https://doi.org/10.17116/molgen20234104121

Сравнительный анализ вирусов гриппа, выделенных от первых и тяжелых случаев, в эпидемических сезонах до и во время пандемии COVID-19 в России (2019—2023 гг.)

© Н.Д. БОЛДЫРЕВ, А.С. ПАНОВА, Н.П. КОЛОСОВА, А.В. ДАНИЛЕНКО, С.В. СВЯТЧЕНКО, Г.С. ОНХОНОВА, В.Ю. МАРЧЕНКО, А.Б. РЫЖИКОВ

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора), р.п. Кольцово, Новосибирская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Вирус гриппа является одним из наиболее опасных возбудителей респираторных заболеваний, и его изучение важно для эпидемиологического контроля, особенно в случае социркуляции с SARS-CoV-2.

Цель исследования. Сравнительный анализ вирусов гриппа, выделенных от первых и тяжелых случаев, в эпидемических сезонах до и во время пандемии COVID-19 в России.

Материал и методы. В основе статьи лежат результаты мониторинга циркуляции вирусов сезонного гриппа, полученные в 2019—2023 гг. Пробы от первых и тяжелых случаев заболевания гриппом были изучены методами ПЦР в реальном времени и полногеномного секвенирования. Была проведена антигенная характеризация изолированных вирусов, исследована их чувствительность к противовирусным препаратам.

Результаты. Сезон гриппа в 2019—2020 гг. в России стал последним эпидемическим сезоном перед пандемией COVID-19 с преимущественной социркуляцией вирусов гриппа B и гриппа A/H1N1pdm09. После начала пандемии в сезоне 2020—2021 гг. вирус гриппа в России практически отсутствовал и выявлялся спорадически. Циркуляция вируса возобновилась в сезоне 2021—2022 гг. с доминированием A/H3N2 (клада 3C.2a1b.2a2) и продолжилась в сезоне 2022—2023 гг. с доминированием A/H1N1pdm09 (клада 6B.1A.5a.2a) и распространением вирусов гриппа B/Victoria (клада V1A.3a.2), антигенно отличавшихся от вирусов, циркулировавших до пандемии COVID-19. Генетический анализ мутаций D222G/N в гемагглютинине вирусов A/H1N1pdm09, ассоциированных с повышенной тяжестью заболевания, выявил примерно эквивалентный отбор мутаций D222G и D222N в сезоне 2019—2020 гг. и повышенную встречаемость варианта D222N в сезоне 2022—2023 гг.

Заключение. Социркуляция с SARS-CoV-2, возвращение циркуляции гриппа к эпидемическому уровню, возникновение новых антигенных вариантов и факторов патогенности подчеркивают необходимость мониторинга и изучения вирусов гриппа для эпидемиологического анализа и прогноза, а также для разработки и применения эффективных мер по защите населения.

Ключевые слова: *грипп, мониторинг, COVID-19, A/H1N1pdm09, A/H3N2, B/Victoria, полиморфизм D222N/G.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Болдырев Н.Д. — https://orcid.org/0000-0001-8854-0287; e-mail: boldyrev_nd@vector.nsc.ru
Панова А.С. — https://orcid.org/0000-0003-0556-0552; e-mail: panova_as@vector.nsc.ru
Колосова Н.П. — https://orcid.org/0000-0001-8865-8592; e-mail: kolosova_np@vector.nsc.ru
Даниленко А.В. — https://orcid.org/0000-0003-3214-2794; e-mail: danilenko_av@vector.nsc.ru
Святченко С.В. — https://orcid.org/0000-0003-4573-5783; e-mail: svyatchenko_sv@vector.nsc.ru
Онхонова Г.С. — https://orcid.org/0000-0002-1547-1708; e-mail: onhonova_gs@vector.nsc.ru
Марченко В.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-1339-6732; e-mail: marchenko_vyu@vector.nsc.ru
Рыжиков А.Б. — https://orcid.org/0000-0002-7009-0748; e-mail: ryzhik@vector.nsc.ru
Автор, ответственный за переписку: Панова А.С. — e-mail: panova_as@vector.nsc.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Болдырев Н.Д., Панова А.С., Колосова Н.П., Даниленко А.В., Святченко С.В., Онхонова Г.С., Марченко В.Ю., Рыжиков А.Б. Сравнительный анализ вирусов гриппа, выделенных от первых и тяжелых случаев, в эпидемических сезонах до и во время пандемии COVID-19 в России (2019—2023 гг.). *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2023;41(4):21–30. https://doi.org/10.17116/molgen20234104121

Comparative analysis of influenza viruses isolated from first and severe cases in Russia in epidemiological seasons before and during COVID-19 pandemic (2019—2023)

© N.D. BOLDYREV, A.S. PANOVA, N.P. KOLOSOVA, A.V. DANILENKO, G.S. ONKHONOVA, S.V. SVYATCHENKO, V.Yu. MARCHENKO, A.B. RYZHIKOV

State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Koltsovo, Novosibirsk region, Russia

ABSTRACT

The influenza virus continues to be considered one of the most dangerous respiratory pathogens, and the study of the influenza virus is important for epidemiological control, especially in the case of co-circulation with SARS-CoV-2.

Objective. Comparative analysis of influenza viruses isolated from first and severe cases in epidemic seasons before and during the COVID-19 pandemic in Russia.

Material and methods. The article is based on the results of monitoring the circulation of seasonal influenza viruses obtained in 2019—2023. Samples from the first and severe cases of influenza were studied by PCR diagnostics and full-genome sequencing methods. Antigenic characterization of isolated viruses was performed, and their sensitivity to antiviral drugs was investigated.
Results. The 2019—2020 influenza season in Russia was the last epidemic season before the COVID-19 pandemic with predominant co-circulation of influenza B and influenza A/H1N1pdm09 viruses. After the start of the pandemic, in the 2020—2021 season the influenza virus was virtually absent from circulation in Russia. Virus circulation resumed in the 2021—2022 season with A/H3N2 dominance (clade 3C.2a1b.2a2) and continued in the 2022—2023 season with A/H1N1pdm09 dominance (clade 6B.1A.5a.2a) and the spread of influenza B/Victoria viruses (clade V1A.3a.2), antigenically distinct from the viruses circulating prior to the COVID-19 pandemic. Genetic analysis of D222G/N mutations in the hemagglutinin of A/H1N1pdm09 viruses associated with increased disease severity revealed approximately equivalent selection of D222G and D222N mutations in the 2019—2020 season and increased occurrence of the D222N variant in the 2022—2023 season.
Conclusion. The co-circulation with SARS-CoV-2, the return of influenza circulation to epidemic levels, and the emergence of new antigenic variants and pathogenicity factors emphasize the need to monitor and study influenza viruses for epidemiological analysis and prognosis, as well as for the development and application of effective measures to protect the population.

Keywords: *influenza, monitoring, COVID-19, A/H1N1pdm09, A/H3N2, B/Victoria, D222N/G polymorphism.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Boldyrev N.D. — https://orcid.org/0000-0001-8854-0287; e-mail: boldyrev_nd@vector.nsc.ru
Panova A.S. — https://orcid.org/0000-0003-0556-0552; e-mail: panova_as@vector.nsc.ru
Kolosova N.P. — https://orcid.org/0000-0001-8865-8592; e-mail: kolosova_np@vector.nsc.ru
Danilenko A.V. — https://orcid.org/0000-0003-3214-2794; e-mail: danilenko_av@vector.nsc.ru
Svyatchenko S.V. — https://orcid.org/0000-0003-4573-5783; e-mail: svyatchenko_sv@vector.nsc.ru
Onkhonova G.S. — https://orcid.org/0000-0002-1547-1708; e-mail: onhonova_gs@vector.nsc.ru
Marchenko V.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-1339-6732; e-mail: marchenko_vyu@vector.nsc.ru
Ryzhikov A.B. — https://orcid.org/0000-0002-7009-0748; e-mail: ryzhik@vector.nsc.ru
Corresponding author: Panova A.S. — e-mail: panova_as@vector.nsc.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Boldyrev ND, Panova AS, Kolosova NP, Danilenko AV, Svyatchenko SV, Onkhonova GS, Marchenko VYu, Ryzhikov AB. Comparative analysis of influenza viruses isolated from first and severe cases in Russia in epidemiological seasons before and during COVID-19 pandemic (2019—2023). *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology)*. 2023;41(4):21–30. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/molgen20234104121

Введение

Грипп — высококонтагиозное заболевание, вызываемое вирусом гриппа, которое может привести к тяжелым осложнениям, таким как пневмония, а в некоторых случаях к летальному исходу, особенно в группах населения повышенного риска. Сезонные вирусы гриппа типа А и В вызывают ежегодные вспышки заболевания, а иногда и пандемии. Вирус гриппа обладает высокой генетической изменчивостью, что приводит к появлению мутантов с новыми антигенными свойствами.

С началом пандемии COVID-19 в марте 2020 г. в мире резко снизилась циркуляция всех сезонных респираторных вирусов, за исключением риновирусов. В 2020—2021 гг. активность гриппа была значительно ниже межсезонных норм с очень низким уровнем выявления вирусов гриппа А и/или В. По-видимому, из-за более низкого репродуктивного числа (R0) вируса гриппа по сравнению с SARS-CoV-2 и явления вирусной интерференции строгие противоэпидемические меры оказывали гораздо более существенное влияние на снижение циркуляции вирусов гриппа [1].

В связи с этим возникла сложная ситуация с принятием решений о составе сезонной вакцины, поскольку намного меньшее количество штаммов вирусов гриппа было генетически охарактеризовано в мире, а в период 2020—2021 гг. наблюдалось возникновение и распространение новых антигенных групп вирусов гриппа A/H3N2 и гриппа B [2, 3].

Вирус гриппа и SARS-CoV-2 схожи по своей способности поражать дыхательные пути человека. Были зарегистрированы случаи коинфекции, приводящей к значительной заболеваемости и смертности [4].

Непредсказуемость течения эпидемического сезона по гриппу, возникшая вследствие пандемии COVID-19, постоянная угроза пандемии гриппа, быстрая диверсификация и эволюция вируса гриппа, а также опасность его социркуляции с SARS-CoV-2 требуют тщательного мониторинга вируса гриппа.

В связи с этим получение информации о генетической изменчивости и других свойствах циркулирующих вирусов гриппа крайне важно для эпидемиологического анализа и прогноза.

Цель исследования — сравнительный анализ вирусов гриппа, выделенных от первых и тяжелых случаев, в эпидемических сезонах до и во время пандемии COVID-19 в России.

Материал и методы

В настоящей работе проведен сравнительный анализ результатов мониторинга циркуляции вирусов сезонного гриппа, полученных в 2019—2023 гг.

Исследование клинического материала (мазков из носоглотки) и аутопсийных материалов одобрено этическим комитетом IRB 00001360 ФБУН «ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (ГНЦ ВБ «Вектор»). Пробы были собраны в территориальных лечебных учреждениях после получения письменного информированного согласия от пациентов или их близких родственников в соответствии с законодательством Российской Федерации.

ПЦР-диагностика исходного материала на наличие РНК вируса гриппа проводилась в лабораториях территориальных центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора [5]. Затем проводилось подтверждающее тестирование в ГНЦ ВБ «Вектор» методом ПЦР в режиме реального времени.

Полногеномное секвенирование выявленных вирусов гриппа проводили на базе ГНЦ ВБ «Вектор» на платформе Illumina MiSeq.

Вирусы сезонного гриппа были выделены в культуре клеток MDCK из мазков из носоглотки или фрагментов органов (трахеи, бронхов или легких). Антигенную характеризацию изолированных вирусов сезонного гриппа проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) с эритроцитами индейки [6] с использованием референсных вакцинных вирусов и антисывороток хорьков, любезно предоставленных Всемирным центром по гриппу, сотрудничающим центром ВОЗ по справочным данным и исследованиям гриппа, Институтом Фрэнсиса Крика (Лондон).

Чувствительность изолированных вирусов сезонного гриппа к ингибиторам нейраминидазы, осельтамивиру и занамивиру проверяли с использованием флуоресцентного анализа ингибирования нейраминидазы с субстратом 2'-(4-метилумбеллиферил)-альфа-D-N-ацетилнейраминовой кислоты (MUNANA) [7].

Результаты

Последний перед пандемией COVID-19 эпидемический сезон гриппа 2019—2020 гг. в России характеризовался такой же относительно умеренной интенсивностью циркуляции, как и предшествующий. После начала пандемии в сезоне 2020—2021 гг. вирус гриппа практически отсутствовал в циркуляции в России. Циркуляция вируса гриппа возобновилась в сезоне 2021—2022 гг. и продолжилась в сезоне 2022—2023 гг.

Сезон 2019—2020 гг.

Сезон гриппа в 2019—2020 гг. в России характеризовался заболеваемостью гриппом, сходной с эпидемическим сезоном 2018—2019 гг., и низкой общей смертностью [8]. В эпидемическом сезоне 2019—2020 гг. в России наблюдалась социркуляция вирусов гриппа A/H1N1pdm09 и гриппа B при значительно меньшей доле вируса гриппа A/H3N2 [9].

В ГНЦ ВБ «Вектор» были исследованы клинические образцы вируса гриппа от 553 случаев заболевания в эпидсезоне 2019—2020 гг., в том числе пробы от 62 летальных случав. Наличие вируса гриппа было подтверждено для 434 образцов, в том числе для 56 проб от летальных случаев.

Среди подтвержденных образцов 39% пришлось на вирусы гриппа A/H1N1pdm09 (171 образец, из них 45 летальных), 8% — на вирусы гриппа A/H3N2 (33 образца, из них 3 летальных) и 53% — на вирусы гриппа B (230 проб, из них 8 летальных). Из 56 подтвержденных летальных случаев 80,35% были определены как вирусы гриппа A/H1N1pdm09, 5,35% — вирусы гриппа A/H3N2 и 14,3% — вирусы гриппа B.

Было выделено и исследовано 105 изолятов вирусов гриппа: 44 изолята вируса гриппа A/H1N1pdm09, 10 изолятов вируса гриппа A/H3N2 и 51 изолят вируса гриппа B. С использованием метода секвенирования нового поколения (Illumina MiSeq) было проведено секвенирование первичного материала и изолятов от 138 случаев гриппа.

Следует отметить, что в эпидемическом сезоне 2019—2020 гг. из 73 образцов, полученных от случаев гриппа среди привитых (17 — A/H1N1pdm09; 3 — A/H3N2; 53 — B), не было ни одного случая с летальным исходом. Эти данные указывают на эффективность вакцинации для защиты населения от заболевания гриппом и возникающих на его фоне осложнений, особенно это касается гриппа субтипа A/H1N1pdm09.

Вирусы гриппа A/H1N1pdm09

В ГНЦ ВБ «Вектор» с использованием полногеномного секвенирования было проанализировано 54 вируса гриппа A/H1N1pdm09, включая 16 вирусов от летальных случаев. Дополнительно таргетным секвенированием были проанализированы образцы от 12 летальных случаев.

Филогенетический анализ 48 вирусов гриппа A/H1N1pdm09, для которых была получена полная последовательность генов гемагглютинина (HA), показал, что все изученные вирусы принадлежат к кладе 6B.1, как и вакцинный штамм 2019—2020 гг. A/Brisbane/02/2018. Тем не менее вакцинный штамм 2019—2020 гг. был в субкладе 6B.1A1, тогда как исследованные нами вирусы относились к субкладе 6B.1A5. В эту же субкладу (1A5) входил вакцинный штамм эпидемического сезона 2020—2021 гг. A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09. 15% исследованных нами вирусов имели ряд дополнительных мутаций в HA, включая N156K, и были классифицированы в субкладу 6B.1A.5a.2. Всего в России в эпидемическом сезоне 2019—2020 гг. среди всех вирусов H1pdm09 было выявлено 12,4% таких штаммов (GISAID EpiFlu).

Исследованные нами вирусы без мутации N156K были антигенно близки вакцинным штаммам A/Bris-

bane/02/2018 и A/Michigan/45/2015. Вирусы с заменой N156K значительно отличались по антигенным свойствам от штамма A/Michigan/45/2015.

В рекомендациях ВОЗ по составу вакцины для Южного полушария на 2021 г. было отмечено, что среди вирусов субтипа A/H1N1pdm09, циркулировавших с декабря 2019 г., значительно увеличилась доля вирусов, содержащих мутацию 156K в HA [10]. Данные вирусы продемонстрировали быстрое появление в циркуляции (особенно в США и Океании); глобальное распространение; значительный антигенный дрейф относительно основных клад, циркулировавших в мире с 2009 г.; снижение ингибирования поствакцинальной сыворотки человека и снижение эффективности вакцины на основе вирусов, не содержащих мутацию 156K. Основываясь на собранных эпидемиологических и вирусологических данных, ВОЗ было принято решение о замене A/H1N1pdm09-компонента в составе вакцины для Южного полушария на 2021 г. штаммами, имеющими в гемагглютинине аминокислотную замену 156K (A/Victoria/2570/2019 для вакцин на основе куриных эмбрионов и A/Wisconsin/588/2019 для культуральных вакцин). Впоследствии данные штаммы были одобрены ВОЗ и для Северного полушария на 2021—2022 гг. [10, 11].

Мутации D222G/N в гене HA A/H1N1pdm09

Известно, что мутации D222G и D222N в рецептор-связывающем домене HA вируса A/H1N1pdm09 ассоциированы с тяжелым течением заболевания или летальным исходом. Эти мутации повышают тропизм вируса к клеткам нижних отделов дыхательного тракта человека, что увеличивает вероятность развития вирусной пневмонии.

В эпидемическом сезоне 2019—2020 гг. было проведено углубленное исследование полиморфизма 222D/G/N вирусов A/H1N1pdm09 с применением таргетного NGS-анализа. В 26% образцов от летальных случаев A/H1N1pdm09 выявлено наличие мутаций D222G/N. 15% из них содержали мутации D222G/N в мажорном варианте (доля вирусов с мутацией в образце >50%), 11% образцов содержали вирус с минорным вариантом мутации в пропорции более 1% (1—28%). Следует отметить, что во всех исследованных случаях был поставлен диагноз пневмонии, 56% случаев относились к группам риска (по критериям ВОЗ).

Впервые в России было показано присутствие мутации D222G в мажорном варианте в мазках от выздоровевших пациентов, которые с высокой вероятностью заразились вирусом гриппа A/H1N1pdm09 от людей с летальным исходом заболевания. Ранее в России эти мутации в мажорном варианте обнаруживались только в летальных случаях [8, 12].

Оценка содержания полиморфизма 222D/G/N в вирусах A/H1N1pdm09 в разных отделах дыхательной системы показала увеличение доли мутаций D222G/N в нижних отделах дыхательных путей по сравнению с верхними отделами.

Было выявлено одновременное присутствие двух мутаций — D222G и D222N во всех случаях мажорного присутствия одной из мутаций. В предыдущих исследованиях было показано, что смесь 222D/G/N в разных комбинациях часто встречалась в тяжелых и летальных случаях [8, 12—14]. Социркуляция полиморфных вариантов в популяции квазивидов вируса может привести к быстрой адаптации. Это, вероятно, может повышать тяжесть течения болезни [15]. Популяции квазивидов, состоящие из вирусов дикого типа и вирусов с мутациями D222G/N, могут быть более трансмиссивными, чем популяции со 100% содержанием мутаций D222G/N, поскольку смешанный вирус сможет использовать разные рецепторы для поражения как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

Вирусы гриппа A/H3N2

Был проведен филогенетический анализ вируса гриппа A/H3N2 от 15 случаев заболевания. Все исследованные вирусы гриппа A/H3N2 принадлежали кладе 3C.2A1b и антигенно отличались от вакцинного штамма для 2019—2020 гг. A/Kansas/14/2017 (клада 3C.3a).

При этом молекулярно-генетический анализ показал близкое генетическое сходство выявленных вирусов гриппа A/H3N2 с вакцинным штаммом A/Hong Kong/2671/2019 (субклада 3C.2a1b), рекомендованным ВОЗ для эпидсезона 2020—2021 гг. Сравнение геномов вирусов гриппа A/H3N2 с вакцинным штаммом A/Hong Kong/2671/2019 выявило несколько аминокислотных замен в антигенных сайтах HA, которые могут быть ассоциированы с антигенным дрейфом и изменением антигенных свойств.

Среди исследованных образцов A/H3N2 был выявлен вирус (A/Amur/1V/2020) с укороченным на 7 аминокислот концом белка NS1, который в результате данной делеции утратил PDZ-связывающий домен. Известно, что PDZ-связывающий домен играет существенную роль в патогенезе, а его отсутствие, соответственно, приводит к снижению патогенных свойств вируса.

Вирусы гриппа B

Был проведен анализ вирусов гриппа B от 69 случаев заболевания. Было показано, что все выявленные вирусы принадлежат генетической линии B/Victoria. Вирусов B/Yamagata обнаружено не было.

Согласно результатам филогенетического и молекулярно-генетического анализа, все исследованные вирусы B/Victoria относились к кладе V1A.3 в отличие от вакцинного штамма 2019—2020 гг. B/Colorado/06/2017 из клады V1A.1. Более близкое генетическое сходство у большинства штаммов наблюдалось с вакцинным штаммом 2020—2021 гг. B/Washington/02/2019.

Было выявлено три вируса с рядом дополнительных замен в НА по сравнению с B/Washington/02/2019, включая N150K, которые были отнесены к субкладам V1A.3a и V1A.3a.1.

Большая часть исследованных в РТГА вирусов отличалась от вакцинного штамма B/Colorado/06/2017, но была сходна с референс-штаммом B/Novosibirsk/04/2019 из клады V1A.3.

Лекарственная устойчивость

В эпидемическом сезоне не было выявлено вирусов с лекарственной устойчивостью к осельтамивиру, занамивиру и балоксавиру марбоксилу.

Сезон 2020—2021 гг.

В сезоне 2020—2021 гг. на фоне пандемии COVID-19 наблюдалась беспрецедентно низкая спорадическая циркуляция гриппа. Эпидемический порог не был достигнут ни в одной стране, а выявление сезонного гриппа было ниже, чем до пандемии [16].

Сезон 2021—2022 гг.

Циркуляция гриппа в России возобновилась в сезоне 2021—2022 гг. с широким распространением вирусов A/H3N2 новой антигенной группы и спорадическим выявлением вирусов гриппа B и A/H1N1pdm09.

В ГНЦ ВБ «Вектор» были исследованы клинические образцы от 854 случаев заболевания гриппом A и B. Из подтвержденных случаев 97,8% были определены как вирусы гриппа A/H3N2, 1,9% — вирусы гриппа B и 0,3% — вирусы гриппа A/H1N1pdm09.

Большинство (72%) зарегистрированных заболеваний приходилось на детей в возрасте до 17 лет. Также высокий процент заболеваемости гриппом (20%) был выявлен среди детей до 5 лет. Высокая детская заболеваемость гриппом, наблюдаемая в сезоне 2021—2022 гг., может быть отчасти связана с ограничением формирования иммунитета в условиях крайне низкой циркуляции гриппа с мая 2020 г. до начала сезона 2021—2022 гг.

Было подтверждено 12 летальных случаев, среди которых 11 случаев гриппа A/H3N2 и один случай коинфекции гриппа B и SARS-CoV-2 [17].

Было проведено секвенирование первичного материала и изолятов от 99 случаев заболевания гриппом: 90 случаев — A/H3N2, 2 случая — A/H1N1pdm09, 7 случаев — грипп B. Всего было получено 78 полных геномов вируса гриппа.

Вирусы гриппа A/H3N2

Большинство (72%) случаев заболевания гриппом A/H3N2 относились к детской возрастной категории до 17 лет.

Филогенетический и молекулярно-генетический анализ вирусов гриппа A/H3N2 показал, что в отличие от вакцинного штамма 2021—2022 гг. A/Cambodia/E0826360/2020 из субклады 3C.2a1b.2a1 все 90 исследованных вирусов относились к новой субкладе 3C.2a1b.2a2 (референсный штамм — A/Bangladesh/10006/2020). Мутации в НА, характерные для данной группы, включают замены Y159N, T160I (приводящие к потере сайта гликозилирования) и замены L164Q, G186D и D190N.

Большинство исследованных в ГНЦ ВБ «Вектор» вирусов A/H3N2 (89%) имели дополнительные мутации в НА: 53G, 156S и группу мутаций I25V, R201K, S219Y, характерных для вирусов, циркулирующих в России [18]. Все протестированные нами в РТГА вирусы были антигенно сходны с вакцинным штаммом A/Darwin/9/2021, рекомендованным для сезона 2022—2023 гг. в Северном полушарии [19, 20], в то время как 75% исследованных нами штаммов отличались антигенно от штамма A/Cambodia/E0826360/2020.

Среди 11 проанализированных случаев гриппа A/H3N2 с летальным исходом в 7 случаях были обнаружены мутации I25V, R201K, S219Y, характерные для циркулирующих в России штаммов A/H3N2. Дополнительных мутаций, которые могут быть связаны с повышенной патогенностью, у вирусов от случаев с летальным исходом обнаружено не было. Среди 11 летальных случаев не было привитых, а 7 из 11 случаев относились к группе риска по возрастному фактору.

Широкое распространение вирусов A/H3N2 группы 2a2 (Бангладеш) в мире и доминирование в России в 2021—2022 гг. в условиях социркуляции с SARS-CoV-2 и на фоне мер по контролю пандемии COVID-19 может быть связано с хорошей приспособляемостью вируса, в частности с наличием мутаций в НА, которые потенциально могут влиять на антигенные свойства, рецепторное связывание, трансмиссивность этих вирусов. С помощью метода компьютерного моделирования нами было показано, что мутации в НА, имеющиеся в вирусах A/H3N2, циркулировавших в 2021—2022 гг., могут приводить к увеличению сродства НА к α2,6-связанным сиаловым рецепторам вируса гриппа. Требуются дальнейшие экспериментальные исследования для проверки полученных данных моделирования.

Вирусы гриппа A/H1N1pdm09

В сезоне 2021—2022 гг. вирусы гриппа A/H1N1pdm09 в России выявлялись спорадически. На базе ГНЦ ВБ «Вектор» было проведено секвенирование только для двух вирусов гриппа A/H1N1pdm09. Филогенетический анализ показал, что они принадлежат кладе 6B.1A.5a с характерными заменами в N129D, T185I и N260D. При этом один из вирусов, A/Moscow/154-161V/2021, относился к субкладе 5a1 с характерными заменами в НА D187A и Q189E, а другой вирус, A/Khmao/182-14V/2021, относился к субкла-

де 5a2 с характерными заменами в HA K130N, N156K и L161I. В вирусе A/Khmao/182-14V/2021 были выявлены дополнительные мутации A186T, Q189E, E224A, R259K и K308R, отличающие его от вакцинного штамма A/Victoria/2570/2019. Филогенетический анализ показал, что A/Khmao/182-14V/2021 принадлежит к новой группе A/H1N1pdm09 с A/Sydney/5/2021 в качестве вакцинного штамма [20].

Вирусы гриппа B

Все исследованные вирусы гриппа B принадлежали субкладе 1A.3a2 генетической линии B/Victoria (с характерными заменами A127T, P144L и K203R). К этой же субкладе относился вакцинный штамм для Южного полушария 2022 г. B/Austria/1359417/2021. Было показано антигенное отличие циркулирующих в России штаммов гриппа B от вакцинного штамма для Северного полушария для сезона 2021—2022 гг. B/Washington/02/2019. В одном летальном случае выявлена коинфекция вируса гриппа B/Volgograd/202-a104V/2021 и SARS-CoV-2. В геноме вируса B/Volgograd/202-a104V/2021 не было обнаружено мутаций, связанных с повышенной патогенностью.

Вирусов генетической линии B/Yamagata обнаружено не было.

Лекарственная устойчивость

Все проанализированные нами в России в сезоне 2021—2022 гг. штаммы вирусов гриппа A и B являлись чувствительными к действию лекарственных антинейраминидазных препаратов и балоксавира марбоксила.

Сезон 2022—2023 гг.

В сезоне 2022—2023 гг. в ГНЦ ВБ «Вектор» были получены и исследованы клинические образцы от 780 случаев заболевания гриппом A и B. Был выявлен генетический материал 563 вирусов гриппа A/H1N1-pdm09 (72,2%), 22 вирусов гриппа A/H3N2 (2,8%), 195 вирусов гриппа B (25,0%). Всего секвенировано 224 генома вирусов гриппа (из них 163 — A/H1N1pdm09; 5 — A/H3N2; 56 — B). В ходе проведенного нами исследования не было выявлено случаев гриппа с летальным исходом среди привитых.

Интересно, что после начала пандемии COVID-19 первым в широкую циркуляцию вышел A/H3N2 в эпидемическом сезоне 2021—2022 гг., затем A/H1N-1pdm09 в эпидемическом сезоне 2022—2023 и в конце того же сезона — вирус гриппа B.

Вирусы гриппа A/H1N1pdm09

После возобновления циркуляции вирусов A/H1N1pdm09 в сезоне 2022—2023 гг. доминировала новая антигенная группа — 6B.1A.5a.2, в которой были выявлены две подгруппы: 6B.1A.5a.2a и 6B.1A.5a.2a.1. В России доминировала подгруппа 6B.1A.5a.2a. В Северном полушарии обе подгруппы были представлены примерно в равных пропорциях. При этом в целом в Северном полушарии доминировал вирус гриппа A/H3N2, тогда как в России преобладал A/H1N1pdm09.

Филогенетический анализ 160 вирусов A/H1N1-pdm09 показал, что 159 вирусов принадлежали субкладе 5a.2a, один вирус принадлежал субкладе 5a.2a.1. Антигенная характеризация в РТГА с хорьковыми сыворотками вирусов A/H1N1pdm09, выделенных в сезоне 2022—2023 гг., показала, что подавляющее большинство изолятов клады 5a.2a и изолят клады 5a.2a.1 были антигенно сходны с вакцинными штаммами 2022—2023 гг. A/Victoria/2570/2019 и A/Wisconsin/588/2019 из клады 5a.2, что указывает на то, что аминокислотные замены, накопленные в циркулирующих в настоящее время субкладах, не приводят к заметным изменениям антигенных свойств по сравнению с генетической группой 5a.2. Тем не менее, по данным ВОЗ, наблюдалось некоторое снижение перекрестной реактивности сывороток крови людей, вакцинированных антигеном 5a.2, при постановке РТГА с вирусами, циркулировавшими в мире в 2022—2023 гг. [20].

Следует отметить, что вирусы гриппа A/H1N1-pdm09 сезона 2022—2023 гг. генетически и антигенно отличались от вирусов, циркулировавших до пандемии COVID-19, включая вакцинный штамм 2020—2021 гг. клады 5a.1.

Мутации D222G/N в гене HA A/H1N1pdm09

В эпидемическом сезоне 2022—2023 гг. 163 вируса A/H1N1pdm09 были исследованы на наличие полиморфизма D222G/N. В 28 случаях заболевания A/H1N1pdm09 были обнаружены аминокислотные замены D222G/N в положении 222 HA в мажорном варианте. В 26 случаях была выявлена замена D222N, в двух случаях — замена D222G. В 13 образцах NGS-анализ выявил наличие мутаций D222G/N в минорном варианте с частотой от 1% до 31,5%. Совместное выявление мутаций D222G и D222N (5% и более обеих мутаций) наблюдалось в 9 образцах из 41 с полиморфизмом, что соответствует 22%.

Вирусы гриппа A/H3N2

В сезоне 2022—2023 гг. вирусы A/H3N2 в России выявлялись спорадически, несмотря на их доминирование в 2021—2022 гг. В этом сезоне в мире произошла значительная диверсификация клады 2 вируса A/H3N2 на генетические субклады с разной степенью антигенного сходства между собой. Наиболее распространенные в мире субклады были выявлены и в России, в том числе в наших исследованиях: суб-

клады 2b, 2a.1b и 2a.3a.1. В этих субкладах была выявлена мутация в позиции I140K/M, которая может давать вирусу антигенное преимущество.

За эпидемический сезон 2022—2023 гг. нами выделен только один вирус гриппа A/H3N2, который принадлежал генетической кладе 2b и хорошо распознавался антисывороткой, полученной против размноженного в развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) вакцинного штамма 2022—2023 гг. A/Darwin/09/2021 из клады 2a.

Вирусы гриппа B

После двухгодичного периода крайне низкой циркуляции с конца января 2023 г. значительно увеличилось выявление вируса гриппа B, который постепенно вышел в широкую циркуляцию. Все исследованные в ГНЦ ВБ «Вектор» вирусы гриппа B относились к новой антигенной кладе V1A.3a.2 линии B/Victoria и имели три характерные аминокислотные замены: A127T, P144L и K203R. Исследованные вирусы гриппа B сезона 2022—2023 гг. генетически и антигенно отличались от штаммов, циркулировавших до пандемии COVID-19, но были сходны с вакцинным штаммом для Северного полушария 2022—2023 B/Austria/1359417/2021 и не имели мутаций в HA, ассоциированных с повышенной вирулентностью. Однако часть вирусов содержали мутации возможного антигенного дрейфа и увеличения связывания с α2,6-рецепторами человека. Охарактеризованные вирусы гриппа B были представлены двумя генетическими подгруппами: одна из них имела характерные аминокислотные замены HA E128K, A154E, S208P, а другая — D197E и в ряде случаев R80G и E184K.

Были проанализированы данные 24 случаев заболевания гриппом B/Victoria с летальным исходом. По имеющимся данным, 42% случаев гриппа B с летальным исходом относились к детской возрастной группе (17 лет и младше).

Вирусов гриппа B/Yamagata в сезоне 2022—2023 гг. выявлено не было.

Лекарственная устойчивость

В эпидемическом сезоне нами был выявлен один вирус A/H1N1pdm09, имевший в HA замену R152K и характеризовавшийся сниженной чувствительностью к осельтамивиру. Остальные вирусы характеризовались нормальной чувствительностью к ингибиторам нейраминидазы и балоксавиру марбоксилу.

Обсуждение

Влияние пандемии COVID-19 на циркуляцию вирусов гриппа

Пандемия COVID-19, связанные с ней противоэпидемические меры, совместная циркуляция и вирусная интерференция гриппа и SARS-CoV-2 могли повлиять на сроки эпидемических сезонов и эволюцию вирусов гриппа. После значительного снижения циркуляции вирусов гриппа в 2020—2021 гг. наблюдался умеренно интенсивный эпидемический сезон в 2021—2022 гг. с доминированием A/H3N2. Сезон 2022—2023 гг. характеризовался существенно более высокой интенсивностью и доминированием A/H1N1pdm09 в России.

Беспрецедентно низкий уровень заболеваемости вирусами гриппа в сезоне 2020—2021 гг. и глобальное возобновление их широкой циркуляции в сезоне 2021—2022 гг. ставит вопрос о причинах такой динамики. До пандемии COVID-19 причины сезонности гриппа были не вполне ясны, и предполагалось, что на динамику циркуляции вирусов гриппа влияют такие факторы, как температура, влажность, способ передачи, глобальные транспортные потоки и эпидемиологические факторы [21]. Возобновление циркуляции вирусов гриппа могло стать возможным благодаря нескольким факторам, таким как ослабление мер борьбы с пандемией COVID-19 в 2021 г., появление популяционного иммунитета к SARS-CoV-2, что могло уменьшить интерференцию между SARS-CoV-2 и вирусами гриппа, появление более адаптированного штамма A/H3N2 и, как следствие, его глобальное доминирование, снижение иммунитета к вирусам гриппа в связи с очень низким уровнем их циркуляции в сезоне 2020—2021 гг.

Если посмотреть, как менялись вакцинные штаммы против гриппа за последние 6 лет, можно отметить, что наиболее часто менялся вакцинный штамм гриппа A/H3N2, реже — A/H1N1pdm09 и гриппа B/Victoria. Необходимость изменения вакцинного штамма говорит об антигенной изменчивости вируса. Высокая антигенная изменчивость вирусов A/H3N2 коррелирует с более высокой скоростью накопления мутаций по сравнению с другими вирусами гриппа. Согласно литературным данным, самым изменчивым является вирус A/H3N2, далее следует A/H1N1, затем — B/Victoria [22]. Возможно, такая изменчивость привела к более быстрой адаптации вирусов A/H3N2 к социркуляции с SARS-CoV-2. Также возможно, что все вышедшие в широкую циркуляцию вирусы гриппа являются более адаптированными по сравнению с допандемическими вирусами гриппа.

Тяжелые и летальные случаи

В сезоне 2022—2023 гг. большая часть летальных случаев была вызвана вирусами гриппа A/H1N1pdm09, меньшая часть — вирусами гриппа B. По нашим наблюдениям, эпидемические сезоны, в которых доминирует вирус A/H1N1pdm09, отличаются повышенной тяжестью. При анализе не-

скольких сезонов замечено, что сезон 2015—2016 гг. и сезон 2022—2023 гг., в которых доминировал A/H1N1pdm09, были схожи по уровню заболеваемости. Однако случаев с летальным исходом в сезоне 2022—2023 гг. было в 2,5 раза меньше. Эта разница может быть связана с информированием населения о мерах по борьбе с SARS-CoV-2, которые также эффективны и против гриппа: соблюдение социальной дистанции и личной гигиены, карантинные меры, специальные меры медпомощи для тяжелобольных пациентов с пневмонией, применение противовирусных препаратов и т.д. Наблюдаемая нами динамика может быть индикатором эффективности принимаемых мер по защите населения от гриппа. Продолжение разработки и эффективное доведение до населения рекомендаций, направленных на предупреждение заболевания сезонным гриппом, будет способствовать дальнейшему улучшению защиты населения от вируса гриппа, что особенно важно для людей, входящих в группу риска, и также особенно актуально для путешествующих по России и за пределами страны.

Мутации D222G/N в A/H1N1pdm09

Поскольку, по нашим наблюдениям, эпидемические сезоны, в которых доминирует вирус A/H1N1pdm09, отличаются повышенной тяжестью, важно определять факторы патогенности вирусов. Так, с тяжелым течением болезни и летальностью ассоциированы мутации D222G/N в гемагглютинине вирусов A/H1N1pdm09 [23].

Согласно результатам анализа встречаемости мутаций D222G/N в трех эпидемических сезонах широкой циркуляции вируса A/H1N1pdm09, в период 2018—2023 гг. был отмечен переход от преимущественного накопления мутации D222G (2018—2019 гг.) к преимущественному накоплению мутации D222N (2022—2023 гг.) и изменение генетического окружения позиции 222 в рецептор-связывающем сайте. Отбор мутации в нижних дыхательных путях человека, возможно, связан с аминокислотными заменами в рецептор-связывающем сайте.

Данные мутации не выявляются в широкой циркуляции. В большинстве случаев мутации D222G/N появляются в результате селекции из полиморфных вирусов гриппа в нижних отделах дыхательного тракта, причем на этапе инфицирования мутации могут отсутствовать или не являться доминирующими.

Способность вируса A/H1N1pdm09 к быстрому накоплению данных мутаций может являться важным фактором патогенности. Эти свойства вируса необходимо учитывать в обеспечении защиты групп риска от заболевания и особенно от пневмонии.

Поскольку мутации D222G/N не меняют антигенные свойства вируса [23], вакцинация будет оставаться эффективной мерой по предотвращению заболеваний гриппом, в том числе вызванных вирусами с данными мутациями.

Выводы

1. Сезон 2019—2020 гг. характеризовался умеренной интенсивностью циркуляции вирусов гриппа, сравнимой с предшествующим эпидемическим сезоном. На фоне пандемии COVID-19 в сезоне 2020—2021 гг. наблюдалось отсутствие значимой циркуляции вирусов гриппа. Циркуляция вирусов гриппа возобновилась в сезоне 2021—2022 гг. и продолжилась в сезоне 2022—2023 гг. на фоне совместной циркуляции с SARS-CoV-2.
2. В сезоне 2019—2020 большинство изученных штаммов A/H1N1pdm09 принадлежали кладе 6B.1A5a, однако было отмечено появление в циркуляции антигенно отличающихся от вакцинного вируса штаммов A/H1N1pdm09 с мутацией 156K в гене гемагглютинина (генетическая группа 6B.1A5A.2). В сезоне 2021—2022 гг. вирус гриппа A/H1N1pdm09 выявлялся спорадически. В эпидемическом сезоне 2022—2023 гг. в России в циркуляции доминировали вирусы A/H1N1pdm09, генетически и антигенно отличающиеся от вирусов A/H1N1pdm09 из клады 6B.1A5a, циркулировавших до пандемии COVID-19. После возобновления циркуляции вирусов A/H1N1pdm09 доминировала новая антигенная группа — 6B.1A.5a.2, в которой были выявлены две подгруппы: 6B.1A.5a.2a и 6B.1A.5a.2a.1. В России доминировала подгруппа 6B.1A.5a.2a. Во всех сезонах со значимой циркуляцией вируса гриппа A/H1N1pdm09 выявлено присутствие мутаций D222G/N в гене HA вируса A/H1N1pdm09 в значительном количестве образцов от случаев с летальным исходом. Эти мутации могут быть фактором повышенной патогенности вирусов A/H1N1pdm09.
3. В сезоне 2019—2020 гг. все исследуемые вирусы гриппа A/H3N2 принадлежали кладе 3C.2A1b, к которой относился вакцинный штамм 2020—2021 гг. A/Hong Kong/2671/2019. Возобновление циркуляции вируса гриппа A/H3N2 после пандемии COVID-19 произошло в сезоне 2021—2022 гг. и сопровождалось распространением вирусов новой антигенной группы, сходной с вакцинным штаммом A/Darwin/9/2021. В сезоне 2022—2023 гг. в мире произошла значительная диверсификация клады 2 вируса A/H3N2 на генетические субклады, из которых наиболее распространенными в России и мире являются субклады 2b, 2a.1b и 2a.3a.1. В этих субкладах были выявлены мутации, способные давать вирусу антигенное преимущество.
4. До пандемии COVID-19 в сезоне 2019—2020 гг. в России преимущественно циркулировали виру-

сы гриппа B/Victoria клады V1A.3. В сезоне 2021—2022 гг. вирусы гриппа B/Victoria выявлялись спорадически. Циркуляция гриппа B/Victoria в России возобновилась в сезоне 2022—2023 гг. с широким распространением новой антигенной клады V1A.3a.2. Вирусы гриппа B/Yamagata во всех исследованных сезонах выявлены не были.

5. В 2019—2023 гг. нами был выявлен лишь один вирус A/H1N1pdm09 со сниженной чувствительностью к осельтамивиру. Все остальные вирусы были чувствительны к ингибиторам нейраминидазы и балоксавиру марбоксилу.
6. Социркуляция с SARS-CoV-2 и циркуляция в условиях применения противоэпидемических мер может приводить к возникновению более адаптированных вариантов вирусов гриппа, которые необходимо отслеживать и изучать для эпидемиологического анализа и прогноза, а также для разработки и применения эффективных мер по защите населения от гриппа.
7. Данные, полученные как до, так и во время пандемии COVID-19, свидетельствуют об эффективности вакцинации для защиты от заболевания гриппом и возникающих на его фоне осложнений.

Благодарности. Авторы выражают особую благодарность сотрудникам центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора за помощь в сборе и анализе образцов вирусов гриппа.

Финансирование работы. Исследование выполнено в рамках государственного задания ФБУН «ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Соблюдение этических стандартов. Исследование клинического материала (мазков из носоглотки) и аутопсийных материалов одобрено этическим комитетом IRB 00001360 Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН «ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, Storgaard M, Al Khalili S, Simonsen L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(9): e238-e244. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30484-9
2. WHO. *Recommended Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2022 Southern Hemisphere Influenza Season.* https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-southern-hemisphere-influenza-season
3. WHO. *Recommended Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2022—2023 Northern hemisphere Influenza Season.* https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-foruse-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season
4. Stowe J, Tessier E, Zhao H, Guy R, Muller-Pebody B, Zambon M, et al. Interactions between SARS-CoV-2 and influenza, and the impact of coinfection on disease severity: A test-negative design. *Int J Epidemiol.* 2021;50(4):1124-1133. https://doi.org/10.1093/ije/dyab081
5. Центры гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации. https://rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_fguz.php
6. WHO. *Global Influenza Programme. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza*. WHO; 2011. https://www.who.int/publications/i/item/manual-for-the-laboratory-diagnosis-and-virological-surveillance-of-influenza
7. Leang S-K, Hurt AC. Fluorescence-Based Neuraminidase Inhibition Assay to Assess the Susceptibility of Influenza Viruses to The Neuraminidase Inhibitor Class of Antivirals. *J Vis Exp.* 2017;122:e55570. https://doi.org/10.3791/55570
8. Kolosova NP, Ilyicheva TN, Danilenko AV, Svyatchenko SV, Goncharova NI, Bulanovich JA, Torzhkova PY, Durymanov AG, Gudymo AS, Shvalov AN, Susloparov IM, Tregubchak TV, Gavrilova EV, Maksyutov RA, Ryzhikov AB. Severe cases of seasonal influenza and detection of seasonal A(H1N2) in Russia in 2018—2019. *Arch Virol.* 2020;165(9): 2045-2051. https://doi.org/10.1007/s00705-020-04699-z
9. Global Influenza Programme. FluNet. https://www.who.int/tools/flunet
10. WHO. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021 southern hemisphere influenza season, September, 2020.* https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2021_-southern-hemisphere-influenza-season
11. WHO. *Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2021—2022 northern hemisphere influenza season.* https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2021-2022-northern-hemisphere-influenza-season
12. Kolosova NP, Ilyicheva TN, Danilenko AV, Bulanovich JA, Svyatchenko SV, Durymanov AG, Goncharova NI, Gudymo AS, Shvalov AN, Susloparov IM, Marchenko VY, Tregubchak TV, Gavrilova EV, Maksyutov RA, Ryzhikov AB. Severe cases of seasonal influenza in Russia in 2017—2018. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220401. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220401
13. Wedde M, Wählisch S, Wolff T, Schweiger B. Predominance of HA-222D/G polymorphism in influenza A(H1N1)pdm09 viruses associated with fatal and severe outcomes recently circulating in Germany. *PLoS One.* 2013;8(2):e57059. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057059
14. Piralla A, Rovida F, Girello A, Premoli M, Mojoli F, Belliato M, et al. Frequency of respiratory virus infections and next-generation analysis of influenza A/H1N1pdm09 dynamics in the lower respiratory tract of patients admitted to the ICU. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178926. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178926
15. Selleri M, Piralla A, Rozera G, Giombini E, Bartolini B, Abbate I, et al. Detection of haemagglutinin D222 polymorphisms in influenza A(H1N1) pdm09-infected patients by ultra-deep pyrosequencing. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(7):668-673. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03984.x
16. Adlhoch C, Mook P, Lamb F, Ferland L, Melidou A, Amato-Gauci AJ, Pebody R; European Influenza Surveillance Network. Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(11):2100221. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100221
17. Kolosova NP, Ilyicheva TN, Unguryan VV, Danilenko AV, Svyatchenko SV, Onhonova GS, Goncharova NI, Kosenko MN, Gudymo AS, Marchenko VY, Shvalov AN, Susloparov IM, Tregubchak TV, Gavrilova EV, Maksyutov RA, Ryzhikov AB. Re-Emergence of Circulation of Seasonal Influenza during COVID-19 Pandemic in Russia and Receptor Specificity of New and

Dominant Clade 3C.2a1b.2a.2 A(H3N2) Viruses in 2021—2022. *Pathogens*. 2022;11(11):1388.
https://doi.org/10.3390/pathogens11111388

18. Колосова Н.П., Ильичева Т.Н., Святченко С.В., Даниленко А.В., Онхонова Г.С., Иванова К.И., Суслопаров И.М., Рыжиков А.Б. Первые и тяжелые случаи гриппа в 2020-2022 гг. и популяционный иммунитет накануне эпидемического сезона. *Медицинская иммунология*. 2022;24(6):1219-1226.
Kolosova NP, Ilyicheva TN, Svyatchenko SV, Danilenko AV, Onkhonova GS, Ivanova KI, Susloparov IM, Ryzhikov AB. Initial and severe cases of influenza in 2020-2022 and population immunity prior to epidemic season. *Medical Immunology*. 2022;24(6):1219-1226. (In Russ.).
https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAS-2513

19. WHO. *Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2023 Southern Hemisphere Influenza Season*.
https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/09/19/default-calendar/who-e-consultation-on-the-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-southern-hemisphere-influenza-season

20. WHO. *Recommended Composition of Influenza Virus Vaccines for Use in the 2023 Southern Hemisphere Influenza Season*.
https://www.who.int/news/item/23-09-2022-new-recommendations-for-the-composition-of-influenza-vaccines-in-2023-for-the-southern-hemisphere

21. Wille M, Holmes EC. The Ecology and Evolution of Influenza Viruses. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(7):a038489.
https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038489

22. Nobusawa E, Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. *J Virol*. 2006;80(7):3675-3678.
https://doi.org/10.1128/JVI.80.7.3675-3678.2006

23. Danilenko AV, Kolosova NP, Shvalov AN, Ilyicheva TN, Svyatchenko SV, Durymanov AG, Bulanovich JA, Goncharova NI, Susloparov IM, Marchenko VY, Tregubchak TV, Gavrilova EV, Maksyutov RA, Ryzhikov AB. Evaluation of HA-D222G/N polymorphism using targeted NGS analysis in A(H1N1)pdm09 influenza virus in Russia in 2018—2019. *PLoS One*. 2020;16(4):e0251019.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251019

Поступила 28.10.2023
Received 28.10.2023
Принята к печати 13.11.2023
Accepted 13.11.2023