

АНТИГЕННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСОВ ГРИППА А И В, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ДЕТЕЙ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В ПЕРИОД С 2013 ПО 2015 Г.

П.А. Петрова, Н.А. Коновалова, Д.М. Даниленко, Т.Г. Лобова, М.Ю. Еропкин, А.И. Желтухина, А.Д. Васильева, Е.Г. Корнилова, В.С. Афанасьева
Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

Antigenic variability of influenza viruses A and B isolated from children in Saint-Petersburg in the period 2013–2015

P.A. Petrova, N.A. Konovalova, D.M. Danilenko, T.G. Lobova, M.Yu. Eropkin, A.I. Zheltukhina, A.D. Vasilieva, E.G. Kornilova, V.S. Afanas'eva
Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования: особенности циркуляции, выделение и антигенный анализ вирусов гриппа А и В в Санкт-Петербурге в 2013–2015 гг. от детей от 0 до 18 лет.

Материалы исследования: назальные мазки от детей из стационаров и закрытых детских учреждений Санкт-Петербурга

Методы: выделение вирусов на культуре клеток MDCK и куриных эмбрионах, антигенный анализ методом реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с набором гипериммунных крысиных антисывороток к эталонным и эпидемическим штаммам гриппа, антигенная картография.

Результаты: в эпидемические сезоны 2013–2015 гг. в г. Санкт-Петербурге среди детей была выявлена совместная циркуляция вирусов гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2), В Ямагатской линии (В yam), причем в сезоне 2013–2014 гг. при общей невысокой активности эпидемического процесса преобладали вирусы А(H3N2), а в следующем эпидемическом сезоне – 2014–2015 гг. – при более высокой интенсивности эпидемии – вирусы В yam. Антигенный анализ вирусов А(H1N1)pdm09, циркулировавших среди детей, выявил их антигенную однородность и полное соответствие вакцинному штамму А/Калифорния/07/09. Зафиксирован антигенный дрейф вирусов А(H3N2), выявлены 2 антигенные группы: вирусы, подобные А/Санкт-Петербург/80/14 (генетическая подгруппа 3С.2а) и вирусы, подобные А/Швейцария/9715293/13 (подгруппа 3С.3а). Вирусы А(H3N2) сезона 2013–2014 гг. были подобны вакцинному штамму. В то же время изоляты сезона 2014–2015 гг. не соответствовали вакцинному штамму, поскольку среди детей в основном выявлены штаммы, подобные эволюционной ветви А/Санкт-Петербург/80/14, а в вакцину по рекомендации ВОЗ был включен штамм А/Техас/50/12. Антигенный анализ вирусов гриппа В yam показал их однородность, они были подобны эталонному вирусу В/Пхукет/3073/13. Вирусы В также антигенно не полностью соответствовали вакцинному компоненту, поскольку данные вирусы были подобны штамму В/Пхукет/3073/13, а в состав вакцины входил штамм В/Массачусетс/2/12, принадлежащий к другой генетической

Abstract

Purpose of the study: study of the circulation, isolation and antigenic analysis of influenza viruses A and B in St.-Petersburg in the children aged 0–18 in the seasons 2013–2015.

Materials: nasal swabs from children-inpatients from Saint-Petersburg.

Methods: virus isolation in MDCK cell culture and chicken embryos, antigenic analysis with the hemagglutination inhibition (HAI) test with the set of hyper-immune rat antisera to the epidemic and reference strains, antigenic cartography.

Results: The epidemic seasons 2013–2015 were characterized by the co-circulation in children in St.-Petersburg of influenza sub-types A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and B of Yamagata lineage (B yam). In the season 2014–2015 the low activity of epidemic process was observed with the predominant sub-type A(H3N2) and in the next season – 2014–2015 with the more pronounced epidemic activity – the predominance of B yam viruses. Antigenic analysis of influenza viruses A(H1N1)pdm09 which circulated in children revealed their antigenic homogeneity and full correspondence with vaccine strain A/California/07/09. As for A(H3N2) viruses, two antigenic groups were established: strains similar to A/St.-Petersburg/80/14 (sub-clade 3C.2a) and strains similar to A/Switzerland/9715293/13 (sub-clade 3C.3a). A(H3N2) strains of the season 2013–2014 were similar to the vaccine strain. However isolates of the season 2014–2015 did not fit to the vaccine strain because in the children were predominant strains similar to the evolution branch A/St.-Petersburg/80/14 while according the WHO recommendations the influenza vaccine contained the strain A/Texas/50/12. Antigenic analysis of influenza viruses B showed their homogeneity and all they were B/Phuket/3073/13-like. Influenza strains B also incompletely corresponded to the vaccine strain – B/Massachusetts/2/12 belonging to the different genetic sub-clade. That might be the reason of enhanced morbidity of children with influenza B in the last season.

Conclusion: The obtained results stress the urgency for the wide coverage of human population with the epidemic studies, virus isolation in different time periods and geographic regions and their etiological studies with the modern techniques. Only in these conditions we can assure high efficiency of flu seasonal vaccines.

подгруппе, что могло привести к повышению заболеваемости детей гриппом типа В в данном сезоне.

Заключение: для своевременного правильного выбора штаммов, входящих в состав сезонных противогриппозных вакцин, по-прежнему актуальной остается задача как можно более широкого охвата населения эпидемиологическими исследованиями, выделения вирусов в разные периоды эпидемического сезона и в разных географических регионах, их антигенный и генетический анализ современными методами.

Ключевые слова: грипп у детей в Санкт-Петербурге, выделение вирусов, антигенный анализ, антигенная картография.

Key words: influenza in children in St.-Petersburg, virus isolation, antigenic analysis, antigenic cartography.

Введение

Грипп и ОРВИ, несмотря на определенные успехи вакцино- и химиопрофилактики, остаются одной из самых актуальных медицинских и социально-экономических проблем. В России на грипп и ОРВИ ежегодно приходится до 90% от всей регистрируемой инфекционной заболеваемости (до 30 млн больных; из них 45–60% дети). Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, составляет около 86% от экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями [1].

Дети до 18 лет ежегодно активно вовлекаются в эпидемический процесс, связанный с вирусами гриппа и другими ОРВИ. Более того, дети до 3 лет составляют группу риска. В связи с этим изучение антигенных и биологических свойств вирусов, выделенных от детей разных возрастов, представляет важную задачу как для практического здравоохранения, так и для глубокого понимания особенностей эпидемического процесса в данных возрастных группах.

Цель исследования — изучение особенностей циркуляции, антигенных и молекулярно-биологических свойств вирусов гриппа А и В, выделенных в Санкт-Петербурге в 2013–2015 гг. от детей от 0 до 18 лет.

Задачи исследования:

1. Проанализировать этиологическую ситуацию по гриппу в Санкт-Петербурге в период 2013–2015 гг. для определения структуры популяции вирусов, циркулировавших среди детей и подростков.
2. Охарактеризовать антигенные свойства вирусов гриппа А и В, выделенных от детей г. Санкт-Петербурга, а также выявить эволюционные связи и направления изменчивости выделенных штаммов.
3. Выявить эволюционные связи выделенных штаммов с эталонными и вакцинными штаммами, циркулировавшими в мире в разные годы.

Материалы и методы

Материалы для выделения вирусов гриппа (назальные мазки) были получены из Детской инфекционной больницы № 4 Святой Ольги, Детской инфекционной больницы № 5 имени Н.Ф. Филатова, Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, Санкт-Петербургского дома ребенка № 12, Психоневрологического интерната г. Санкт-Петербурга. Материалы для выделения вирусов гриппа были получены в период 1.09.2013 г. — 1.07.2014 г. и 1.09.2014 г. — 1.05.2015 г.

В работе использованы референс-штаммы гриппа человека из коллекции НИИ гриппа, а также присланные из Международных сотрудничающих центров по гриппу ВОЗ (CDC&P, Атланта, США и NIMR, Лондон, Соединенное Королевство). При идентификации изолятов использовались гипериммунные диагностические сыворотки крупного рогатого скота или овец, присылаемые ежегодно ВОЗ, гипериммунные крысиные сыворотки, полученные к эпидемическим и референс-штаммам вируса гриппа разных лет выделения. Для получения сывороток были использованы белые беспородные крысы весом 300–400 г (питомник АМН РФ «Рапполово»). Выделение и накопление вирусов проводили по стандартной методике ВОЗ в культуре клеток MDCK или 10-дневных куриных эмбрионах, поставляемых ООО «Племрепродуктор» (пос. Синявино, Ленинградская область, Россия) [2].

Индикацию вирусов гриппа осуществляли в реакции гемагглютинации (РГА) микрометодом. Антигенный анализ вирусов гриппа проводили в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с использованием широкого набора гипериммунных крысиных сывороток, полученных к эпидемическим и референс-штаммам разных лет выделения. Реакцию ставили по стандартной методике, рекомендованной ВОЗ с эритроцитами человека I (0) группы [2, 3].

Построение антигенных карт проводили с использованием бесплатного программного обеспечения в режиме онлайн, расположенного на

сайте <http://antigenic-cartography.org>. Метод впервые предложен D. Smith et al. в 2004 г. [4]. Метод антигенной картографии был разработан для наглядного представления результатов РТГА, являющейся до настоящего времени основным инструментом надзора за антигенными характеристиками вирусов гриппа. Метод основан на использовании многомерных математических моделей, которые позволяют получить двумерное или трехмерное изображение — антигенную карту, представляющую графическое отображение результатов математической обработки таблиц РТГА. Антигенная карта позволяет в общем оценить эволюционные тенденции изменчивости вирусов. Преимуществом данного метода является простота и наглядность представляемых данных, т.к. на одной карте можно отобразить до нескольких сотен разных антигенов и несколько десятков сывороток, в то время как табличные результаты РТГА занимают большой объем печатных страниц. Недостатком данного метода является необходимость использования большого количества антигенов, среди которых должны быть как минимум несколько эволюционно дистанцированных друг от друга антигенов для получения достоверных результатов.

Антигенная карта позволяет отобразить числовую разницу во взаимодействии вирусов с антисыворотками в виде расстояния на карте. Один квадрат карты соответствует разнице в РТГА, равной $\frac{1}{2}$ гомологичного титра. При этом условно принято, что антисыворотки изображаются в виде квадратов, гомологичные антигены — в виде овалов, а тестируемые антигены — в виде кругов.

Построение графиков и обработку данных проводили с помощью пакета программ MS Office Excel 2007 и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Сезон 2013–2014 гг. в г. Санкт-Петербурге характеризовался относительно низкой интенсивностью эпидемического процесса. В период с 1 сентября 2013 г. по 1 июля 2014 г. в Научно-исследовательском институте (НИИ) гриппа было получено 988 материалов (мазков из носа) от больных гриппом и ОРВИ детей. Все пробы направлялись в отдел молекулярной вирусологии НИИ гриппа для проведения ПЦР-диагностики с целью подтверждения присутствия вирусной РНК в исследуемом материале. В работу по выделению вируса брали только ПЦР-положительные материалы. Из 146 ПЦР-положительных проб было выделено 69 вирусов (48%). Все выделенные вирусы в эпидемический сезон 2013–2014 гг. были изолированы на клеточной системе MDCK (69 штаммов). На куриных эмбрионах были изолированы только вирусы A(H1N1)pdm09 (6 штаммов или 8,7% от общего чис-

ла изолятов данного подтипа). Все изоляты гриппа В получены на культуре MDCK. Вирусы A(H3N2) были изолированы только на культуре клеток MDCK, преимущественно на 1 пассаже.

В эпидемическом сезоне 2013–2014 гг. наблюдалась одновременная циркуляция вирусов гриппа типа A(H3N2), A(H1N1)pdm и В ямагатской линии (рис. 1). Удельный вес по вирусовыделению составил: A(H3N2) — 80,5%, A(H1N1)pdm09 — 11,7%, В Ямагатской разновидности — 7,8%.

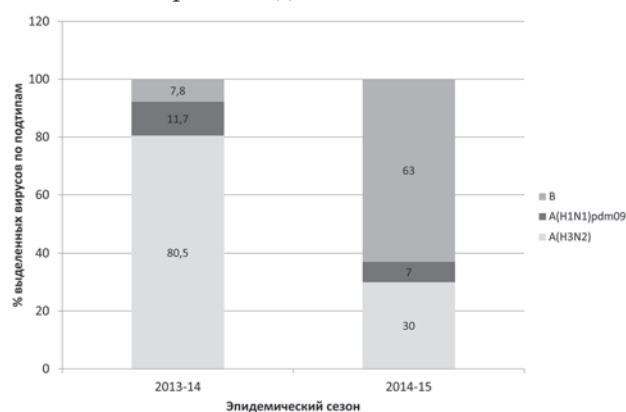


Рис. 1. Структура популяции вирусов гриппа, циркулировавших в эпидемические сезоны 2013–2015 гг. среди детей в г. Санкт-Петербурге (по данным вирусовыделения)

В октябре 2013 г. был выделен предэпидемический штамм — A/Санкт-Петербург/428/13 (H3N2) (рис. 2). Вирусы гриппа начали активно циркулировать с начала февраля 2014 г. Пик циркуляции гриппа приходился на февраль — март. В данный период преобладали вирусы типа А. С 6-й по 11-ю неделю вирусы гриппа типа A(H1N1)pdm09 регистрировались среди детей г. Санкт-Петербурга. Вирусы A(H3N2) — с 5-й по 20-ю неделю сезона. Вирусы гриппа типа В были зарегистрированы в конце эпидемии — май — июнь (см. рис. 2).

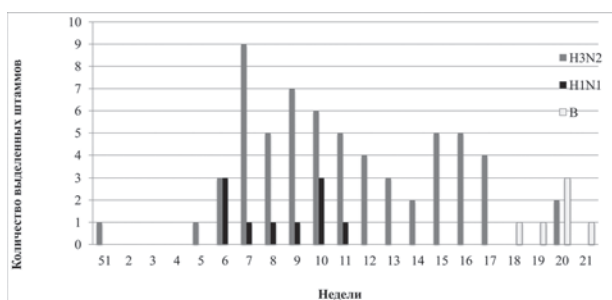


Рис. 2. Результаты еженедельного выделения вирусов гриппа по датам заболевания детей в Санкт-Петербурге в эпидемическом сезоне 2013–2014 гг.

В эпидемическом сезоне 2014–2015 гг. года в НИИ гриппа было получено 2312 мазков из носа из лечебных учреждений г. Санкт-Петербурга.

696 материалов (30,1%) были положительны на грипп по результатам ПЦР-диагностики. 52% ПЦР+ материалов были положительны и по вирусовыделению. По данным на 1 мая 2015 г., на культуре клеток MDCK и на куриных эмбрионах удалось выделить 256 вирусов. Из них 161 (62,9%) вирус был выделен из мазков, взятых от детей и подростков.

Из 175 ПЦР-положительных проб на вирус гриппа типа В от детей был выделен 101 штамм, при этом на куриных эмбрионах выделено 29 штаммов.

Доля вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 в циркуляции была незначительной. Из 31 ПЦР-положительной пробы, взятой у госпитализированных детей, удалось изолировать 11 штаммов. По данным ПЦР-анализа и выделения можно отметить, что наиболее часто вирусы данного подтипа встречались у детей возрастных категорий 2–3 и 3–6 лет, при этом 10 из 11 штаммов были изолированы параллельно на культуре MDCK и куриных эмбрионах.

Вирусы A(H3N2) выделены только на культуре MDCK. Наиболее часто вирусы данного подтипа встречались и выделялись из проб от детей 3–6 лет.

В эпидемический сезон 2014–2015 гг., по результатам вирусовыделения, преобладали вирусы гриппа типа В Ямагатской разновидности – 63% от всех изолятов. Вирусы гриппа A(H3N2) составили 30%, а вирусы A(H1N1)pdm09 – 7% (см. рис. 1). На 3-й неделе сезона в г. Санкт-Петербурге изолировали 2 штамма гриппа типа A(H3N2) и В уам. На 4-й неделе зарегистрирован вирус гриппа подтипа A(H1N1)pdm09. Таким образом, в течение первых двух недель после начала вирусывыделения удалось изолировать штаммы всех циркулирующих в России типов гриппа. Совместная циркуляция вирусов гриппа А и В отмечалась на всем периоде вирусывыделения. Наибольшее количество штаммов гриппа подтипа A(H1N1)pdm09 удалось получить на 11-й и 14-й неделе выделения; гриппа подтипа A(H3N2) – с 6-й по 8-ю неделю; гриппа типа В – с 10-й по 12-ю неделю (рис. 3), при этом с 4-й по 8-ю недели преобладали вирусы гриппа подтипа A(H3N2), с 8-й по 12-ю недели – типа В. Всего в данный сезон гриппом переболело 6,4% населения г. Санкт-Петербурга. Среди детей 3–6 лет переболело 41,7%, среди детей 7–14 лет – 16,6%, а среди взрослых – 2,2%.

Антигенный анализ российских изолятов проводили методом РТГА с использованием крысиных поликлональных антисывороток, полученных к референс-штаммам, а также актуальным эпидемическим штаммам 2013–2015 гг. выделения. Результаты РТГА обработаны методом антигенной картографии и представлены в виде 3-мерных антигенных карт.

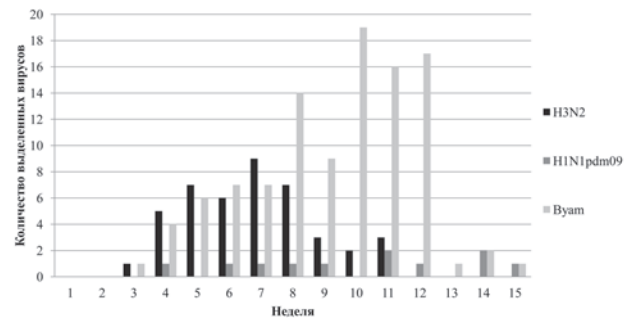


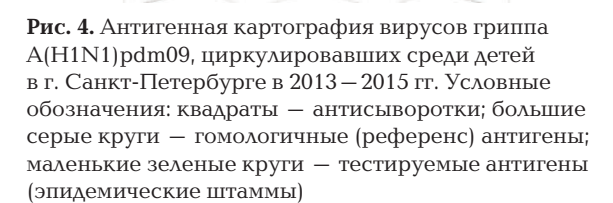
Рис. 3. Результаты еженедельного выделения вирусов гриппа по датам заболевания детей в Санкт-Петербурге в эпидемическом сезоне 2014–2015 гг.

Вирусы A(H1N1)pdm09. Удельный вес пандемических вирусов A(H1N1)pdm09 в эпидемические сезоны 2013–2015 гг. был незначительным. Все изученные нами изоляты были однородны по своим антигенным свойствам и реагировали с диагностической гипериммунной овечьей антисывороткой A(H1N1)pdm09, полученной из ВОЗ, до гомологичного титра. Основная масса проанализированных в РТГА штаммов, выделенных в исследуемые сезоны, была антигенно близка к эталону А/Калифорния/07/09, входящему в состав трехвалентной противогриппозной вакцины в эти сезоны и рекомендованному ВОЗ на сезон 2015–2016 гг. Выделенные вирусы также реагировали до 1–1/4 гомологичного титра с антисыворотками к современным референс-штаммам А/Южная Каролина/20/10, А/Крайстчерч/16/10, А/Гонконг/5659/12, А/С.-Петербург/27/11 и к российским изолятам, выбранным нами в качестве референс-штаммов (А/С.-Петербург/26/13 и А/С.-Петербург/6/2014) (рис. 4).

В данных эпидемических сезонах в изолятах от детей г. Санкт-Петербурга нами не были зафиксированы дрейф-варианты штамма А/Калифорния/07/09.

Вирусы A(H3N2). Современные вирусы гриппа A(H3N2) остаются основным этиологическим агентом гриппозных эпидемий. Интервалы между эпидемиями, вызванными этим возбудителем, не превышают года, что объясняется выраженным антигенным дрейфом поверхностных белков (НА и NA) вируса. Появление нового антигенного варианта, постепенное замещение им предыдущего варианта и глобальное его распространение – характерные черты современного эволюционного процесса вирусов гриппа типа A(H3N2).

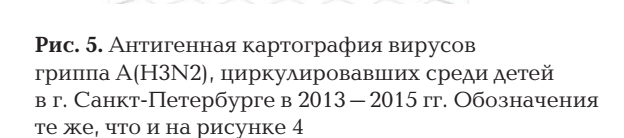
В эпидемические сезоны 2013–2015 гг. была отмечена социркуляция вирусов A(H3N2), A(H1N1)pdm09 и гриппа В. При этом вирусы A(H3N2) доминировали над остальными в сезон 2013–2014 гг. Их удельный вес был высоким – 80,5% (см. рис. 1). В эпидемический сезон 2014–2015 гг. вирусы H3N2 имели также большой удельный вес, однако



русы гриппа В Ямагатской линии являлись инициирующим агентом данного сезона (см. рис.

В эпидемический сезон 2013–2014 гг. основная масса вирусов была однородна по своим антигенным свойствам. Большинство протестированных вирусов реагировали с крысиными антисыворотками к референс-штаммам А/Техас/50/12, А/Санкт-Петербург/338/13 в РТГА до 1–1/2 гомотичного титра.

Эпидемический сезон 2014–2015 гг. характеризовался гетерогенностью выделенных штаммов. Большинство изолятов антигенно отличались от вакцинного компонента – А/Техас/50/12. В Санкт-Петербурге среди детей в основном циркулировали вирусы, подобные антигенной группе А/Санкт-Петербург/80/14 (генетическая подгруппа 3С.2а). Они реагировали с антисывороткой к данному штамму до 1 – 1/2 гомологичного титра.



С антисывороткой к эталонному и вакцинному

Можно сделать вывод, что основная масса циркулировавших вирусов H3N2 среди детей в Санкт-Петербурге в данном эпидемическом сезоне значительно отличались от референс- и вакцинного штамма — A/Техас/50/12. Их явные отличия от вакцинного штамма, вполне вероятно, привели к высокой заболеваемости гриппом H3N2 среди детей.

61

ственно отличались по антигенной структуре от более ранних эталонных штаммов — А/Виктория/210/09 и А/Перт/16/09. Это доказывает более высокую скорость дрейфовых изменений в молекуле НА у вирусов подтипа А(Н3N2) в прошедший период в сравнении с вирусами А(Н1N1)pdm09 (см. рис. 5).

Вирусы гриппа В. В оба анализируемых эпидемических сезона — 2013–2014 гг. и 2014–2015 гг. в России была отмечена одновременная циркуляция штаммов, принадлежащих к Ямагатской и Викторианской разновидности, а в г. Санкт-Петербурге вирусы гриппа В были представлены только Ямагатской ветвью во всех возрастных группах. По Ленинградской области было отмечено полное преобладание вирусов Ямагатской ветви над Викторианской.

Вирусы эпидемического сезона 2013–2014 гг. взаимодействовали в РТГА с антисывороткой к вакцинному штамму В/Массачусетс/2/12 до $1/8$ — $1/16$ гомологичного титра, в то время как с антисывороткой к более раннему эталону В/Висконсин/1/10 они взаимодействовали до 1 — $1/2$ гомологичного титра, что свидетельствует об их антигенной принадлежности к группе В/Висконсин/1/10 (рис. 6).

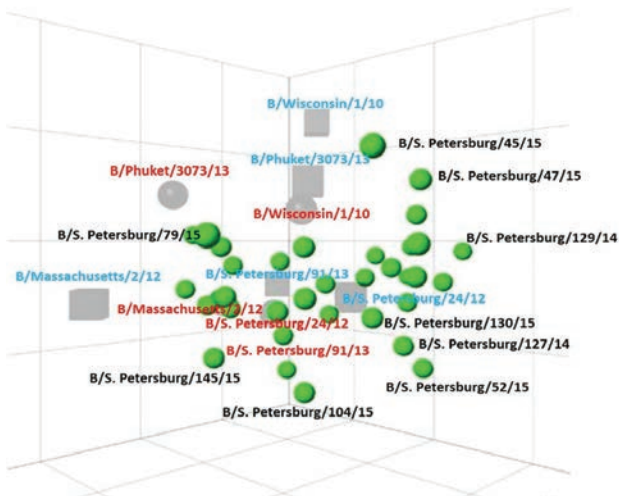


Рис. 6. Антигенная картография вирусов гриппа В Ямагатской разновидности, циркулировавших среди детей в г. Санкт-Петербурге в 2013–2015 гг. Обозначения те же, что и на рисунках 4, 5

В эпидемический сезон 2014–2015 гг. наблюдалась аналогичная ситуация — низкое взаимодействие изолятов с антисывороткой к штамму В/Массачусетс/2/12 ($1/4$ — $1/8$ гомологичного титра) и эффективное взаимодействие с антисывороткой к В/Висконсин/1/10 (1 — $1/2$ гомологичного титра).

С антисыворотками к штаммам В/Санкт-Петербург/42/12 и В/Санкт-Петербург/91/13

вирусы эпидемических сезонов 2013–2014 гг. и 2014–2015 гг. реагировали до 1 — $1/2$ гомологичного титра (см. рис. 6).

Нами отмечено возвращение в циркуляцию вирусов гриппа типа В, подобных В/Висконсин/1/10. Новым эталонным представителем вирусов В/Висконсин/1/10 является штамм В/Пхукет/3073/13.

Эти результаты подтверждаются данными секвенирования и филогенетического анализа, который показал, что вирусы 2013–2015 гг. выделения, так же, как вирусы сезона 2011–2012 гг., принадлежат к генетической группе 3 (В/Висконсин/1/10-подобные), а возбудители предыдущего сезона 2012–2013 гг. — к генетической группе 2 (Массачусетс/02/12-подобные) [5, 6].

Неполное соответствие вакцинного компонента и циркулирующих штаммов, вполне вероятно, привело к повышению заболеваемости вирусами гриппа типа В в 2014–2015 гг.

Таким образом, для своевременного правильного выбора штаммов, входящих в состав сезонных противогриппозных вакцин, по-прежнему актуальной остается задача как можно более широкого охвата населения эпидемиологическими исследованиями, выделения вирусов в разные периоды эпидемического сезона и в разных географических регионах, их антигенный и генетический анализ современными методами.

Выводы

1. В эпидемические сезоны 2013–2015 гг. в Санкт-Петербурге среди детей была выявлена совместная циркуляция вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), В Ямагатской линии.

2. Антигенный анализ вирусов А(Н1N1)pdm09, циркулировавших среди детей, выявил их антигенную однородность и полное соответствие вакцинному штамму А/Калифорния/07/09. Зафиксирован антигенный дрейф вирусов А(Н3N2), выявлены 2 антигенные группы: вирусы, подобные А/Санкт-Петербург/80/14 (генетическая подгруппа 3С.2а), и вирусы, подобные А/Швейцария/9715293/13 (подгруппа 3С.3а). Антигенный анализ вирусов гриппа В уат показал их однородность, они были подобны эталонному вирусу В/Пхукет/3073/13.

3. Вирусы гриппа А(Н3N2), выделенные от детей в сезоне 2013–2014 гг., были подобны вакцинному штамму. В то же время изоляты сезона 2014–2015 гг. не соответствовали вакцинному штамму, поскольку среди детей, в основном, выявлены штаммы, подобные эволюционной ветви А/Санкт-Петербург/80/14, а в вакцину по рекомендации ВОЗ был включен штамм А/Техас/50/12.

4. Вирусы гриппа типа В также антигенно не полностью соответствовали вакцинному компоненту, поскольку данные вирусы были подобны

штамму В/Пхукет/3073/13, а в состав вакцины входил штамм В/Массачусетс/2/12, принадлежащий к другой генетической подгруппе.

Литература

1. Маринич, И.Г. Организация и практическая реализация системы эпидемиологического надзора за гриппом и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в России / И.Г. Маринич, В.А. Кондратьев, Д.Ф. Житенев // Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. — СПб., 2003. — С. 147 — 156
2. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: Методические рекомендации / А.А. Соминина [и др.]. — СПб., 2006. — 24 с.
3. WHO Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. — London: WHO, 2011. — 139 p.
4. Smith JD, Lapedes AS, Jong JC et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004; 305:371-376.
5. Эпидемия гриппа в России, сезон 2014—2015. Годовой отчет национальных центров по гриппу ВОЗ в России / О.И. Киселев [и др.]. — СПб., 2015. — 62 с.
6. World Health Organization Influenza Centre. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2015/16. 23-25 February 2015. [Internet, cited 2015 April 30]. Available from:

7. <http://www.crick.ac.uk/media/221813/nimr-report-feb2015-web.pdf>.

References

1. Marinich IG, Kondrat'ev VA, Zhitenev DF. Organizatsia i prakticheskaya realizatsia sistemy epidemiologicheskogo nadzora za grippom i ostrymi respiratornymi zabolovaniyami ORZ) v Rossii V: Gripp i drugiji respiratornye infektsii: Epidemiologiya, Prophylaktika, Diagnostika i Terapiya. SPb: 2003, 147-156 (in Russian).
2. Sominina AA, Burtseva EA, Lobova TG i dr. Vydelenie virusov grippa v kletochnykh kul'turakh i kurinykh embryonakh i ikh identifikatsiya. Metodicheskyye rekomendatsii. St.-Petersburg.: 2006, 24 p.
3. WHO Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. London, WHO: 2011, 139 p.
4. Smith JD, Lapedes AS, Jong JC et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science*. 2004; 305:371-376.
5. Epidemya grippa v Rossii, sezon 2014-2015. Godovoj otchet natsionalnykh stentrov po grippu VOZ v Rossii [Kiselev OI, Sominina AA, Lvov DI i dr.]. St.-Petersburg.: 2015, 59 p.
6. World Health Organization Influenza Centre. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccine for the Northern Hemisphere 2015/16. 23-25 February 2015. [Internet, cited 2015, April 30]. Available from:
7. <http://www.crick.ac.uk/media/221813/nimr-report-feb2015-web.pdf>.

Авторский коллектив:

Петрова Полина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-23, e-mail: polina.petrova@influenza.spb.ru

Коновалова Надежда Игоревна — ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; e-mail: nadejda.konovalova@influenza.spb.ru

Даниленко Дарья Михайловна — старший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, к.б.н.; e-mail: daria.baibus@gmail.com

Лобова Тамара Геннадьевна — ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; e-mail: lobova@influenza.spb.ru

Еропкин Михаил Юрьевич — заведующий лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа, д.б.н.; тел.: 8(812)499-15-22; +7-906-269-54-79, e-mail: mikhael.eropkin@influenza.spb.ru

Желтухина Алена Игоревна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа

Васильева Анастасия Дмитриевна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа

Корнилова Екатерина Георгиевна — младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости Научно-исследовательского института гриппа

Афанасьева Вероника Сергеевна — младший научный сотрудник клинического отдела респираторных вирусных инфекций у детей Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-09