

# ЭТИОЛОГИЯ ГРИППОПОДОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НАСЕЛЕНИЯ НОВОСИБИРСКА ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЕЗОНА 2018–2019 гг.

О.Г. Курская<sup>1</sup>, А.В. Аношина<sup>2</sup>, Н.В. Леонова<sup>2</sup>, О.А. Симкина<sup>3</sup>, Т.В. Комиссарова<sup>3</sup>,  
Е.Ю. Есикова<sup>4</sup>, Л.Л. Позднякова<sup>4</sup>, И.А. Соболев<sup>1</sup>, Е.А. Прокопьева<sup>1</sup>,  
Т.А. Мурашкина<sup>1</sup>, Е.А. Казачкова<sup>1</sup>, А.Ю. Алексеев<sup>1</sup>, Д.М. Даниленко<sup>5</sup>,  
А.Б. Комиссаров<sup>5</sup>, К.А. Столяров<sup>5</sup>, А.В. Фадеев<sup>5</sup>, А.А. Соминина<sup>5</sup>,  
А.М. Шестопапов<sup>1</sup>, К.А. Шаршов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 6, г. Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 3, г. Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> ГБУЗ НО Городская инфекционная клиническая больница № 1, г. Новосибирск, Россия

<sup>5</sup> ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции, приводя к значительному числу тяжелых случаев заболевания, требующих госпитализации пациентов, остаются глобальной проблемой здравоохранения. В рамках исследований «Глобальной сети по госпитальному надзору за гриппом» (Global Influenza Hospital Surveillance Network, GIHSN) мы оценили вклад вируса гриппа и других респираторных вирусов в развитие тяжелых форм гриппоподобных заболеваний, регистрируемых в условиях инфекционных стационаров г. Новосибирска в 2018–2019 гг. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью коммерческих тест-систем нами было проанализировано 484 назофарингеальных мазка от пациентов, госпитализированных с симптомами острых респираторных вирусных заболеваний. Вирусная этиология заболеваний была подтверждена у 69,8% обследованных пациентов. Вирусы гриппа выявлены в 47,1% случаев, при этом наблюдалась совместная циркуляция вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2) у 20,7 и 26% пациентов соответственно, в то время как вирус гриппа В выявлен только в одном образце. Все проанализированные штаммы вируса гриппа А, выделенные в ходе исследования, антигенно были подобны вакцинным штаммам. Генетически штаммы, циркулировавшие в г. Новосибирске, были родственны вариантам вируса гриппа А, распространенным в России и в мире. Все случаи заболевания гриппом, требовавшие госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, отмечались у пациентов в возрасте от 0 до 14 лет и были вызваны вирусом А(H1N1)pdm09. Другие респираторные вирусы

## Адрес для переписки:

Курская Ольга Григорьевна  
630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2,  
ФГБНУ Федеральный исследовательский центр  
фундаментальной и трансляционной медицины.  
Тел.: 8 913 741-23-46 (моб.). E-mail: kurskaya\_og@mail.ru

## Contacts:

Olga G. Kurskaya  
630117, Russian Federation, Novosibirsk, Timakov str., 2,  
Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine.  
Phone: +7 913 741-23-46 (mobile). E-mail: kurskaya\_og@mail.ru

## Для цитирования:

Курская О.Г., Аношина А.В., Леонова Н.В., Симкина О.А.,  
Комиссарова Т.В., Есикова Е.Ю., Позднякова Л.Л., Соболев И.А.,  
Прокопьева Е.А., Мурашкина Т.А., Казачкова Е.А., Алексеев А.Ю.,  
Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Столяров К.А., Фадеев А.В.,  
Соминина А.А., Шестопапов А.М., Шаршов К.А. Этиология  
гриппоподобных заболеваний у населения Новосибирска во время  
эпидемического сезона 2018–2019 гг. // Инфекция и иммунитет. 2021.  
Т. 11, № 4. С. 723–736. doi: 10.15789/2220-7619-EOI-1439

## Citation:

Kurskaya O.G., Anoshina A.V., Leonova N.V., Simkina O.A., Komissarova T.V.,  
Esikova E.Yu., Pozdnyakova L.L., Sobolev I.A., Prokopyeva E.A.,  
Murashkina T.A., Kazachkova E.A., Alekseev A.Yu., Danilenko D.M.,  
Komissarov A.B., Stolyarov K.A., Fadeev A.V., Sominina A.A.,  
Shestopalov A.M., Sharshov K.A. Etiology of influenza-like illnesses in the  
population of Novosibirsk city in the 2018–2019 epidemic season // Russian  
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 4,  
pp. 723–736. doi: 10.15789/2220-7619-EOI-1439

Работы по выделению вируса гриппа в культуре клеток и антигенный анализ выполнены при поддержке гранта РФФ № 19-74-10055.

Influenza virus was isolated from cell culture followed by antigenic analysis supported by the Russian Science Foundation Grant No. 19-74-10055.

были выявлены у 36,4% детей и у 5,8% взрослых, причем у 8,3% детей наблюдалась вирусная коинфекция, в то время как у взрослых случаев коинфекции выявлено не было. Наиболее часто встречающимися вирусами у детей были метапневмовирус — 12,8%, риновирус — 9,3% и респираторно-синцитиальный вирус — 8,0%. У взрослых были выявлены метапневмовирус, аденовирус, вирус парагриппа и риновирус с уровнем детекции не более 2%. В ходе данного исследования нами не было обнаружено различий в частоте выявления вируса гриппа в связи с наличием фоновой патологии, беременности или привычки к курению. В то же время уровень выявления других респираторных вирусов у некурящих пациентов был достоверно ниже, чем у курящих и тех, кто курил ранее (26,15, 66,67 и 62,50% соответственно). Кроме того, уровень детекции респираторных вирусов у детей с хронической патологией был достоверно выше, чем у детей без фоновых состояний (55,3 и 38,7% соответственно). Таким образом, подобные исследования имеют важное значение для отслеживания и контроля инфекции.

**Ключевые слова:** эпидемиология, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, гриппоподобные заболевания, этиология ОРВИ, Глобальная сеть по госпитальному надзору за гриппом.

## ETIOLOGY OF INFLUENZA-LIKE ILLNESSES IN THE POPULATION OF NOVOSIBIRSK CITY IN THE 2018–2019 EPIDEMIC SEASON

Kurskaya O.G.<sup>a</sup>, Anoshina A.V.<sup>b</sup>, Leonova N.V.<sup>b</sup>, Simkina O.A.<sup>c</sup>, Komissarova T.V.<sup>c</sup>, Esikova E.Yu.<sup>d</sup>, Pozdnyakova L.L.<sup>d</sup>, Sobolev I.A.<sup>a</sup>, Prokopyeva E.A.<sup>a</sup>, Murashkina T.A.<sup>a</sup>, Kazachkova E.A.<sup>a</sup>, Alekseev A.Yu.<sup>a</sup>, Danilenko D.M.<sup>c</sup>, Komissarov A.B.<sup>c</sup>, Stolyarov K.A.<sup>c</sup>, Fadeev A.V.<sup>c</sup>, Somnina A.A.<sup>c</sup>, Shestopalov A.M.<sup>a</sup>, Sharshov K.A.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 6, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>d</sup> Novosibirsk Municipal Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>e</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** Influenza and other acute respiratory viral infections lead to a substantial incidence of severe cases and hospitalizations and so remain a global health problem. Within the frame of the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN), we assessed the contribution of influenza and other respiratory viruses to severe cases of influenza-like diseases in patients hospitalized to the Novosibirsk infectious hospitals in the years 2018–2019. We analyzed 484 nasopharyngeal swabs collected from patients admitted to the hospitals with acute respiratory infections (ARI) using real-time polymerase chain reaction commercial kits. We confirmed viral etiology of ARI in 69.8% cases. Influenza viruses were detected in 47.1% cases, wherein concomitant circulation of influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses was observed in 20.7% and 26% of patients, respectively, whereas influenza B virus was detected only in one sample. All analyzed influenza A viruses were antigenically similar to vaccine strains. Genetically, the Novosibirsk strains were closely related to influenza A viruses distributed in Russia and worldwide. Influenza A(H1N1)pdm09 virus was detected in all patients aged 0 to 14 years and required intensive care. Other respiratory viruses were detected in 36.4% of children and 5.8% of adults, and 8.3% of children had viral coinfection, whereas no cases of coinfection were detected in adults. The most common viruses in children were metapneumovirus — 12.8%, rhinovirus — 9.3% and respiratory syncytial virus — 8.0%. In adults, metapneumovirus, adenovirus, parainfluenza virus and rhinovirus were detected with a detection rate no exceeding 2%. In this study, we found no differences in the detection rate of the influenza virus due to concomitant chronic diseases, pregnancy, or smoking habits. At the same time, the detection rate of other respiratory viruses in non-smokers vs. smokers was significantly lower than in smokers and former smokers (26.15%, 66.67% and 62.50%, respectively). In addition, the level of detection of respiratory viruses in children with vs. without chronic pathology was significantly higher (55.3% and 38.7%, respectively). Thus, our and similar studies are important for monitoring and control of the infection.

**Key words:** epidemiology, acute respiratory infections, influenza, influenza-like illnesses, etiology of ARI, Global Influenza Hospital Surveillance Network.

## Введение

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции, приводя к большому числу госпитализаций, особенно среди детского населения, остаются важной проблемой здравоохранения во всем мире [11]. Тяжесть течения заболевания может варьировать от легкой,

ограниченной поражением верхних отделов респираторного тракта, до тяжелой патологии нижних отделов дыхательной системы, приводящей в некоторых случаях к летальным исходам. Кроме того, грипп может вызывать различные осложнения со стороны других органов и систем: сердечно-сосудистой, центральной нервной [3, 10]. Как правило, тяжелые случаи

заболевания и летальные исходы отмечаются у лиц из групп высокого риска, однако могут наблюдаться в значительной доле и у ранее здоровых субъектов [13]. Для более точной оценки вклада вируса гриппа в развитие тяжелых случаев заболевания необходимы проспективные исследования, проводимые среди госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденными диагнозами [14]. Система эпиднадзора за гриппом имеет важное значение для отслеживания и контроля инфекции, а также для оценки эффективности гриппозных вакцин [12]. «Глобальная сеть по госпитальному надзору за гриппом» (Global Influenza Hospital Surveillance Network, GIHSN) является международной системой, аккумулирующей достоверные эпидемиологические и медицинские данные о влиянии тяжелых форм гриппозной инфекции, требующих госпитализации пациентов, и воздействии гриппозных вакцин на здоровье населения. Данная сеть была создана в 2012 г. и в настоящее время насчитывает 18 стран-участниц, включая Россию [7].

Настоящая работа была выполнена в рамках GIHSN-исследования с целью выяснения значимости различных этиологических агентов в развитии тяжелых форм гриппоподобных заболеваний и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), регистрируемых в условиях стационаров г. Новосибирска в 2018–2019 гг.

## Материалы и методы

### Принципы и организация исследования

Исследование было организовано на базе трех инфекционных стационаров города Новосибирска и выполнялось в соответствии с основным протоколом исследования GIHSN. Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФИЦ ФГМ (протокол № 3 от 28.01.2019).

В исследование были включены госпитализированные пациенты всех возрастных групп, отвечающие критериям включения в соответствии с протоколом исследования GIHSN, а именно: госпитализированные не позднее 7 дней от начала заболевания и имеющие хотя бы один из системных симптомов гриппоподобного заболевания (лихорадка, головная боль, миалгия, недомогание) и один из респираторных симптомов (кашель, боль в горле, одышка).

### Взятие образцов

У всех пациентов, участвующих в исследовании, стерильными вискозными тампонами брали назофарингеальный мазок, а также фарингеальный мазок (у больных 14 лет и старше)

или назальный мазок (у детей младше 14 лет) и помещали в пробирку с транспортной средой.

### Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

Все полученные образцы использовали для выявления генетического материала вируса гриппа и других респираторных вирусов (респираторно-синцитиального вируса, риновирусов, метапневмовирусов, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, аденовирусов групп В, С и Е, бокавирусов) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL», «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

### Выделение вируса гриппа и антигенный анализ

Все образцы, в которых методом ПЦР была выявлена РНК вируса гриппа, использовались для выделения изолятов вируса гриппа в культуре клеток МДСК (коллекция культур клеток ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор») по стандартной методике, рекомендованной ВОЗ [15].

Антигенный анализ выделенных изолятов вируса гриппа проводили в реакции торможения гемагглютинации и реакции микронейтрализации с референс-сыворотками, любезно предоставленными ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, по методикам, рекомендованным ВОЗ [15].

### Определение нуклеотидных последовательностей

Определение нуклеотидных последовательностей вирусных геномов было выполнено в ФГБУ НИИ гриппа им. Смородинцева. Экстракция вирусной РНК была выполнена с использованием QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen) согласно рекомендациям производителя. Полногеномная амплификация была выполнена одношаговым методом с использованием SuperScript™ III One-Step RT-PCR System with Platinum™ Taq High Fidelity DNA Polymerase (Thermo Fisher Scientific, США) согласно протоколу, предложенному Zhou B. и соавт. [15]. Оценка эффективности амплификации была выполнена посредством электрофореза в агарозном геле. Определение нуклеотидных последовательностей вирусных геномов было выполнено с использованием системы секвенирования нового поколения Illumina MiSeq. Библиотеки для платформы MiSeq были подготовлены с помощью набора Nextera XT DNA Library Prep Kit (Illumina,

США). Количественная оценка библиотеки была выполнена с помощью набора NEBNext Library Quant Kit (NEB, Великобритания). Непосредственно для секвенирования был использован MiSeq v2 Reagent Kit (Illumina, США).

### Филогенетический анализ

Множественные выравнивания нуклеотидных последовательностей (определенных в рамках данной работы, а также представленных в базе данных GISAID) были выполнены посредством программного обеспечения MUSCLE. Построение филогенетических дендрограмм было выполнено в программе MEGA 5.0, с использованием метода максимального правдоподобия (maximum likelihood) и модели нуклеотидных замен GTR (general time reversible). Для оценки достоверности топологии филогенетических дендрограмм использовалась бутстреп-поддержка (500 репликаций).

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Достоверность различий между группами оценивали с использованием критерия хи-квадрат.

## Результаты

### Отбор пациентов в соответствии с критериями включения в исследование

В ходе исследования в период сезонной активности гриппа врачами трех инфекционных стационаров г. Новосибирска было отобрано 484 пациента, отвечающих критериям включе-

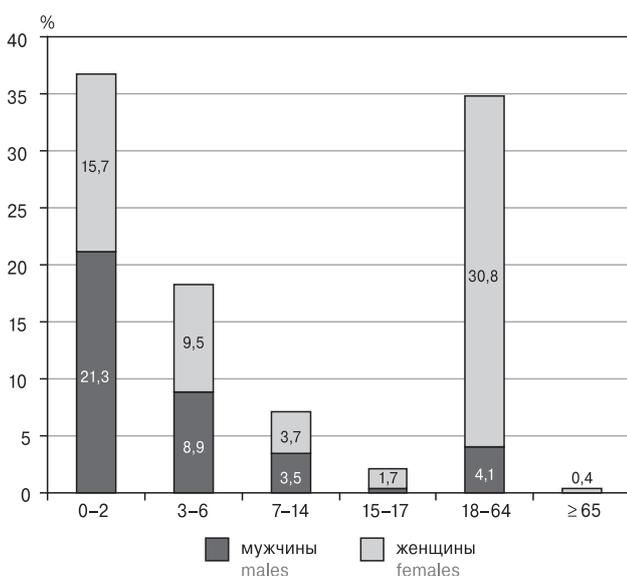
ния пациентов в исследование. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, после чего были взяты образцы клинического материала. Всего в исследование было включено 313/484 (64,7%) детей в возрасте 0–17 лет и 171/484 (35,3%) взрослых в возрасте 18–70 лет. При этом у детей 165/313 (52,7%) образцов было получено от мальчиков и 148/313 (47,3%) образцов получено от девочек; у взрослых 20/171 (11,7%) образцов было получено от мужчин и 151/171 (88,3%) образцов — от женщин. Среди детей, включенных в исследование, 57,2% (179/313) были в возрасте 0–2 лет. Наименьшее количество образцов было получено от детей 15–17 лет (10 образцов, что составило 3,2% (10/313) от всех образцов, полученных от детей) и от пожилых людей в возрасте старше 65 лет (2 образца, что составило 1,2% (2/171) от образцов, полученных от взрослых пациентов), что было связано с низким уровнем обращаемости пациентов данных возрастных групп в стационары. Половая и возрастная структура выборки представлена на рис. 1.

### Выявление генетического материала вируса гриппа и других респираторных вирусов методом ПЦР в режиме реального времени

Все полученные образцы были исследованы на наличие генетического материала вируса гриппа типа А и В, респираторно-синцитиального вируса, риновируса, метапневмовируса, вируса парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавируса, аденовируса групп В, С и Е, бокавируса с помощью коммерческих тест-систем. Хотя бы один из перечисленных вирусов был выявлен в 338 образцах из 484 (69,8%), 146 из 484 (30,2%) образцов были отрицательными.

Ведущим этиологическим агентом у госпитализированных пациентов в период с января по апрель 2019 г. являлся вирус гриппа, который определялся в 47,1% случаев (228/484), причем уровень детекции был достоверно выше у взрослых (60,8% [104/171]), чем у детей (39,6% [124/313]) —  $\chi^2 = 20,57$  для  $p < 0,001$ , в то время как другие респираторные вирусы были выявлены у 114/313 (36,4%) детей, что было достоверно чаще, чем у взрослых (10/171 [5,8%]) —  $\chi^2 = 54,25$  для  $p < 0,001$ . При этом у 26/313 (8,3%) детей наблюдалась вирусная коинфекция, из них у 14/313 (4,5%) регистрировали какой-либо респираторный вирус в сочетании с вирусом гриппа, в то время как у взрослых случаев коинфекции выявлено не было.

Инфицирование вирусом гриппа типа В было обнаружено только в одном из всех проанализированных случаев (0,4% из всех положительных на грипп проб). Среди вирусов гриппа типа А незначительно превалировал А(Н3N2),



**Рисунок 1. Возрастной и половой состав выборки пациентов, включенных в исследование**

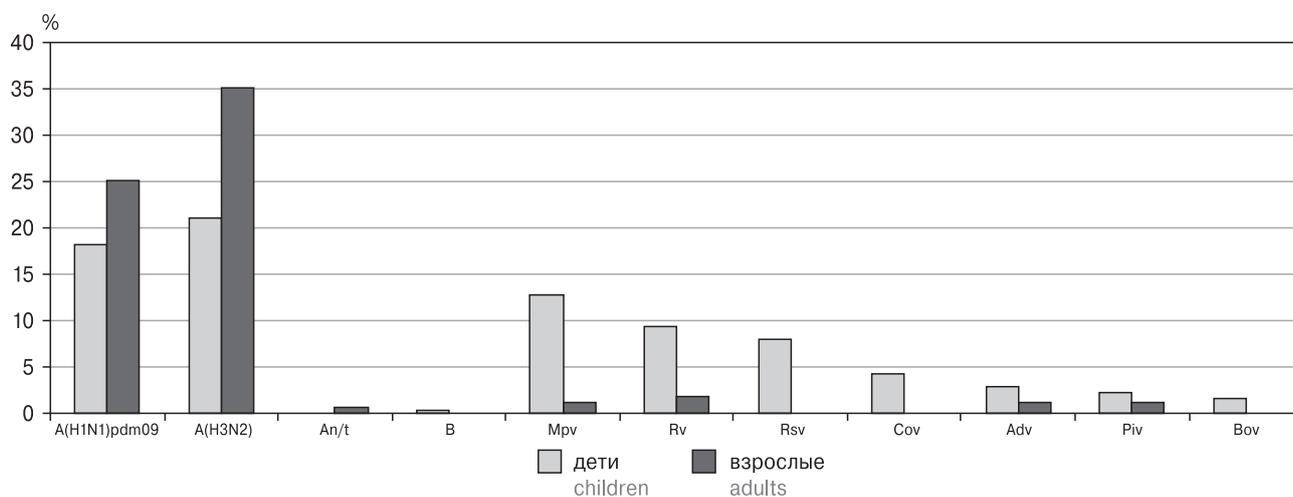
Figure 1. Age and sex structure of the patient cohort

который был выявлен в 55,3% (126/228) всех случаев. Вирус гриппа A(H1N1)pdm09 обнаружен в 43,9% (100/228) случаев. При этом вирус гриппа A(H3N2) достоверно чаще обнаруживался только у взрослых; у детей данные различия не достигали уровня достоверной значимости ни в одной возрастной группе (рис. 2).

Среди других респираторных вирусов у детей наиболее часто встречались метапневмовирус — 12,8% (40/313), риновирус — 9,3% (29/313) и респираторно-синцитиальный вирус — 8,0% (25/313). Остальные респираторные вирусы у детей обнаруживались менее чем в 5% случаев. У взрослых были выявлены только метапневмовирус, аденовирус, вирус парагриппа и риновирус с уровнем детекции не более 2% (рис. 2).

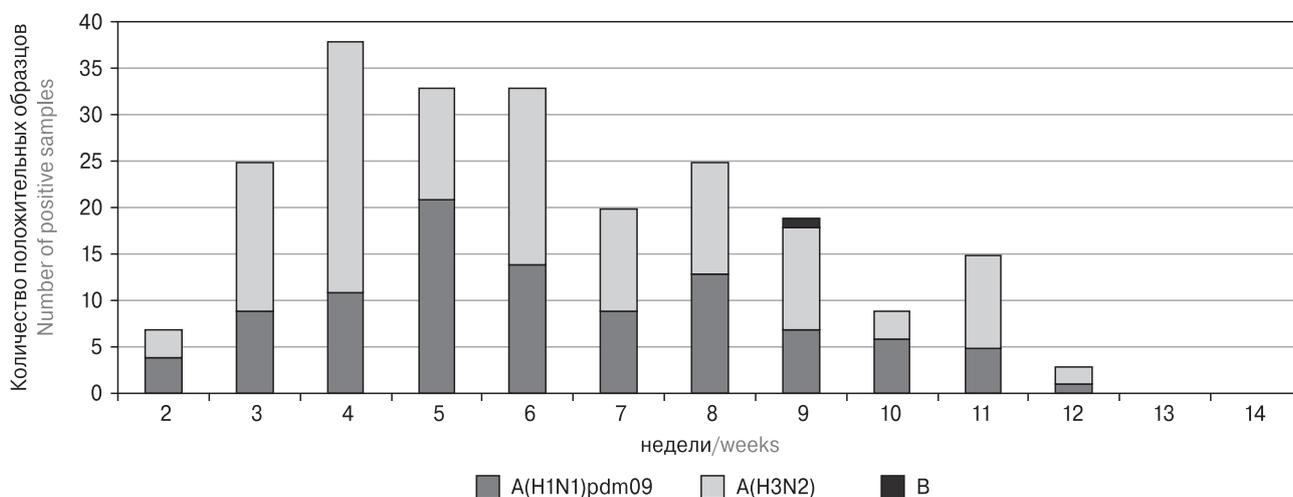
### Сезонная активность гриппа и ОРВИ в г. Новосибирске, 2018–2019 гг.

В настоящем исследовании вирус гриппа у пациентов, госпитализированных в инфекционные стационары г. Новосибирска, регистрировался со 2-й по 12-ю недели 2019 г. При этом вирусы гриппа субтипов A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) регистрировались в течение всего сезона. Вирус гриппа В был обнаружен только у одного пациента (9-я неделя 2019 г.). Пик активности гриппа пришелся на 4–6-ю неделю 2019 г., когда вирусы гриппа выявлялись у 59,4–80,5% обследованных пациентов. Частота выявления вируса гриппа A(H3N2) была выше по сравнению с A(H1N1)pdm09 в течение всего сезона, за исключением 5-й и 10-й недель, когда уровень детекции вируса



**Рисунок 2. Уровень детекции респираторных вирусов у пациентов в процентах от общего числа обследованных пациентов в каждой группе**

Figure 2. Detection rates of respiratory viruses in patients represented as a percentage of the total number of examined patients in each group



**Рисунок 3. Выявление различных субтипов вируса гриппа в течение сезона 2018–2019 гг.**

Figure 3. Identification of different subtypes of influenza virus in 2018–2019

A(H1N1)pdm09 составил 64 и 67% из всех вирусов гриппа соответственно. Сезонное распределение различных субтипов вируса гриппа представлено на рис. 3.

Среди других респираторных вирусов на протяжении всего периода наблюдения выявлялись метапневмовирус, риновирус и респираторно-синцитиальный вирус. При этом уровень выявления этих вирусов увеличился в период снижения активности вируса гриппа. Остальные вирусы (коронавирус, аденовирус, бокавирус, вирус парагриппа) детектировались менее регулярно в течение сезона.

### Возрастные и половые различия в уровне детекции вируса гриппа и других респираторных вирусов

При сравнении уровня детекции вирусов в разных возрастных группах было показано, что доля вируса гриппа увеличивалась с возрастом с наибольшей частотой встречаемости у взрослого населения (60,8%). Остальные респираторные вирусы достоверно чаще встречались у детей. При этом у детей уровень детекции респираторно-синцитиального вируса был выше в возрастной группе 0–2 года, чем у детей старше 3 лет (10,1 и 5,2% соответственно). Для других респираторных вирусов не было обнаружено значимых различий в разных возрастных группах детей.

В целом различий в частоте выявления респираторных вирусов у мужчин и женщин не было выявлено: вирусы гриппа и ОРВИ были обнаружены у 69,73% обследованных мужчин и у 69,90% женщин. Вирус гриппа детектировали у 43,24% мужчин и 49,5% женщин, что также не имело достоверной разницы ( $\chi^2 = 1,79$  для  $p < 0,05$ ). Вместе с тем уровень детекции других респираторных вирусов в целом был выше у мужчин (35,14%), чем у женщин (24,41%;  $\chi^2 = 6,44$  для  $p < 0,05$ ). Подобные различия наблюдались для метапневмовируса (обнаруживался у 11,89% мужчин и 6,69% женщин,  $\chi^2 = 3,9$  для  $p < 0,05$ ) и риновируса (у 9,73% мужчин и 4,68% женщин,  $\chi^2 = 4,72$  для  $p < 0,05$ ). Для других вирусов половых различий в частоте обнаружения выявлено не было.

При изучении половых различий в возрастных группах было обнаружено, что в группе 0–2 лет вирус гриппа достоверно чаще обнаруживался у мальчиков, чем у девочек (40,78 и 26,32% соответственно,  $\chi^2 = 4,04$  для  $p < 0,05$ ). В других возрастных группах достоверных различий выявлено не было, что в некоторых случаях могло быть связано с малой численностью групп.

Респираторно-синцитиальный вирус в возрастной группе 0–2 лет достоверно чаще обнаруживался у девочек, чем у мальчиков (18,42%

и 3,88% соответственно,  $\chi^2 = 10,22$  для  $p < 0,05$ ). Для остальных респираторных вирусов не было выявлено половых различий в частоте встречаемости в разных возрастных группах.

### Влияние вредных привычек и фоновых заболеваний на уровень детекции вирусов гриппа и других респираторных вирусов

Среди 338 пациентов, у которых методом ПЦР были выявлены вирусы гриппа и других ОРВИ, 314 пациентов никогда не курили, 8 пациентов курили ранее и 16 пациентов курят в настоящее время (для пациентов в возрасте младше 14 лет учитывалась привычка к курению какого-либо из родителей). При этом уровень выявления вируса гриппа у некурящих пациентов составил 47,47%, то есть в 1,4 раза больше, чем у курящих пациентов, что, однако, не имело достоверной разницы. В то же время уровень выявления других респираторных вирусов у некурящих пациентов был достоверно ниже (26,15%), чем у курящих (66,67%,  $\chi^2 = 16,36$  для  $p < 0,05$ ) и тех, кто ранее курил (62,50%,  $\chi^2 = 5,3$  для  $p < 0,05$ ).

Среди пациентов, включенных в исследование, сопутствующая хроническая патология наблюдалась у 47 (9,71% от общего числа обследованных) человек в следующих возрастных группах: 0–2 года — у 34 пациентов, 3–6 лет — у 9 пациентов, 7–14 лет — у 4 пациентов. У лиц старше 15 лет фоновые заболевания не выявлены. Из хронической патологии отмечали сердечно-сосудистые заболевания у 6 человек, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму и нервно-мышечное заболевание — по 1 пациенту, у 38 человек отмечали другие фоновые заболевания.

У 47 лиц с фоновой патологией вирус гриппа был выявлен в 40,4% случаев, что не имело достоверных различий с уровнем детекции вируса гриппа у лиц без хронических заболеваний (47,8%). Поскольку хроническая фоновая патология была отмечена только у детей в возрасте до 15 лет, мы сравнили аналогичные показатели в данной возрастной группе и также не выявили достоверных различий (уровень выявления вируса гриппа у детей 0–14 лет без фоновой патологии составил 39,1%). В то же время уровень детекции других респираторных вирусов у детей данного возраста с хронической патологией был достоверно выше, чем у детей без фоновых состояний (55,3 и 38,7% соответственно,  $\chi^2 = 4,54$  для  $p < 0,05$ ).

### Грипп у беременных женщин

Всего в исследование была включена 91 беременная женщина в возрасте от 17 до 45 лет. Вирусы гриппа и другие респираторные вирусы были выявлены у 67 (73,63%) пациенток:

у 26 (28,57%) беременных был выявлен вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, у 35 (38,46%) — А(Н3N2), а у 6 (6,6%) — другие респираторные вирусы. При этом не было выявлено достоверных различий в уровне детекции вируса гриппа у беременных женщин по сравнению с небеременными в соответствующих возрастных группах (67,03 и 53,03% соответственно).

### **Этиология заболеваний у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии**

Всего за время наблюдения госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовалась 18 пациентам в возрасте от 0 до 14 лет (3,7% от общего числа включенных в исследование), из них 10 (55,56%) человек относились к возрастной группе 0–2 лет. Ни одному пациенту старше 15 лет не потребовалась госпитализация в ОРИТ. У 88,89% пациентов, госпитализированных в ОРИТ, в качестве этиологического агента был выявлен какой-либо респираторный вирус, в том числе вирус гриппа. При этом у 16,67% пациентов ОРИТ выявили вирусную коинфекцию.

Вирус гриппа был выявлен у 8 (44,44%) пациентов ОРИТ, причем все эти случаи были вызваны вирусом А(Н1N1)pdm09. В 16,67% случаев были выявлены респираторно-синцитиальный вирус и метапневмовирус, в 11,11% — риновирус, в 5,56% — вирус парагриппа, аденовирус, коронавирус и бокавирус.

### **Выделение вируса гриппа в культуре клеток MDCK, антигенные свойства выделенных штаммов**

Все образцы, положительные в ПЦР на грипп, были использованы для выделения вируса гриппа в культуре клеток MDCK. Всего было выделено 58 изолятов вируса гриппа А(Н3N2), 81 изолят А(Н1N1)pdm09 и 1 изолят вируса гриппа В. Все выделенные изоляты были переданы в ФГБУ НИИ гриппа им. Смородинцева для дальнейших исследований и депонирования в музей вирусов гриппа и ОРЗ.

Для выделенных изолятов были оценены гемагглютинирующие свойства. Для этого была проведена реакция гемагглютинации с эритроцитами петуха, гуся, морской свинки и человека. Было показано, что вирус гриппа В агглютинировал все виды эритроцитов приблизительно в одинаковых титрах (1280–2560 ГАЕ/мл). Среди вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09 13,6% изолятов агглютинировали эритроциты петуха в низких титрах (160–320 ГАЕ/мл), в то же время все выделенные изоляты данного субтипа агглютинировали эритроциты гуся (320–1280 ГАЕ/мл), морской свинки (640–2560 ГАЕ/мл) и человека (640–2560 ГАЕ/мл). Ни один изолят вируса

гриппа А(Н3N2) не агглютинировал эритроциты петуха и гуся. Кроме того, большинство изолятов этого субтипа агглютинировали только эритроциты морской свинки в низких титрах 80–160 ГАЕ/мл.

Для 20 выделенных изолятов вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 и 10 изолятов А(Н3N2) было оценено антигенное сродство с вакцинными штаммами А/Мичиган/45/15 (Н1N1)pdm09 и А/Сингапур/INFIMH-16-0019/16 (Н3N2) соответственно, предоставленными ФГБУ НИИ гриппа им. Смородинцева. Было показано, что все проанализированные изоляты были близкородственны современному вакцинному штамму: титры сывороток отличались не более чем в 2 раза по сравнению с гомологичными титрами.

### **Генетический анализ вирусов гриппа, циркулировавших в г. Новосибирске в 2018–2019 гг.**

Генетический анализ был проведен с использованием двух подходов: филогенетического анализа (рис. 4–7) с использованием нуклеотидных последовательностей штаммов, выделенных на территории РФ, и нуклеотидных последовательностей референс-штаммов, для которых уже известны генетические клады и группы, а также сравнительного анализа аминокислотных замен на основе выявления ключевых замен, характерных для различных генетических кладов и групп. Всего было проанализировано 4 штамма А(Н1N1)pdm09 и 11 штаммов А(Н3N2), циркулировавших в г. Новосибирске в 2018–2019 гг.

По данным филогенетического анализа генов гемагглютинаина и нейраминидазы, а также по наличию ключевых аминокислотных замен (S84N, S162N, I216T, S74R, S164T и I295V в HA1 гемагглютинаина и G77R, V81A и N449D в нейраминидазе) все новосибирские штаммы А(Н1N1)pdm09 относились к субкладе 6В.1А клады 6В.1 (рис. 4, 5).

Согласно результатам филогенетического анализа по гену HA (рис. 6), новосибирские штаммы А(Н3N2) подразделялись на две филогенетические группы, входившие в субкладу 3С.2a1b клады 3С.2a1. Результаты филогенетического анализа подтверждались анализом ключевых аминокислотных замен в HA1 и HA2. Замены K92R, T135K, H311Q в HA1 характерны для H3 HA1 клады 3С.2a1, включающей в себя субклады 3С.2a1a и 3С.2a1b. Во всех рассмотренных штаммах из Новосибирска обнаружены замены K92R и H311Q, но в 3 штаммах из 11 выявлена обратная замена K135T. Замены E62G и R142G в HA1 определяли принадлежность всех 11 штаммов к субкладе 3С.2a1b. Замены T131K и K135T в HA1, а также V200I в HA2

трех штаммов с одной стороны и T128A в HA1 остальных восьми штаммов — с другой определяли разделение всего пула вирусов на две филогенетически различающиеся генетические подгруппы в пределах субклады 3С.2a1b.

Аналогичный результат получен для NA: все штаммы принадлежали субкладе 3С.2a1b (характерные замены K220N, V303I, N329S) и подразделялись на две филогенетические подгруппы.

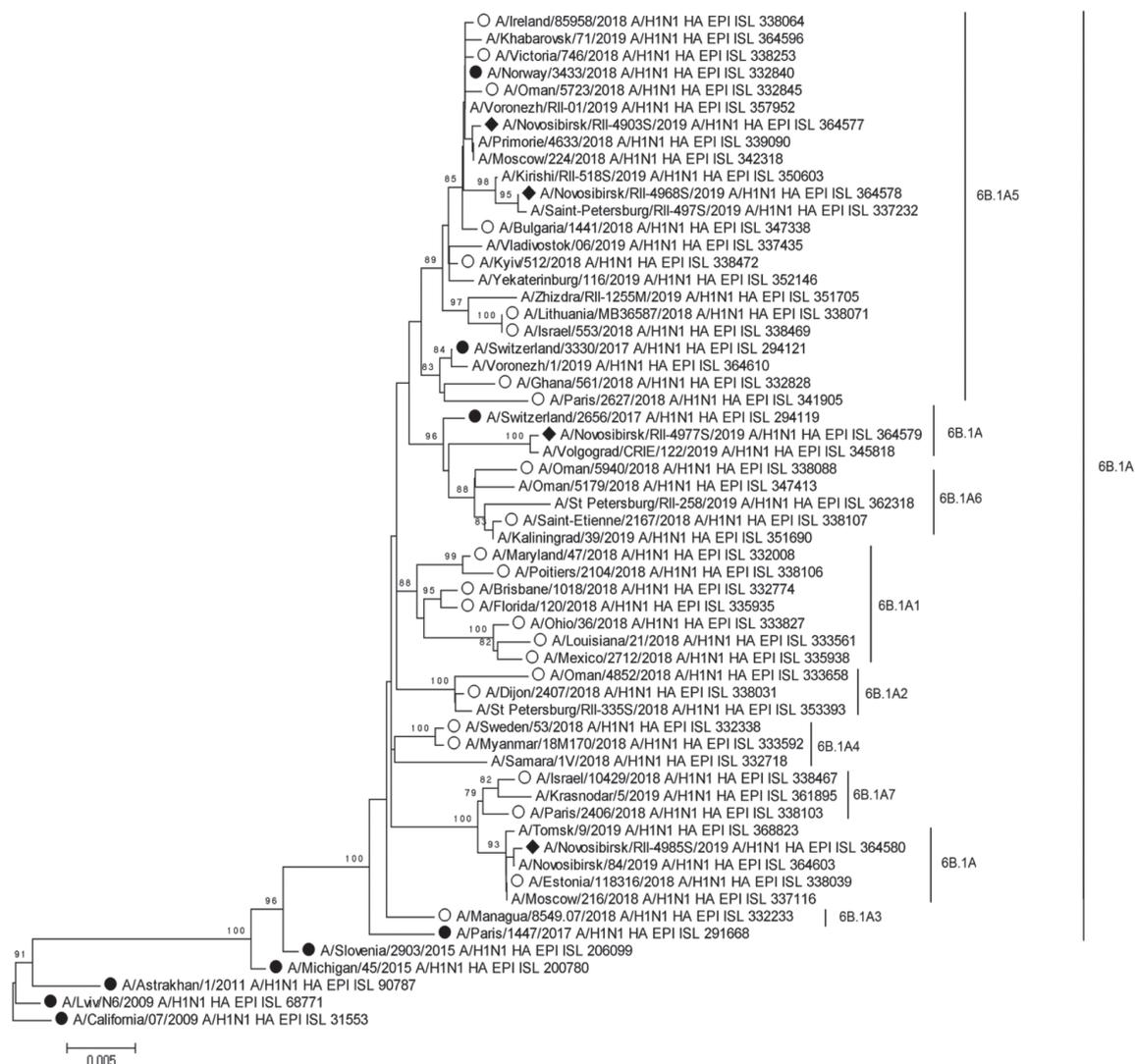
**Устойчивость к антинейраминидазным препаратам**

Согласно информации, опубликованной ВОЗ [17], к настоящему времени в литературе описан широкий спектр мутаций, обуславливающих снижение чувствительности штаммов

вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы. В результате анализа сравнительных множественных выравниваний аминокислотных последовательностей NA штаммов вируса гриппа, выделенных в г. Новосибирске в течение эпидемического сезона 2018–2019 гг., не было обнаружено мутаций, которые, по данным ВОЗ, могут приводить к снижению эффективности существующих антинейраминидазных препаратов.

**Обсуждение**

В рамках исследования GINSN нами был выполнен анализ этиологической структуры острых респираторных заболеваний у пациентов в возрасте от 0 до 70 лет, госпитали-



**Рисунок 4. Филогенетическая дендрограмма HA1 вируса гриппа A(H1N1)pdm09**

Figure 4. Phylogenetic analysis of HA-gene of A(H1N1)pdm09 virus

**Примечание.** Ромбы — штаммы, изолированные в Новосибирске. Окружности — референс-штаммы, согласно отчетам ВОЗ (черные), и дополнительные референс-штаммы (белые).

Note. Diamonds denote strains isolated in the city of Novosibirsk; circles — reference strains, according to WHO reports, and additional reference strains (white).



следовании максимальный уровень выявления вируса гриппа составил 80,5% на 5-й неделе 2019 г.

Среди всех выявленных нами вирусов гриппа 99,6% составил вирус гриппа типа А. Аналогичная картина была характерна для всего европей-

ского региона: по данным ВОЗ, 99% циркулировавших вирусов гриппа относились к типу А и только 1% — к вирусу гриппа типа В, однако для некоторых регионов уровень детекции вируса гриппа типа В был несколько выше, и составил 7% для стран Центральной Азии и 5% для



**Рисунок 6. Филогенетическая дендрограмма HA-вируса гриппа А(Н3N2)**

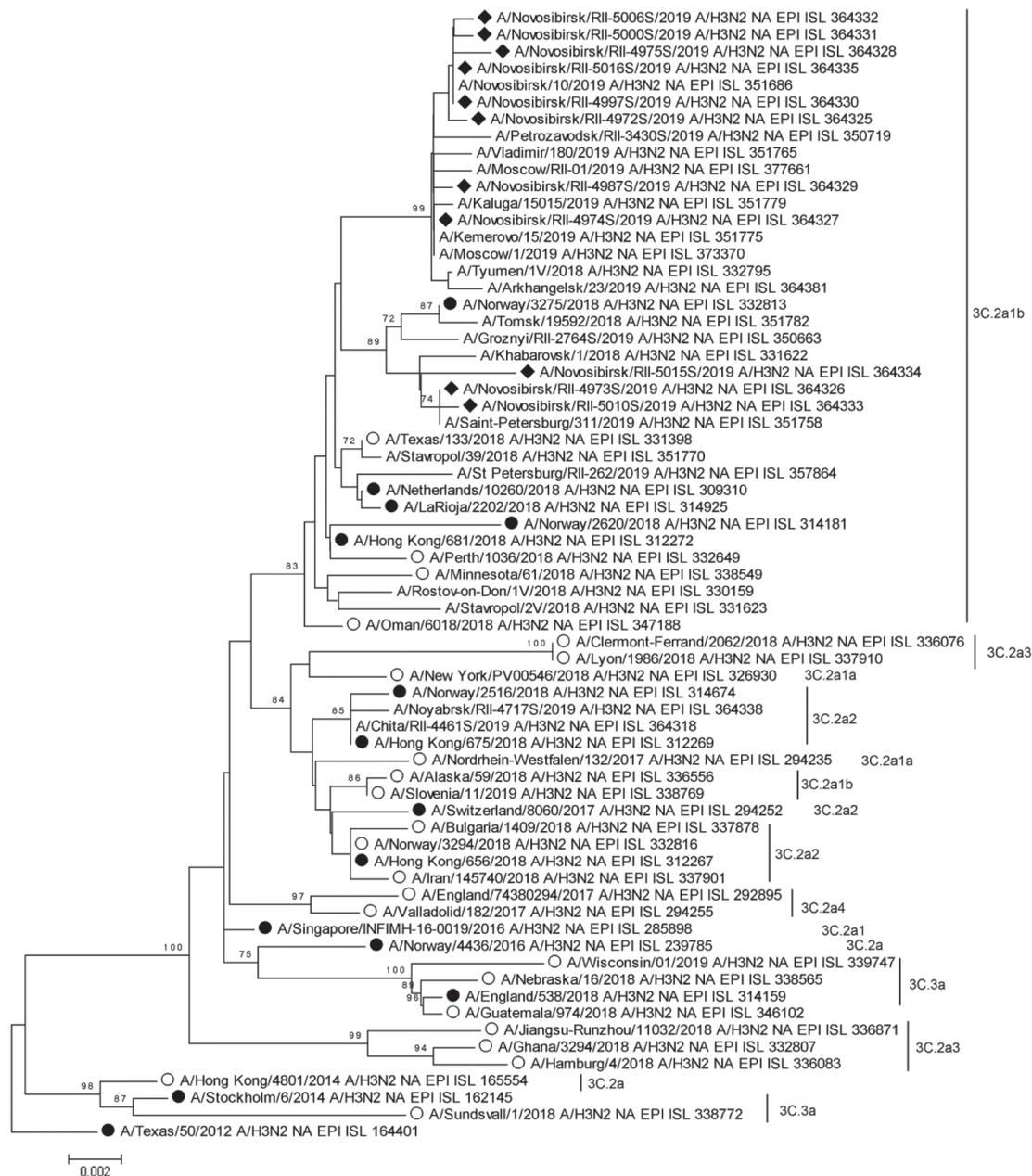
Figure 6. Phylogenetic analysis of HA-gene of A(H3N2) virus

**Примечание.** Ромбы — штаммы, изолированные в Новосибирске. Окружности — референс-штаммы, согласно отчетам ВОЗ (черные), и дополнительные референс-штаммы (белые).

Note. Diamonds denote strains isolated in the city of Novosibirsk; circles — reference strains, according to WHO reports, and additional reference strains (white).

стран Западной Азии [16]. Среди субтипов вируса гриппа А, по данным ВОЗ, в целом наблюдалось незначительное преобладание вируса А(H1N1) pdm09 (57%) по сравнению с А(H3N2) (43%). Однако это соотношение отличалось в различных регионах мира [16]. По данным Управления Роспотребнадзора по Новосибирской области, сезон 2018–2019 гг. характеризовался одновременной циркуляцией вируса гриппа А(H1N1) pdm09 и А(H3N2) [2]. В нашем исследовании также наблюдалась совместная циркуляция

обоих субтипов вируса гриппа А с незначительным преобладанием А(H3N2). При этом, в соответствии с результатами антигенного анализа, все проанализированные нами штаммы вируса гриппа были подобны вакцинным, что, по данным Роспотребнадзора, было характерно в целом для Новосибирской области [2]. Согласно филогенетическому анализу, все проанализированные нами штаммы вируса гриппа А(H1N1)pdm09 принадлежали кладе 6В.1, как и все штаммы, циркулировавшие в Северном



**Рисунок 7. Филогенетическая дендрограмма NA вируса гриппа А(H3N2)**

Figure 7. Phylogenetic analysis of NA-gene of A(H3N2) virus

**Примечание.** Ромбы — штаммы, изолированные в Новосибирске. Окружности — референс-штаммы, согласно отчетам ВОЗ (черные), и дополнительные референс-штаммы (белые).

Note. Diamonds denote strains isolated in the city of Novosibirsk; circles — reference strains, according to WHO reports (black), and additional reference strains (white).

полушарии в 2018–2019 гг. [16]. Что касается вируса гриппа А(Н3N2), то все выделенные нами штаммы относились к кладе 3С.2a1b, как и большинство штаммов Северного полушария [17].

Кроме детекции вируса гриппа в данном исследовании выявляли и другие вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания. Следует отметить, что процент обнаружения респираторных вирусов у детей был значимо выше, чем у взрослых (36,4 и 5,8% соответственно), что также наблюдалось в различных исследованиях, проводимых ранее в разных странах [1, 6, 8]. У детей наиболее часто в нашем исследовании мы обнаруживали метапневмовирус (12,8%), риновирус (9,3%) и респираторно-синцитиальный вирус (8,0%). Остальные респираторные вирусы встречались менее чем в 5% случаев. При этом в аналогичном исследовании, проводимом нами ранее, было показано, что в период с 2013 по 2017 гг. наиболее распространенными респираторными вирусами у детей были вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и риновирус с некоторыми отличиями в частоте встречаемости в разные сезоны [9]. Также наблюдались возрастные особенности в распространении некоторых вирусов: так, уровень детекции вируса гриппа увеличивался с возрастом, в то время как респираторно-синцитиальный вирус чаще всего регистрировался у детей раннего возраста, что также было обнаружено нами ранее [9]. Вместе с тем мы не обнаружили половых различий в частоте встречаемости вируса гриппа, что также наблюдалось другими исследователями [5].

В исследованиях, проводимых ранее в рамках «Глобальной сети по госпитальному надзору за гриппом», было показано, что беременность увеличивала вероятность заболевания гриппом у женщин, особенно если у них была хотя бы одна сопутствующая патология в первом триместре [4]. В нашем исследовании мы не обнаружили достоверных различий в уровне детекции вируса гриппа у беременных и небеременных женщин. Что касается влияния фоновой патологии и привычки к курению на вероятность заболевания ОРВИ, было выявлено, что уровень выявления респираторных вирусов был достоверно выше у детей с хронической патологией, а также у курящих пациентов.

## Заключение

1. Вирусная этиология заболеваний была подтверждена у 69,8% обследованных пациентов, госпитализированных с симптомами ОРВИ. При этом в целом уровень детекции вирусов у детей (71,6%) и взрослых (66,7%) не имел достоверной разницы ( $\chi^2 = 1,26$  для  $p < 0,05$ ).

2. Уровень детекции вируса гриппа составил 47,1%, причем он был достоверно выше у взрослых (60,8%), чем у детей (39,6%) ( $\chi^2 = 20,57$  для  $p < 0,001$ ). Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 выявлен в 20,7% исследованных образцов, а вирус гриппа А(Н3N2) — в 26%. Вирус гриппа В выявлен только в одном образце.

3. Другие респираторные вирусы были выявлены достоверно чаще у детей (36,4%), чем у взрослых (5,8%) ( $\chi^2 = 54,25$  для  $p < 0,001$ ). При этом у 8,3% детей наблюдалась вирусная коинфекция, в то время как у взрослых случаев коинфекции выявлено не было.

4. Наиболее часто встречающимися вирусами у детей были метапневмовирус — 12,8%, риновирус — 9,3% и респираторно-синцитиальный вирус — 8,0%. У взрослых были выявлены только метапневмовирус, аденовирус, вирус парагриппа и риновирус с уровнем детекции не более 2%.

5. Не было отмечено достоверной разницы в частоте выявления вируса гриппа у мужчин (43,24%) и женщин (49,5%) ( $\chi^2 = 1,79$  для  $p < 0,05$ ). Уровень детекции других респираторных вирусов в целом был выше у мужчин (35,14%), чем у женщин (24,41%) ( $\chi^2 = 6,44$  для  $p < 0,05$ ).

6. Не было отмечено достоверной разницы в уровне выявления вируса гриппа в зависимости от привычки к курению. В то же время уровень выявления других респираторных вирусов у некурящих пациентов был достоверно ниже (26,15%), чем у курящих (66,67%,  $\chi^2 = 16,36$  для  $p < 0,05$ ) и тех, кто ранее курил (62,50%,  $\chi^2 = 5,3$  для  $p < 0,05$ ).

7. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии требовалась пациентам с гриппом в возрасте от 0 до 14 лет; во всех подобных случаях заболевание было вызвано вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09.

8. У лиц с фоновой патологией уровень выявления вируса гриппа не имел достоверной разницы с уровнем детекции у лиц без хронических заболеваний (40,4 и 47,8% соответственно). В то же время уровень детекции других респираторных вирусов у детей с хронической патологией был достоверно выше, чем у детей без фоновых состояний (55,3 и 38,7% соответственно,  $\chi^2 = 4,54$  для  $p < 0,05$ ).

9. Не было выявлено достоверных различий в уровне детекции вируса гриппа у беременных женщин по сравнению с небеременными в соответствующих возрастных группах (67,03 и 53,03% соответственно).

10. Все проанализированные штаммы вируса гриппа А, выделенные в ходе исследования, были подобны вакцинным штаммам. По структуре сегментов, кодирующих поверхностные гликопротеины, штаммы были генетически родственны вариантам вируса гриппа А, распространенным в России и в мире.

## Благодарности

Сбор материала, выявление генетического материала респираторных вирусов, определение нуклеотидных последовательностей виру-

са гриппа выполнены в рамках исследования GISHN. Работы по выделению вируса гриппа в культуре клеток и антигенный анализ выполнены при поддержке гранта РНФ № 19-74-10055.

## Список литературы/References

1. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А., Го А., Янина М.А., Резниченко Н.А., Грудинин М.П., Жданов К.В., Лобзин Ю.В. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 3, С. 62–70. [Lvov N.I., Pisareva M.M., Maltsev O.V., Buzitskaya J.V., Afanasieva V.S., Mikhailova M.A., Go A., Yanina M.A., Reznichenko N.A., Grudin M.P., Zhdanov K.V., Lobzin Y.V. The features of ARVD etiological structure in different age and professional population groups in Saint-Petersburg during 2013–2014 epidemic season. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 62–70. (In Russ.)] doi: 10.22625/2072-6732-2014-6-3-62-70
2. Роспотребнадзор. Итоги прошлого эпидсезона гриппа (2018–2019 гг.) и прогноз на новый сезон 2019–2020 гг. [Russian Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rosпотребнадзор). About the results of the epidemic season of influenza (2018–2019), forecast for the 2019–2020 epidemic season. (In Russ.)] URL: <http://41.rospotrebnadzor.ru/content/itogi-proshlogo-epidsezona-grippa-2018-2019-gg-i-prognoz-na-novyyu-sezon-2019-2020-gg> (12.02.2021)
3. Asha K., Kumar B. Emerging influenza D virus threat: what we know so far! *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, no. 2: 192. doi: 10.3390/jcm8020192
4. Baselga-Moreno V., Trushakova S., McNeil S., Sominina A., Nunes M.C., Draganescu A., Unal S., Koul P., Kyncl J., Zhang T., Kuartbayeva A., Ben-Salah A., Burtseva E., Puig-Barberà J., Díez-Domingo J. for the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016–2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*, 2019, no. 19: 487. doi: 10.1186/s12889-019-6713-5
5. Dong W., Chen Q., Hu Y., He D., Liu J., Yan H. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory viral infections in children in Shanghai, China. *Arch. Virol.*, 2016, no. 161, pp. 1907–1913. doi: 10.1007/s00705-016-2866-z
6. Feng L., Li Z., Zhao S., Nair H., Lai S., Xu W., Li M., Wu J., Ren L., Liu W., Yuan Z., Chen Y., Wang X., Zhao Z., Zhang H., Li F., Ye X., Li S., Feikin D., Yu H., Yang W. Viral etiologies of hospitalized acute lower respiratory infection patients in China, 2009–2013. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 6: e99419. doi: 10.1371/journal.pone.0099419
7. Global Influenza Hospital Surveillance Network. The Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *GIHSN*, 2018. 11 p.
8. Ju X., Fang Q., Zhang J., Xu A., Liang L., Ke C. Viral etiology of influenza-like illnesses in Huizhou, China, from 2011 to 2013. *Arch. Virol.*, 2014, vol. 159, no. 8, pp. 2003–2010. doi: 10.1007/s00705-014-2035-1
9. Kurskaya O., Ryabichenko T., Leonova N., Shi W., Bi H., Sharshov K., Kazachkova E., Sobolev I., Prokopyeva E., Kartseva T., Alekseev A., Shestopalov A. Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017). *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 9: e0200117. doi: 10.1371/journal.pone.0200117
10. McCauley J.W., Hongo S., Kaverin N.V., Kochs G., Lamb R.A., Matrosovich M.N., Perez D.R., Palese P., Presti R.M., Rimstad E. Virus taxonomy. In: Classification and nomenclature of viruses: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. Ed. by King A.M.Q., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. *San Diego: Elsevier Academic Press*, 2012, pp. 749–761.
11. Ortiz J.R., Neuzil K.M., Shay D.K., Rue T.C., Neradilek M.B., Zhou H., Seymour C.W., Hooper L.G., Cheng P.Y., Goss C.H., Cooke C.R. The burden of influenza-associated critical illness hospitalizations. *Crit. Care Med.*, 2014, vol. 42, no. 11, pp. 2325–2332. doi: 10.1097/ccm.0000000000000545
12. Puig-Barberà J., Mira-Iglesias A., Burtseva E., Cowling B.J., Serhat U., Ruiz-Palacios G.M., Launay O., Kyncl J., Koul P., Siqueira M.M., Sominina A.; Global Influenza Hospital Surveillance Network. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2015–2016 season: results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19: 415. doi: 10.1186/s12879-019-4017-0
13. Puig-Barberà J., Tormos A., Sominina A., Burtseva E., Launay O., Ciblak M.A., Natividad-Sancho A., Buigues-Vila A., Martínez-Úbeda S., Mahé C.; GIHSN Group. First-year results of the Global Influenza Hospital Surveillance Network: 2012–2013 Northern hemisphere influenza season. *BMC Public Health*, 2014, vol. 14: 564. doi: 10.1186/1471-2458-14-564
14. Puig-Barberà J., Tormos A., Trushakova A., Sominina A., Pisareva M., Ciblak M.A., Badur S., Yu H., Cowling B.J., Burtseva E., on behalf of the GIHSN Group. The Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN): a new platform to describe the epidemiology of severe influenza. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2015, vol. 9, no. 6, pp. 277–286. doi: 10.1111/irv.12335
15. WHO. Guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses. Revised February 2010. Part I. Recommendations. *WHO*, 2010. 32 p.
16. WIC, WHO CC for Reference and Research on Influenza, FCI. Report prepared for the WHO annual consultation on the composition of influenza vaccines for the Southern Hemisphere 2020. 23<sup>rd</sup> – 26<sup>th</sup> September 2019. *WIC, WHO CC for Reference and Research on Influenza, FCI*, 2019. 149 p.
17. Zhou B., Lin X., Wang W., Halpin R.A., Bera J., Stockwell T.B., Barr I.G., Wentworth D.E. Universal Influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J. Clin. Microbiol.*, 2014, vol. 52, no. 5, pp. 1330–1337. doi: 10.1128/jcm.03265-13

**Авторы:**

**Курская О.Г.**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия;

**Аношина А.В.**, к.м.н., зав. инфекционным отделением ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 6, г. Новосибирск, Россия;

**Леонова Н.В.**, главный врач ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 6, г. Новосибирск, Россия;

**Симкина О.А.**, врач-эпидемиолог ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 3, г. Новосибирск, Россия;

**Комиссарова Т.В.**, к.м.н., главный врач ГБУЗ НО Детская городская клиническая больница № 3, г. Новосибирск, Россия;

**Есикова Е.Ю.**, врач-инфекционист ГБУЗ НО Городская инфекционная клиническая больница № 1, г. Новосибирск, Россия;

**Позднякова Л.Л.**, к.м.н., заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ НО Городская инфекционная клиническая больница № 1, г. Новосибирск, Россия;

**Соболев И.А.**, к.б.н., научный сотрудник ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия;

**Прокопьева Е.А.**, к.б.н., старший научный сотрудник ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия;

**Мурашкина Т.А.**, младший научный сотрудник ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия;

**Казачкова Е.А.**, младший научный сотрудник ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия;

**Алексеев А.Ю.**, к.б.н., старший научный сотрудник, руководитель лаборатории моделирования и мониторинга инфекционных процессов, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия;

**Даниленко Д.М.**, к.б.н., зам. директора по научной работе, руководитель отдела этиологии и эпидемиологии, ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Комиссаров А.Б.**, зав. лабораторией молекулярной вирусологии, ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Столяров К.А.**, ведущий программист ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Фадеев А.В.**, научный сотрудник, ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Соминина А.А.**, к.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия;

**Шестопалов А.М.**, д.б.н., профессор, зав. отделом экспериментального моделирования и патогенеза инфекционных заболеваний, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия;

**Шаршов К.А.**, к.б.н., старший научный сотрудник, зав. лабораторией разработки и испытания фармакологических средств, ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск, Россия.

**Authors:**

**Kurskaya O.G.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Experimental Modelling and Pathogenesis of Infectious Diseases, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

**Anoshina A.V.**, PhD (Medicine), Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 6, Novosibirsk, Russian Federation;

**Leonova N.V.**, Head Physician, Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 6, Novosibirsk, Russian Federation;

**Simkina O.A.**, Epidemiologist, Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation;

**Komissarova T.V.**, PhD (Medicine), Head Physician, Novosibirsk Children's Municipal Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation;

**Esikova E.Yu.**, Infectologist, Novosibirsk Municipal Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation;

**Pozdnyakova L.L.**, PhD (Medicine), Honored Physician of the Russian Federation, Head Physician of Novosibirsk Municipal Infectious Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russian Federation;

**Sobolev I.A.**, PhD (Biology), Researcher, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

**Prokopyeva E.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

**Murashkina T.A.**, Junior Researcher, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

**Kazachkova E.A.**, Junior Researcher, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

**Alekseev A.Yu.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Experimental Modelling and Pathogenesis of Infectious Diseases, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

**Danilenko D.M.**, PhD (Biology), Deputy Director for Science Work, Head of the Department of Etiology and Epidemiology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;

**Komissarov A.B.**, Head of the Laboratory of Molecular Virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;

**Stolyarov K.A.**, Leading Programmist, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;

**Fadeev A.V.**, Researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;

**Sominina A.A.**, PhD (Medicine), Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of the Laboratory for Studying Risk Factors of Influenza and Acute Respiratory Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;

**Shestopalov A.M.**, PhD, MD (Biology), Professor, Head of the Department of Experimental Modelling and Pathogenesis of Infectious Diseases, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

**Sharshov K.A.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Developing and Drug Testing, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation.