтипа H13 (вариант ВПГП, получивший распространение в настоящее время). Такой «перебор» вариантов позволил найти наиболее

приспособленный вариант вируса, который в настоящее время демонстрирует феноменальную способность преодолевать межвидовой барьер (рис. 3). По сообщениям Всемирной продовольственной организации (FAO), на октябрь 2023 г. были зарегистрированы инфекции ВПГП более чем у 50 различных видов млекопитающих [50], при этом особую озабоченность вызывают случаи инфицирования домашних кошек. В частности, описано как минимум 25 случаев инфицирования, которые вызвали клинически значимые проявления, в том числе тяжелые (животные были подвергнуты эвтаназии); источником инфицирования оказался кошачий корм. Важным в этих наблюдениях является то, что это домашние кошки, находясь в тесном контакте с человеком, в том числе и с людьми из групп риска — маленькими детьми и пожилыми [51].



**Рис. 3.** Филогенетическое дерево HA современных вирусов гриппа подтипа H5 2020 — 2023 гг. выделения; цветом отмечены различные источники идентификации вируса — птицы, дикие и домашние, млекопитающие и человек

### Течение инфекции ВПГП у людей

Согласно информации ВОЗ, за период с января 2003 г. по 3 октября 2023 г., официально зарегистрировано 878 случаев инфицирования людей ВПГП А(Н5N1) в 23 странах мира. Из 878 случаев 458 закончились фатально (летальность — 52%) [52]. Несмотря на пугающую статистику, необходимо признать, что показатель летальности с большой долей вероятности преувеличен. Случаи, которые официально подавались странами в ВОЗ, в основном были связаны с тяжелым течением инфекции, когда пациенты обращались за медицинской помощью (чаще всего были госпитализированы). Однако бессимптомное течение инфекции, вызванное гриппом Н5, описано в литературе так же, как и случаи легкого течения, при которых пациенты не обращаются за медицинской помощью, а обнаружение вируса происходит, например, при расследовании вспышек [53].

Важно подчеркнуть, что на сегодня не установлено случаев передачи вируса гриппа Н5 от человека к человеку. Это означает, что все случаи преодоления межвидового барьера являются тупиковыми, т.е. вирус не способен продолжать инфекционный цикл. Однако, с учетом нарастающего распространения вируса среди разных видов млекопитающих, вероятность его адаптации к человеку возрастает, как и угроза возникновения новой пандемии гриппа.

В случае субклинического течения инфекции, вызванной подтипом Н5, у людей происходит сероконверсия — от слабой (не более 2-кратного прироста антител в парных сыворотках крови) до выраженной (4-кратный прирост и более).

При развитии инфекции с выраженными клиническими симптомами инкубационный период составляет до 7 дней, как и при сезонном гриппе, однако в литературе описаны случаи более длительного инкубационного периода (8,5 дней) [54]. Симптомы раннего начала инфекции очень схожи с развитием ОРВИ: лихорадка, слабость, кашель, головная боль, иногда могут проявиться абдоминальная боль, тошнота, рвота или диарея [55].

Если развивается более тяжелое течение болезни, то это происходит стремительно, при этом у пациента развиваются одышка, тахипноэ и боль в груди, что отражает поражение нижних дыхательных путей — основное место репликации вируса. У наиболее тяжелых пациентов развиваются респираторный дистресс-синдром, проявления пневмонии.

В дальнейшем отмечаются признаки системной инфекции с поражением других органов и тканей, такие как сердечная недостаточность, поражение почек [56], энцефалит, полиорганная недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое

свертывание крови [57]. Лабораторные исследования у тяжелых больных выявляли гипоальбуминемию и повышенные активности печеночных трансаминаз, креатининкиназы и лактатдегидрогеназы [56]. Неблагоприятный прогноз наблюдался у пациентов с нейтропенией и высокой активностью аланинаминотрансферазы при поступлении в стационар.

В среднем летальный исход наступал в течение 9 дней от момента поступления в больницу, однако сроки варьируют от стремительных (3 суток) до более длительных.

Лечение включает в себя системную терапию, как и при тяжелых формах сезонного гриппа, с применением ингибиторов нейраминидазы. Лабораторное подтверждение инфекции требует проведения полимеразной цепной реакции для обнаружения гриппа типа А подтипа Н5. При выявлении и лабораторном подтверждении случая (независимо от его тяжести) страна обязана сообщить о выявлении инфекции у человека в ВОЗ в соответствии с международными медико-санитарными правилами [58].

### Стратегии борьбы с распространением гриппа птиц

Возрастающие риски формирования вируса гриппа подтипа Н5 с пандемическим потенциалом в сегодняшних условиях очевидны. Стратегии сдерживания его распространения, применявшиеся в предыдущие годы, оказываются неэффективны. Необходимо отметить, что основной стратегией сдерживания является тотальная ликвидация птицы в местах обнаружения вспышек, вызванных ВПГП. Безусловно, такие меры применяются только на фермах и птицефабриках, где происходит промышленное разведение птицы, и непригодна в тех случаях, когда речь идет о массовых вспышках в дикой природе.

Необходимо отметить, что в Российской Федерации действует Приказ Минсельхоза России от 24.03.2021 г. № 158 «Об утверждении Ветеринарных правил осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов высокопатогенного гриппа птиц», в соответствии с которым при обнаружении ВПГП на предприятиях производится уничтожение всего поголовья птицы. При этом обнаружение ВПГП проводится не только методом ПЦР, но и серологическим методом (т.е. по обнаружению антител к гриппу Н5), что сильно затрудняет или делает невозможным применение вакцинации, т.к. не дает возможности отличить вакцинированных птиц от заболевших.

Схожая ситуация наблюдается в большинстве регионов мира, где промышленную птицу, предназначенную для продажи, и прежде всего, на экспорт, не вакцинируют от гриппа, т.к. наличие антител к гриппу H5 является основанием для отказа при закупке мяса [59].

В настоящее время ситуация пересматривается, поскольку очевидно, что только массовая вакцинация птицы способна повлиять на ситуацию с распространением вируса [60]. Примером успешной борьбы с распространением гриппа птиц стал Китай, который проводит массовую вакцинацию всей разводимой в стране птицы [61] и при этом регулярно обновляет состав ветеринарных вакцин на основе данных мониторинга его изменчивости.

Вместе с тем, необходимо признать, что в разных странах могут циркулировать разные варианты ВППП, что означает потребность в производстве разных вакцин для вакцинации птиц, необходимость проведения постоянного мониторинга за изменчивостью вируса и совершенствование стратегий, позволяющих сдерживать его распространение. Если вакцинация способна сыграть решающую роль в защите производственной птицы, а также защитить птиц, содержащихся в неволе, то как сохранить дикую фауну в настоящий момент времени, ответа нет, и прогноз — неблагоприятный.

Вакцинация промышленной птицы поможет снизить темпы распространения вируса, что, потенциально, будет сдерживать эволюцию патогена, и возможно, позволит избежать его дальнейшего стремительного распространения в популяциях диких птиц и зверей.

И, конечно, необходимо еще раз подчеркнуть, что те тенденции распространения ВППП в природе, которые мы наблюдаем в последние несколько лет, значительно увеличивают риски формирования варианта вируса, который сможет инфицировать человека. В случае, если этот вариант будет передаваться от человека к человеку, пусть даже с ограниченным потенциалом, новая пандемия гриппа неизбежна.

### **Заключение**

В современном мире, с его развитыми транспортными потоками, изменяющимся климатом и все большим антропогенным воздействием человека на окружающую среду, риски появления новых патогенов постоянно возрастают. Сегодня одним из самых больших рисков по-прежнему остается вероятность появления пандемического штамма вируса гриппа. Несмотря на то, что появление нового вируса SARS-CoV-2 на целый эпидемический сезон вытеснило из циркуляции вирусы сезонного гриппа человека, в это же самое время зоонозный грипп активно распространялся среди

птиц по всей планете. Вирус гриппа подтипа H5, относящийся к генетической линии 2.3.4.4, с 2020 г. наносит существенный урон не только за счет большого числа вспышек инфекции на птицефабриках и хозяйствах, занимающихся разведением птицы, но и за счет беспрецедентного его распространения среди диких перелетных птиц. Так, с 2020 г. этот вирус стал вызывать массовую гибель чаек и сотен других видов птиц. Кроме того, он стал массово распространяться среди диких птиц на территории Северной и Южной Америки, чего ранее не отмечалось, нанося урон местной орнитофауне, в том числе редким и исчезающим видам.

Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что стали регистрироваться случаи инфицирования гриппом H5 среди морских млекопитающих, хищных видов и домашних животных. В Польше летом 2023 г. зарегистрирована вспышка инфекции гриппом птиц H5 среди домашних кошек, в том числе и у животных, которые никогда не покидали квартиры. Анализ вирусов гриппа H5 от птиц и погибших животных показал, что возбудитель приобретает мутации, которые позволяют ему эффективно приспосабливаться к новым хозяевам, преодолевать межвидовой барьер, что является первым шагом на пути формирования пандемического штамма. В настоящее время, по данным ВОЗ, случаев инфицирования людей таким вирусом немного, он не передается от человека к человеку. Однако учитывая беспрецедентные масштабы распространения вируса по миру, грипп H5 представляет собой реальную угрозу, которая требует тщательного мониторинга и принятия ответных мер. Одной из таких мер должна стать массовая вакцинация домашней птицы.

Несмотря на развитие концепции единого здоровья, столь тиражируемой в последнее время, она слабо реализуется на практике. В этой связи необходимо развивать исследования, направленные на надзор за патогенами, на изучение механизмов преодоления межвидового барьера, создание средств контроля и профилактики зоонозных инфекций для снижения рисков появления пандемических штаммов. Только это позволит внести реальный вклад в обеспечение биологической безопасности как в масштабах страны, так и в глобальном масштабе.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Финансирование**

Работа выполнена при поддержке гранта НЦМУ «Передовые цифровые технологии» (в рамках Соглашения о предоставлении гранта от 20.04.2022 №075-15-2022-313).

## Литература

1. Van Epps HL. Influenza: Exposing the true killer. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(4):803–803. doi:10.1084/jem.2034fta
2. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*. 1933;222(5732):66–8. doi:10.1016/s0140-6736(00)78541-2
3. Schäfer W. Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die viren der influenza und klassische Geflügelpest. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 1955;10(2):81–91. doi:10.1515/znb-1955-0205
4. Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26. doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.039
5. Shao W, Li X, Goraya M, Wang S, Chen J-L. Evolution of influenza A virus by mutation and Re-Assortment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1650. doi:10.3390/ijms18081650
6. Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(1):9–14. doi:10.3201/eid1201.051254
7. Zhuang Q, Wang S, Liu S, Hou G, Li J, Jiang W, et al. Diversity and distribution of type A influenza viruses: An updated panorama analysis based on protein sequences. *Virology Journal*. 2019;16(1). doi:10.1186/s12985-019-1188-7
8. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawakita Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*. 1992;56(1):152–79. doi:10.1128/mr.56.1.152-179.1992
9. Tong S, Li Y, Rivaller P, Conrardy C, Castillo DA, Chen L-M, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(11):4269–74. doi:10.1073/pnas.1116200109
10. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathogens*. 2013;9(10). doi:10.1371/journal.ppat.1003657
11. Webster RG. Influenza: Searching for pandemic origins. *Annual Review of Virology*. 2023;10(1):1–23. doi:10.1146/annurev-virology-111821-125223
12. Krauss S, Webster RG. Avian influenza virus surveillance and wild birds: Past and present. *Avian Diseases Digest*. 2010;5(s1). doi:10.1637/9107-870309-digest.1
13. Ramey AM, Reeves AB, Drexler JZ, Ackerman JT, De La Cruz S, Lang AS, et al. Influenza A viruses remain infectious for more than seven months in northern wetlands of North America. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2020;287(1934):20201680. doi:10.1098/rspb.2020.1680
14. Postnikova Y, Treshchalina A, Boravleva E, Gambaryan A, Ishmukhametov A, Matrosovich M, et al. Diversity and reassortment rate of influenza A viruses in wild ducks and gulls. *Viruses*. 2021;13(6):1010. doi:10.3390/v13061010
15. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: Influenza virus A/tern/south africa/1961. *Journal of Hygiene*. 1966;64(3):309–20. doi:10.1017/s0022172400040596
16. Alexander DJ, Brown IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
17. Pereira HG, Tůmová B, Law VG. Avian influenza A viruses. *Bull World Health Organ*. 1965;32(6):855-60
18. Lang G, Narayan O, Rouse BT, Ferguson AE, Connell MC. A new influenza A virus infection in turkeys II. A highly pathogenic variant, a/turkey/ontario 772/66. *Can Vet J*. 1968 Jul;9(7):151-60
19. Beard CW, Hefner DH. Isolation of two Turkey influenza viruses in Oregon. *Avian Diseases*. 1972;16(5):1133. doi:10.2307/1588841
20. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology*. 2000;74(1–2):3–13. doi:10.1016/s0378-1135(00)00160-7
21. Monne I, Fusaro A, Nelson MI, Bonfanti L, Mulatti P, Hughes J, et al. Emergence of a highly pathogenic avian influenza virus from a low-pathogenic progenitor. *Journal of Virology*. 2014;88(8):4375–88. doi:10.1128/jvi.03181-13
22. Seekings AH, Slomka MJ, Russell C, Howard WA, Choudhury B, Nuñez A, et al. Direct evidence of H7N7 avian influenza virus mutation from low to high virulence on a single poultry premises during an outbreak in free range chickens in the UK, 2008. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018;64:13–31. doi:10.1016/j.meegid.2018.06.005
23. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic Determinants for Virulence and Transmission of the Panzootic Avian Influenza Virus H5N8 Clade 2.3.4.4 in Pekin Ducks. *J Virol*. 2022 Jul 13;96(13):e0014922. doi: 10.1128/jvi.00149-22
23. Dhingra MS, Artois J, Dellicour S, Lemey P, Dauphin G, Von Dobschuetz S, et al. Geographical and historical patterns in the emergences of novel highly pathogenic avian influenza (HpaI) H5 and H7 viruses in Poultry. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;5. doi:10.3389/fvets.2018.00084
24. Leyson CM, Youk S, Ferreira HL, Suarez DL, Pantin-Jackwood M. Multiple gene segments are associated with enhanced virulence of clade 2.3.4.4 H5N8 highly pathogenic avian influenza virus in Mallards. *Journal of Virology*. 2021;95(18). doi:10.1128/jvi.00955-21
25. Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Köhl A, Pöhlmann S. Novel insights into proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinin. *Reviews in Medical Virology*. 2010;20(5):298–310. doi:10.1002/rmv.657
26. Zhimov OP, Vorobjeva IV, Ovcharenko AV, Klenk HD. *Biochemistry (Moscow)*. 2003;68(9):1020–6. doi:10.1023/a:1026020831036
27. Decha P, Rungrotmongkol T, Intharathep P, Malaisree M, Aruksakunwong O, Laohpongspaisan C, et al. Source of high pathogenicity of an avian influenza virus H5N1: Why H5 is better cleaved by furin. *Biophysical Journal*. 2008;95(1):128–34. doi:10.1529/biophysj.107.127456
28. Alexander DJ, Brown IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
29. Duan L, Campitelli L, Fan XH, Leung YH, Vijaykrishna D, Zhang JX, et al. Characterization of low-pathogenic H5 subtype influenza viruses from Eurasia: Implications for the origin of highly pathogenic H5N1 viruses. *Journal of Virology*. 2007;81(14):7529–39. doi:10.1128/jvi.00327-07
30. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*. 1998;351(9101):472–7. doi:10.1016/s0140-6736(97)11212-0
31. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(Supplement\_2). doi:10.1086/338820
32. Wan X-F, Dong L, Lan Y, Long L-P, Xu C, Zou S, et al. Indications that live poultry markets are a major source of human H5N1 influenza virus infection in China. *Journal of Virology*. 2011;85(24):13432–8. doi:10.1128/jvi.05266-11
33. Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: Differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology*. 1983;127(2):361–73. doi:10.1016/0042-6822(83)90150-2
34. Chan RWY, Chan MCW, Nicholls JM, Malik Peiris JS. Use of ex vivo and in vitro cultures of the human respiratory tract to study the tropism and host responses of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) and other influenza viruses. *Virus Research*. 2013;178(1):133–45. doi:10.1016/j.virusres.2013.03.003

35. Zhao H, Zhou J, Jiang S, Zheng B-J. Receptor binding and transmission studies of H5N1 influenza virus in mammals. *Emerging Microbes & Infections*. 2013;2(1):1–5. doi:10.1038/emi.2013.89
36. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S, Perdue ML, Suarez DL. Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *Journal of Virology*. 2000;74(14):6592–9. doi:10.1128/jvi.74.14.6592-6599.2000
37. Ellis TM, Barry Bousfield R, Bissett LA, Dyrting KC, Luk GS, Tsim ST, et al. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathology*. 2004;33(5):492–505. doi:10.1080/03079450400003601
38. Львов Д. К. Новые и возвращающиеся инфекции - дремлющий вулкан // Проблемы особо опасных инфекций. -2008. -№2. - С. 5-8.
39. Smith GJ, Donis RO. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013–2014. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015;9(5):271–6. doi:10.1111/irv.12324
40. К.А. Шаршов, В.Ю. Марченко, А.К. Юрлов, А.М. Шестопалов. Экология и эволюция высокопатогенного вируса гриппа H5N1 в России (2005-2012 гг.) // Бюллетень ВСНЦ СО РАН. -2012. -№5. -С. 393-396.
41. Human infection with avian influenza A(H5) viruses. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai\\_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99\\_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25\)%20\(Source\)](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25)%20(Source)
42. Marchenko VY, Susloparov IM, Kolosova NP, Goncharova NI, Shipovalov AV, Durymanov AG, et al. Influenza A(H5N8) virus isolation in Russia, 2014. *Archives of Virology*. 2015;160(11):2857–60. doi:10.1007/s00705-015-2570-4
43. Pasick J, Berhane Y, Joseph T, Bowes V, Hisanaga T, Handel K, et al. Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Scientific Reports*. 2015;5(1). doi:10.1038/srep09484
44. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic determinants for virulence and transmission of the panzootic avian influenza virus H5N8 clade 2.3.4.4 in Pekin ducks. *Journal of Virology*. 2022;96(13). doi:10.1128/jvi.00149-22
45. Greene, J. L. 2015. Update on the highly-pathogenic avian influenza outbreak of 2014–2015. <https://nationalaglawcenter.org/wp-content/uploads/assets/crs/R44114.pdf>
46. Ulloa M, Fernández A, Ariyama N, Colom-Rivero A, Rivera C, Nuñez P, et al. Mass mortality event in South American Sea Lions (*Otaria flavescens*) correlated to highly pathogenic avian influenza (Hpa1) H5N1 outbreak in Chile. *Veterinary Quarterly*. 2023;43(1):1–10. doi:10.1080/01652176.2023.2265173
47. First confirmed cases of Avian Influenza in the Antarctic region URL: <https://www.bas.ac.uk/media-post/first-confirmed-cases-of-avian-influenza-in-the-antarctic-region/>
48. Avian influenza overview June–September 2023. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2023.8328>
49. Xie R, Edwards KM, Wille M, Wei X, Wong S-S, Zanin M, et al. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023;622(7984):810–7. doi:10.1038/s41586-023-06631-2
50. Электронный ресурс Всемирной продовольственной организации. URL: <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/bird-species-affected-by-h5nx-hpai/en>,
51. Domańska-Blicharz K, Świętoń E, Świątalska A, Monne I, Fusaro A, Tarasiuk K, et al. Outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4B virus in cats, Poland, June to July 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(31). doi:10.2807/1560-7917.es.2023.28.31.2300366
52. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2023, 3 October 2023. URL: [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/)
53. Le MQ, Horby P, Fox A, Nguyen HT, Le Nguyen HK, Hoang PM, et al. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(10):1674–7. doi:10.3201/eid1910.130730
54. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):333–40. doi:10.1056/nejmoa044021
55. Yu H, Shu Y, Hu S, Zhang H, Gao Z, Chen H, et al. The first confirmed human case of avian influenza A (H5N1) in mainland China. *The Lancet*. 2006;367(9504):84. doi:10.1016/s0140-6736(05)67894-4
56. Yu H, Gao Z, Feng Z, Shu Y, Xiang N, Zhou L, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS ONE*. 2008;3(8). doi:10.1371/journal.pone.0002985
57. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1421–2. doi:10.1056/nejmc053524
58. URL: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/health\\_regulations.pdf](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/health_regulations.pdf)
59. Bertran K, Balzli C, Lee D-H, Suarez DL, Kapczynski DR, Swayne DE. Protection of White Leghorn chickens by U.S. emergency H5 vaccination against clade 2.3.4.4 H5N2 high pathogenicity avian influenza virus. *Vaccine*. 2017;35(46):6336–44. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.051
60. High pathogenicity avian influenza and vaccination: application in Europe Region. URL: <https://www.woah.org/app/uploads/2023/03/2022-eur2-brown-3335-a.pdf>
61. Shi J, Zeng X, Cui P, Yan C, Chen H. Alarming situation of emerging H5 and H7 avian influenza and effective control strategies. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;12(1). doi:10.1080/22221751.2022.2155072

## References

- Van Epps HL. Influenza: Exposing the true killer. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(4):803–803. doi:10.1084/jem.2034fta
- Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *The Lancet*. 1933;222(5732):66–8. doi:10.1016/s0140-6736(00)78541-2
- Schäfer W. Vergleichende sero-immunologische Untersuchungen über die viren der influenza und klassischen Geflügelpest. *Zeitschrift für Naturforschung B*. 1955;10(2):81–91. doi:10.1515/znb-1955-0205
- Bouvier NM, Palese P. The biology of influenza viruses. *Vaccine*. 2008;26. doi:10.1016/j.vaccine.2008.07.039
- Shao W, Li X, Goraya M, Wang S, Chen J-L. Evolution of influenza A virus by mutation and Re-Assortment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1650. doi:10.3390/ijms18081650
- Kilbourne ED. Influenza pandemics of the 20th Century. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(1):9–14. doi:10.3201/eid1201.051254

7. Zhuang Q, Wang S, Liu S, Hou G, Li J, Jiang W, et al. Diversity and distribution of type A influenza viruses: An updated panorama analysis based on protein sequences. *Virology Journal*. 2019;16(1). doi:10.1186/s12985-019-1188-7
8. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiological Reviews*. 1992;56(1):152–79. doi:10.1128/mr.56.1.152-179.1992
9. Tong S, Li Y, Rivailler P, Conrardy C, Castillo DA, Chen L-M, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(11):4269–74. doi:10.1073/pnas.1116200109
10. Tong S, Zhu X, Li Y, Shi M, Zhang J, Bourgeois M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathogens*. 2013;9(10). doi:10.1371/journal.ppat.1003657
11. Webster RG. Influenza: Searching for pandemic origins. *Annual Review of Virology*. 2023;10(1):1–23. doi:10.1146/annurev-virology-111821-125223
12. Krauss S, Webster RG. Avian influenza virus surveillance and wild birds: Past and present. *Avian Diseases Digest*. 2010;5(s1). doi:10.1637/9107-870309-digest.1
13. Ramey AM, Reeves AB, Drexler JZ, Ackerman JT, De La Cruz S, Lang AS, et al. Influenza A viruses remain infectious for more than seven months in northern wetlands of North America. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2020;287(1934):20201680. doi:10.1098/rspb.2020.1680
14. Postnikova Y, Treshchalina A, Boravleva E, Gambaryan A, Ishmukhametov A, Matrosovich M, et al. Diversity and reassortment rate of influenza A viruses in wild ducks and gulls. *Viruses*. 2021;13(6):1010. doi:10.3390/v13061010
15. Becker WB. The isolation and classification of Tern virus: Influenza virus A/tern/south africa/1961. *Journal of Hygiene*. 1966;64(3):309–20. doi:10.1017/s0022172400040596
16. Alexander DJ, Brown IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
17. Pereira HG, Tůmová B, Law VG. Avian influenza A viruses. *Bull World Health Organ*. 1965;32(6):855-60
18. Lang G, Narayan O, Rouse BT, Ferguson AE, Connell MC. A new influenza A virus infection in turkeys II. A highly pathogenic variant, a/turkey/ontario 772/66. *Can Vet J*. 1968 Jul;9(7):151-60
19. Beard CW, Helfer DH. Isolation of two Turkey influenza viruses in Oregon. *Avian Diseases*. 1972;16(5):1133. doi:10.2307/1588841
20. Alexander DJ. A review of avian influenza in different bird species. *Veterinary Microbiology*. 2000;74(1–2):3–13. doi:10.1016/s0378-1135(00)00160-7
21. Monne I, Fusaro A, Nelson MI, Bonfanti L, Mulatti P, Hughes J, et al. Emergence of a highly pathogenic avian influenza virus from a low-pathogenic progenitor. *Journal of Virology*. 2014;88(8):4375–88. doi:10.1128/jvi.03181-13
22. Seekings AH, Slomka MJ, Russell C, Howard WA, Choudhury B, Nuñez A, et al. Direct evidence of H7N7 avian influenza virus mutation from low to high virulence on a single poultry premises during an outbreak in free range chickens in the UK, 2008. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018;64:13–31. doi:10.1016/j.meegid.2018.06.005
23. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic Determinants for Virulence and Transmission of the Panzootic Avian Influenza Virus H5N8 Clade 2.3.4.4 in Pekin Ducks. *J Virol*. 2022 Jul 13;96(13):e0014922. doi: 10.1128/jvi.00149-22
23. Dhingra MS, Artois J, Dellicour S, Lemey P, Dauphin G, Von Dobschuetz S, et al. Geographical and historical patterns in the emergences of novel highly pathogenic avian influenza (Hpai) H5 and H7 viruses in Poultry. *Frontiers in Veterinary Science*. 2018;5. doi:10.3389/fvets.2018.00084
24. Leyson CM, Youk S, Ferreira HL, Suarez DL, Pantin-Jackwood M. Multiple gene segments are associated with enhanced virulence of clade 2.3.4.4 H5N8 highly pathogenic avian influenza virus in Mallards. *Journal of Virology*. 2021;95(18). doi:10.1128/jvi.00955-21
25. Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Kühl A, Pöhlmann S. Novel insights into proteolytic cleavage of influenza virus hemagglutinin. *Reviews in Medical Virology*. 2010;20(5):298–310. doi:10.1002/rmv.657
26. Zhirnov OP, Vorobjeva IV, Ovcharenko AV, Klenk HD. *Biochemistry (Moscow)*. 2003;68(9):1020–6. doi:10.1023/a:1026020831036
27. Decha P, Rungrotmongkol T, Intharathep P, Malaisree M, Aruksakunwong O, Laohpongspaisan C, et al. Source of high pathogenicity of an avian influenza virus H5N1: Why H5 is better cleaved by furin. *Biophysical Journal*. 2008;95(1):128–34. doi:10.1529/biophysj.107.127456
28. ALEXANDER DJ, BROWN IH. History of highly pathogenic avian influenza. *Revue Scientifique et Technique de l'OIE*. 2009;28(1):19–38. doi:10.20506/rst.28.1.1856
29. Duan L, Campitelli L, Fan XH, Leung YH, Vijaykrishna D, Zhang JX, et al. Characterization of low-pathogenic H5 subtype influenza viruses from Eurasia: Implications for the origin of highly pathogenic H5N1 viruses. *Journal of Virology*. 2007;81(14):7529–39. doi:10.1128/jvi.00327-07
30. Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *The Lancet*. 1998;351(9101):472–7. doi:10.1016/s0140-6736(97)11212-0
31. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(Supplement\_2). doi:10.1086/338820
32. Wan X-F, Dong L, Lan Y, Long L-P, Xu C, Zou S, et al. Indications that live poultry markets are a major source of human H5N1 influenza virus infection in China. *Journal of Virology*. 2011;85(24):13432–8. doi:10.1128/jvi.05266-11
33. Rogers GN, Paulson JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: Differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology*. 1983;127(2):361–73. doi:10.1016/0042-6822(83)90150-2
34. Chan RWY, Chan MCW, Nicholls JM, Malik Peiris JS. Use of ex vivo and in vitro cultures of the human respiratory tract to study the tropism and host responses of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) and other influenza viruses. *Virus Research*. 2013;178(1):133–45. doi:10.1016/j.virusres.2013.03.003
35. Zhao H, Zhou J, Jiang S, Zheng B-J. Receptor binding and transmission studies of H5N1 influenza virus in mammals. *Emerging Microbes & Infections*. 2013;2(1):1–5. doi:10.1038/emi.2013.89
36. Cauthen AN, Swayne DE, Schultz-Cherry S, Perdue ML, Suarez DL. Continued circulation in China of highly pathogenic avian influenza viruses encoding the hemagglutinin gene associated with the 1997 H5N1 outbreak in poultry and humans. *Journal of Virology*. 2000;74(14):6592–9. doi:10.1128/jvi.74.14.6592-6599.2000
37. Ellis TM, Barry Bousfield R, Bissett LA, Dyrting KC, Luk GS, Tsim ST, et al. Investigation of outbreaks of highly pathogenic H5N1 avian influenza in waterfowl and wild birds in Hong Kong in late 2002. *Avian Pathology*. 2004;33(5):492–505. doi:10.1080/03079450400003601
38. L'vov DK. Emerging and re-emerging infections - a dozing volcano. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2008;(2(96)):5–8. doi:10.21055/0370-1069-2008-2(96)-5-8 (in Russian)

39. Smith GJ, Donis RO. Nomenclature updates resulting from the evolution of avian influenza A(H5) virus clades 2.1.3.2a, 2.2.1, and 2.3.4 during 2013–2014. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2015;9(5):271–6. doi:10.1111/irv.12324
40. K.A. Sharshov, V.Yu. Marchenko, A.K. Yurlov, A.M. Shestopalov Ecology and evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 in Russia (2005–2012). *Acta Biomedica Scientifica*. 2012. №5-1 (87). (in Russian)
41. Human infection with avian influenza A(H5) viruses. URL: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai\\_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99\\_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25\)%20\(Source\)](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/wpro--documents/emergency/surveillance/avian-influenza/ai_20231110.pdf?sfvrsn=5f006f99_122#:text=Globally%2C%20from%20January%202003%20to,of%2052%25)%20(Source))
42. Marchenko VY, Susloparov IM, Kolosova NP, Goncharova NI, Shipovalov AV, Durymanov AG, et al. Influenza A(H5N8) virus isolation in Russia, 2014. *Archives of Virology*. 2015;160(11):2857–60. doi:10.1007/s00705-015-2570-4
43. Pasick J, Berhane Y, Joseph T, Bowes V, Hisanaga T, Handel K, et al. Reassortant highly pathogenic influenza A H5N2 virus containing gene segments related to Eurasian H5N8 in British Columbia, Canada, 2014. *Scientific Reports*. 2015;5(1). doi:10.1038/srep09484
44. Scheibner D, Breithaupt A, Luttermann C, Blaurock C, Mettenleiter TC, Abdelwhab EM. Genetic determinants for virulence and transmission of the panzootic avian influenza virus H5N8 clade 2.3.4.4 in Pekin ducks. *Journal of Virology*. 2022;96(13). doi:10.1128/jvi.00149-22
45. Greene, J. L. 2015. Update on the highly-pathogenic avian influenza outbreak of 2014–2015. <https://nationalaglawcenter.org/wp-content/uploads/assets/crs/R44114.pdf>.
46. Ulloa M, Fernández A, Ariyama N, Colom-Rivero A, Rivera C, Nuñez P, et al. Mass mortality event in South American Sea Lions (*Otaria flavescens*) correlated to highly pathogenic avian influenza (H5N1) outbreak in Chile. *Veterinary Quarterly*. 2023;43(1):1–10. doi:10.1080/01652176.2023.2265173
47. First confirmed cases of Avian Influenza in the Antarctic region URL: <https://www.bas.ac.uk/media-post/first-confirmed-cases-of-avian-influenza-in-the-antarctic-region/>
48. Avian influenza overview June–September 2023. URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2023.8328>
49. Xie R, Edwards KM, Wille M, Wei X, Wong S-S, Zanin M, et al. The episodic resurgence of highly pathogenic avian influenza H5 virus. *Nature*. 2023;622(7984):810–7. doi:10.1038/s41586-023-06631-2
50. Электронный ресурс Всемирной продовольственной организации. URL: <https://www.fao.org/animal-health/situation-updates/global-aiv-with-zoonotic-potential/bird-species-affected-by-h5nx-hpai/en>
51. Domańska-Blicharz K, Świętoń E, Świątalska A, Monne I, Fusaro A, Tarasiuk K, et al. Outbreak of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) clade 2.3.4.4B virus in cats, Poland, June to July 2023. *Eurosurveillance*. 2023;28(31). doi:10.2807/1560-7917.es.2023.28.31.2300366
52. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003–2023, 3 October 2023. URL: [https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a\(h5n1\)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/](https://www.who.int/publications/m/item/cumulative-number-of-confirmed-human-cases-for-avian-influenza-a(h5n1)-reported-to-who--2003-2023--3-october-2023/)
53. Le MQ, Horby P, Fox A, Nguyen HT, Le Nguyen HK, Hoang PM, et al. Subclinical avian influenza A(H5N1) virus infection in human, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 2013;19(10):1674–7. doi:10.3201/eid1910.130730
54. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):333–40. doi:10.1056/nejmoa044021
55. Yu H, Shu Y, Hu S, Zhang H, Gao Z, Chen H, et al. The first confirmed human case of avian influenza A (H5N1) in mainland China. *The Lancet*. 2006;367(9504):84. doi:10.1016/S0140-6736(05)67894-4
56. Yu H, Gao Z, Feng Z, Shu Y, Xiang N, Zhou L, et al. Clinical characteristics of 26 human cases of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus infection in China. *PLoS ONE*. 2008;3(8). doi:10.1371/journal.pone.0002985
57. Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1421–2. doi:10.1056/nejmc053524
58. URL: [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/conventions/pdf/health\\_regulations.pdf](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/pdf/health_regulations.pdf)
59. Bertran K, Balzli C, Lee D-H, Suarez DL, Kapczynski DR, Swayne DE. Protection of White Leghorn chickens by U.S. emergency H5 vaccination against clade 2.3.4.4 H5N2 high pathogenicity avian influenza virus. *Vaccine*. 2017;35(46):6336–44. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.051
60. High pathogenicity avian influenza and vaccination: application in Europe Region. URL: <https://www.woah.org/app/uploads/2023/03/2022-eur2-brown-3335-a.pdf>
61. Shi J, Zeng X, Cui P, Yan C, Chen H. Alarming situation of emerging H5 and H7 avian influenza and effective control strategies. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;12(1). doi:10.1080/22221751.2022.2155072

*Авторский коллектив:*

*Даниленко Дарья Михайловна* – заместитель директора по научной работе, руководитель отдела этиологии и эпидемиологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, к.б.н.; тел.: 8(812)449-15-25, e-mail: [daria.baibus@gmail.com](mailto:daria.baibus@gmail.com)

*Комиссаров Андрей Борисович* – руководитель лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-18, e-mail: [a.b.komissarov@gmail.com](mailto:a.b.komissarov@gmail.com)

*Перегерий Александр Александрович* – лаборант-исследователь лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-26, e-mail: [gilagalex@gmail.com](mailto:gilagalex@gmail.com)

*Фадеев Артем Викторович* – старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; тел.: 8(812)499-15-26, e-mail: [afadeew@gmail.com](mailto:afadeew@gmail.com)

*Люзнов Дмитрий Анатольевич* – директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского института им. академика И.П. Павлова, д.б.н.; тел.: 8(812)449-15-00; e-mail: [dlioznov@yandex.ru](mailto:dlioznov@yandex.ru)