

**ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСА ГРИППА В: РАЗНООБРАЗИЕ  
БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ  
ИЗМЕНЧИВОСТИ**

Киселева И. В. <sup>1</sup>,

Ларионова Н. В. <sup>1</sup>,

Желтухина А. И. <sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт–Петербург,  
Россия.

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно–исследовательский институт гриппа им. А.А.  
Смординцева» Минздрава России, Санкт–Петербург, Россия.

**INFLUENZA B VIRUS EVOLUTION: DIVERSITY OF BIOLOGICAL  
PROPERTIES THROUGH THE PRISM OF GENETIC VARIABILITY**

Kiseleva I. V. <sup>a</sup>,

Larionova N. V. <sup>a</sup>,

Zheltukhina A. I. <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

<sup>b</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia.

## Резюме

Хотя история существования вирусов гриппа насчитывает не одну тысячу лет, первый вирус гриппа человека (вирус гриппа А) был открыт только в 1933 году, когда в арсенале вирусологов появились адекватные модели и субстраты для выделения вирусов; вслед за ним был выделен вирус гриппа В и несколько позднее – вирус гриппа С. Наиболее быстро эволюционируют вирусы гриппа А. Вирусы гриппа В мутируют в 2–3 раза медленнее и самые консервативные – вирусы гриппа С. С момента выделения и до конца 1970–х годов антигенная эволюция у вирусов гриппа В проходила плавно, выделяемые штаммы генетически были достаточно однородны. В 1970–1980–х годах произошла дивергенция вирусов гриппа В на две генетические линии, названные в честь референс-вирусов как «линия В/Victoria/2/87–подобных вирусов» и «линия В/Yamagata/16/88–подобных вирусов». Какое-то время вирусы, принадлежащие линии В/Yamagata, были широко распространены по всему миру, в то время как ареал циркуляции вирусов линии В/Victoria ограничивался Восточной Азией. Затем вирусы викторианской линии начали триумфальное шествие по земному шару. С этого момента обе линии вируса гриппа В циркулировали совместно с доминированием той или другой линии в разных регионах и разных эпидемиологических сезонах. Позднее во многих странах господствовала линия В/Yamagata, но к началу пандемии COVID–19 уже преобладали викторианские вирусы. Тогда же были выявлены последние представители линии В/Yamagata. На сегодняшний день линия В/Yamagata настолько исчезла из кругооборота, что Всемирная организация здравоохранения пришла к выводу, что ее включение в состав гриппозных вакцин штаммов больше не является оправданным. Определяющую роль в эволюции вирусов несомненно играет антигенная изменчивость. Она сопровождается фенотипической изменчивостью, то есть изменением биологических характеристик, которые в той или иной мере определяют

способность вируса к самосохранению. Каким бы антигенно новым не был очередной вариант вируса гриппа, он будет обладать определенным набором биологических свойств, комбинация которых позволит возбудителю наилучшим образом выживать в организме чувствительного хозяина. В настоящем обзоре мы суммировали информацию о наиболее ярких биологических свойствах вирусов гриппа В, таких, как чувствительность и устойчивость к неспецифическим ингибиторам сыворотки крови, рецепторная специфичность гемагглютинина и его термостабильность, чувствительность к низким значениям рН, температурочувствительность репродукции.

**Ключевые слова:** грипп; эволюция; вирусы гриппа В биологические свойства.

## **Abstract**

Although the history of the influenza virus existence goes back thousands of years, the first human influenza A virus was discovered only in 1933, when proper models and substrates for virus isolation became available; then the influenza B virus was isolated and, some later, the influenza C virus. Influenza A viruses evolve most rapidly. Influenza B viruses mutate 2–3 times slower, with influenza C viruses being most conservative. From the moment of isolation until the end of the 1970s, the antigenic evolution of influenza B viruses proceeded smoothly; the isolates were genetically quite homogeneous. In the 1970s–1980s, influenza B viruses diverged into two genetic lineages, “B/Victoria/2/87-like virus lineage” and the “B/Yamagata/16/88-like virus lineage.” For some time, B/Yamagata lineage viruses were widespread throughout the world, while the circulation area of B/Victoria viruses was limited to East Asia. Then the Victorian lineage began its triumphal march across the globe. From this moment on, both lineages of influenza B virus circulated together, with dominance of one or the other lineage in different geographic regions and different epidemiological seasons. Later, the B/Yamagata lineage dominated in many countries, but by the onset of the COVID–19 pandemic, Victorian viruses were already dominant. At the same time, the last representatives of the B/Yamagata lineage were identified. Today, the B/Yamagata lineage has disappeared from circulation and the WHO has concluded that its inclusion in influenza vaccine strains is no longer necessary. Antigenic variability undoubtedly plays a decisive role in the virus evolution. It is accompanied by changes in biological characteristics that, to one degree or another, determine the virus’s ability to self-preserve. No matter how antigenically new a next influenza virus variant is, it will bear a certain set of biological properties, the combination of which will allow the pathogen to best survive in sensitive host. In this review, we have summarized information on the most striking biological properties of influenza B viruses, such as sensitivity to nonspecific blood serum inhibitors, hemagglutinin receptor

specificity, its thermostability, sensitivity to low pH values, and temperature sensitivity of reproduction.

**Keywords:** influenza; evolution; influenza B viruses; biological properties.

1 **1 Введение**

2 Биологическая эволюция любых живых организмов и их сообществ носит  
3 поступательный и направленный характер. Ее ход необратим. Это в полной  
4 мере относится и к вирусам, что, кстати, льет воду на мельницу вечного спора  
5 между сторонниками теории того, что вирусы являются живыми организмами  
6 [26, 35, 59, 139], и их противниками [98]. Вирусы устаревшей антигенной  
7 структуры исчезают из циркуляции. А если в очень редких случаях  
8 возвращаются, как это случилось в 1977 году, когда вирусы гриппа А(Н1N1)  
9 вызвали пандемию «русского гриппа», то природа этого явления до сих пор не  
10 известна. Не исключено, что такое нарушение привычных законов эволюции  
11 является рукотворным и связано со случайным заносом вируса в человеческую  
12 популяцию из лаборатории. Ряд вирусологов, в том числе Kilbourne [68],  
13 называют «русский грипп» 1977 года «псевдопандемией». Из-за неясности  
14 происхождения возбудителя и относительно низкой смертности (около 700  
15 тысяч летальных исходов) ВОЗ официально не признает пандемию русского  
16 гриппа А(Н1N1) 1977–1978 гг. пандемией и считает, что мир пережил только  
17 4 вирусологически документированные гриппозные пандемии – «испанку»  
18 1918–2020 гг., «азиатский грипп» А(Н2N2) 1957–1958 гг., «гонконгский  
19 грипп» А(Н3N2) 1968–1969 гг. и «свиной грипп» А(Н1N1) pdm09 2009.

20 Что касается вирусов гриппа В, такого «отката» назад к вирусам  
21 устаревшей антигенной структуры зарегистрировано не было. После  
22 расхождения в 1980–х годах двух генетических линий В/Victoria/2/87– и  
23 В/Yamagata/16/88–подобных вирусов [152], каждая из них независимо друг от  
24 друга продолжала свое поступательное эволюционное развитие, пока в 2020  
25 году, вскоре после начала пандемии COVID–19, В/Yamagata–линия  
26 практически не исчезла из циркуляции [73]. Причины такого исчезновения на  
27 сегодняшний день не ясны.

28 Эволюция же биологических характеристик вирусов подчиняется  
29 несколько иным закономерностям. Для подавляющего большинства

30 биологических признаков вируса известны только два варианта – «да» и «нет»,  
31 которые с определенной периодичностью сменяют друг друга. Например,  
32 вирусы либо ингибиторостойчивы, либо ингибиторочувствительны; они  
33 либо способны размножаться за верхними и/или нижними пределами  
34 температурного оптимума, либо нет, и т.д. Если воспользоваться  
35 терминологией физики твердого тела, то при поступательном характере  
36 эволюции антигенной структуры вирусов (поступательное движение),  
37 изменение их биологических признаков происходит колебательно  
38 (колебательное движение) (рис. 1).

39 К сожалению, объем исследований, посвященных вирусам гриппа В,  
40 существенно отстает от изучения вирусов гриппа А. В одной только поисковой  
41 системе по биомедицинским исследованиям PubMed насчитывается в 10 раз  
42 меньше ссылок на вирусы гриппа В по сравнению с вирусами гриппа А. Хотя  
43 эволюции вирусов гриппа, в том числе вирусов гриппа В, посвящено немало  
44 статей, практически нигде не проводилась параллель между генетической  
45 изменчивостью вируса и изменением его фенотипических признаков. В  
46 настоящем обзоре мы собрали доступную литературу по наиболее ярким  
47 свойствам вирусов гриппа В, таким, как устойчивость к неспецифическим  
48 ингибиторам сыворотки крови, рецепторная специфичность гемагглютинина  
49 (НА), температурочувствительность репродукции, термочувствительность  
50 гемагглютинина и чувствительность к низким значениям рН. Помимо этого,  
51 мы попытались оценить характер изменения этих признаков в процессе  
52 эволюционирования.

## 53 **2 Эволюция эпидемических вирусов гриппа в**

54 История существования вирусов гриппа насчитывает не одну тысячу лет  
55 [132], но первый вирус гриппа В был открыт только в 1940 году [49, вслед за  
56 вирусом гриппа А человека [131]. Последним среди вирусов гриппа человека  
57 был установлен вирус гриппа С [135]. Вирусы гриппа А эволюционируют  
58 наиболее быстро. Вирусы гриппа В мутируют в 2–3 раза медленнее и самыми



59 консервативными являются вирусы гриппа С [105, 150]. В отличие от широко  
60 распространенных в природе вирусов гриппа А, первичным хозяином и  
61 резервуаром вирусов гриппа В является человек [65]. И хотя вирусы гриппа В  
62 способны передаваться от людей другим биологическим видам [53, 80, 106,  
63 108], это скорее исключение, чем правило.

64 Со времени выделения и до конца 1970–х гг. антигенная эволюция у  
65 вирусов гриппа В проходила линейно, с постепенным накоплением мутаций,  
66 позволяющих уклоняться от усиливающегося в популяции иммунитета.  
67 Выделяемые вирусы гриппа В генетически были достаточно гомогенны. В  
68 1970–1980–х гг. от основной линии отделилась ветвь вирусов [152], которая  
69 сначала представлялась мало перспективной в плане дальнейшего широкого  
70 распространения, но ее появление ознаменовало начало дивергенции вирусов  
71 гриппа В на две генетические линии, названные в честь вирусов–  
72 родоначальников как линия В/Victoria/2/87–подобных вирусов и линия  
73 В/Yamagata/16/88–подобных вирусов (викторианская и ямагатская линии  
74 соответственно) [67].

75 С начала 1980–х годов наблюдалась совместная или попеременная  
76 циркуляция двух антигенно разошедшихся линий вируса гриппа В [18],  
77 которые, наряду с вирусами гриппа А, зачастую являлись возбудителями  
78 тяжелых заболеваний [58, 119, 152].

79 С 1990 по 2001 годы в Европе, Америке, Африке и Австралии  
80 циркулировали практически только штаммы линии В/Yamagata. Последний  
81 раз штамм этой линии (В/Sichuan/379/99) был рекомендован ВОЗ для  
82 включения в состав вакцин в эпидемическом сезоне 2001–2002 гг. (в  
83 производстве вакцин использовались вирусы В/Johannesburg/5/99 или  
84 В/Victoria/504/2000) [146]. В то же время география циркуляции  
85 викторианских вирусов была ограничена странами Юго–Восточной Азии [42,  
86 115, 119]. Широкого распространения они не имели.

87       Затем в течение сезонов 2000–2001 и 2001–2002 гг. вирусы  
88 викторианской линии появились в Северной Америке и Европе и мигрировали  
89 по всему миру [128].

90       С 2000–х годов две линии гриппа В совместно циркулируют с постоянной  
91 изменчивостью с точки зрения географического распространения и геномной  
92 эволюции [77, 94, 128]. При этом в Северо–Американском регионе  
93 циркулировала одна ветвь викторианских вирусов, а в Китае и Юго–  
94 Восточной Азии были локально распространены две другие ветви вирусов  
95 линии В/Victoria. Эти три ветви эволюционировали независимо, не покидая  
96 регион начальной локализации на протяжении пяти лет, что к 2007/2008 годам  
97 привело к одновременной циркуляции трех антигенных вариантов (линий)  
98 викторианских вирусов в различных частях планеты [22]. Несколько позднее  
99 викторианские вирусы стали активно распространяться по миру и  
100 социркулировать с преобладающими ранее В/Yamagata/16/88–подобными  
101 вирусами [119].

102       Следствием совместной циркуляции двух линий вируса гриппа В стало  
103 появление реассортантов, обладающих НА линии В/Victoria и НА линии  
104 В/Yamagata (а именно – В/Sichuan–подобных вирусов) или наоборот [82, 94,  
105 136]. Подобная реассортация (как и для вирусов гриппа А) может приводить к  
106 самым непредсказуемым последствиям, поскольку реассортанты могут  
107 приобретать новые, несвойственные родителям свойства вплоть до  
108 возникновения нового, высоковирулентного вируса [148].

109       В 2003–2004 гг. опять в циркуляцию вернулись вирусы линии  
110 В/Yamagata, которые антигенно отошли от последнего эталонного штамма из  
111 этой группы – В/Sichuan/379/99.

112       На протяжении эпидемического сезона 2004–2005 годов циркулировали  
113 вирусы гриппа В как ямагатской, так и викторианской линий, но соотношение  
114 представителей этих двух эволюционных групп отличалось для разных стран  
115 [3, 81, 101]. В России 2004–2005 гг. представители ямагатской и

116 викторианской линий встречались примерно с равной частотой, затем, в  
117 сезонах 2005–2006 и 2006–2007 гг., викторианские вирусы получили широкое  
118 распространение и вытеснили из циркуляции вирусы линии В/Yamagata [5,  
119 11]. Однако в 2007–2008 гг. в России снова начала превалировать ямагатская  
120 линия [4, 11], с 2008 по 2011 год возобновилась активная циркуляция  
121 викторианской линии, а затем была снова отмечена совместная циркуляция  
122 вирусов гриппа В викторианской и ямагатской линий [11].

123 Одновременная циркуляция вирусов обеих антигенных ветвей  
124 отмечалась вплоть до 2010–2012 гг. [2, 4, 5, 8, 13, 23, 24, 29, 41, 42, 99, 115,  
125 120, 153], но в определенных регионах мира превалировала либо та, либо  
126 другая линия [11, 119, 152]. Так, например, в сезоне 2011–2012 гг. вирусы  
127 линии В/Yamagata впервые появились на Тайване, тогда как викторианские  
128 вирусы преобладали в Китае и циркулировали еще в некоторых регионах мира  
129 [144]. Похожая ситуация наблюдалась в том же сезоне в Австралии, где  
130 доминировала викторианская линия, и в Новой Зеландии, где в то же время  
131 доминировала линия В/Yamagata [138].

132 Позднее во многих странах продолжала доминировать линия В/Yamagata  
133 [39], а в сезон 2017–2018 гг. первенство прочно захватили ямагатские вирусы  
134 [45, 46]. В 2019 году по всему миру регистрировались дрейф-варианты внутри  
135 обеих линий. В 2020 году уже преобладали вирусы викторианской линии, но  
136 еще выявлялись последние к настоящему времени представители линии  
137 В/Yamagata [12, 111].

138 Закономерности глобальной циркуляции вирусов гриппа В пока изучены  
139 не в полной мере. Они отличаются от закономерностей циркуляции вирусов  
140 гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1), которые также не схожи между собой. Chen et al  
141 [32], проанализировав филогенетические закономерности эволюции всех  
142 сегментов генома более 100 вирусов гриппа В, выделенных с 1965 года,  
143 предположили, что эволюционные изменения среди антигенно различных  
144 линий В/Yamagata и В/Victoria являются результатом изменений в

145 коллективном иммунитете, а взаимодействие с вирусом гриппа А может  
146 играть центральную роль в формировании эволюционной динамики вируса  
147 гриппа В, способствуя смене доминирования между линиями В/Victoria и  
148 В/Yamagata.

149 Основным способом борьбы с гриппозной инфекцией остается  
150 вакцинопрофилактика. Вакцинные штаммы для гриппозных вакцин меняются  
151 в соответствии с ежегодными рекомендациями Всемирной организации  
152 здравоохранения (ВОЗ). До 2012 года сезонные гриппозные вакцины были  
153 трехвалентными, то есть включали три штамма вирусов гриппа – один штамм  
154 А(Н1N1), один штамм А(Н3N2) и один штамм В линии либо В/Yamagata, либо  
155 В/Victoria. Но уже в 1999 году, при вынесении рекомендаций о составе  
156 гриппозных вакцин, у ВОЗ впервые возникла проблема выбора между двумя  
157 линиями вируса гриппа В. Проблема оказалась настолько серьезной, что  
158 дважды (на сезон 1999–2000 гг. для Северного полушария и на сезон 2000 года  
159 для Южного полушария) ВОЗ рекомендовала одновременно два вируса гриппа  
160 В (В/Shangdong/7/97 как представителя линии В/Victoria и В/Beijing/184/93 как  
161 представителя линии В/Yamagata). Решение о том, какой из них является более  
162 подходящим для включения в трехвалентную вакцину, было отдано на  
163 рассмотрение национальных контролирующих органов и принималось на  
164 основе местных эпидемиологических данных [146].

165 К сожалению, из-за постоянного появления антигенно новых штаммов  
166 эффективность рекомендованных ВОЗ кандидатов в вакцины не  
167 гарантируется; половина прогнозов на 1999–2021 годы была признана  
168 неоптимальной. Например, в сезоне 1997–1998 гг. было замечено  
169 значительное несоответствие между компонентом вакцины А(Н3N2) и  
170 наиболее распространенным эпидемическим вирусом гриппа А(Н3N2) [40]. В  
171 феврале 2019 года ВОЗ сочла затруднительным своевременно рекомендовать  
172 вакцинный штамм подтипа А(Н3N2), и рекомендации по компоненту А(Н3N2)  
173 были отложены на целый месяц – до 21 марта 2019 года.

174 Эта проблема коснулась и В компонента вакцин. В ряде стран, включая и  
175 Россию, в эпидемическом по гриппу сезоне циркулировали штаммы вируса  
176 гриппа В, принадлежащие генетической линии, отличной от включенной в  
177 состав вакцин [23, 28, 60, 115, 133, 137].

178 Все это побудило производителей к созданию квадривалентных вакцин,  
179 включающих оба компонента В, что должно было нейтрализовать  
180 несовпадение между циркулирующей линией и линией, рекомендованной в  
181 качестве вакцинной [23]. Оценив ситуацию с параллельной циркуляцией двух  
182 линий и практически полной невозможностью предугадать, какая линия будет  
183 превалировать в конкретном регионе, *эксперты ВОЗ решили проблему,*  
184 *рекомендовав включить в вакцины вирусы гриппа В обеих линий.* 23 февраля  
185 2012 года для тех, кто проживал в Северном полушарии и рассматривал  
186 возможность перехода на квадривалентные препараты, ВОЗ впервые  
187 рекомендовала для включения в состав вакцин в сезоне 2012–2013 гг. вирусы  
188 обеих линий [146]. Для Южного полушария первые рекомендации по  
189 квадринакцине были сделаны 20 сентября 2012 года [146].

190 В начале 2020 года вирусы линии В/Yamagata стали значительно реже  
191 появляться в циркуляции, а в марте месяце викторианские вирусы  
192 практически полностью вытеснили линию В/Yamagata [73, 145]. Сегодня,  
193 через 11 лет после выхода первых рекомендаций ВОЗ по квадринакцине,  
194 линия В/Yamagata настолько исчезла из кругооборота [73], что встал вопрос о  
195 возвращении к тривалентной вакцине [145]. В октябре 2023 года ВОЗ пришла  
196 к выводу, что защита от линии В/Yamagata больше не требуется и ее  
197 включение в гриппозные вакцины больше не является оправданным. Это  
198 снова сократило количество штаммов, входящих в состав гриппозных вакцин,  
199 до трех [145].

200 Предсказать долгосрочную эволюцию вирусов гриппа невозможно. Пока  
201 неясно, появятся ли вирусы В/Yamagata снова, возникнет ли новая,  
202 кардинально отличающаяся линия или будет эволюционировать только линия

203 В/Victoria. В 2020 году Virk et al. [140] предположили, что дальнейшее  
204 расхождение вариантов гемагглютинина с плохой перекрестной  
205 реактивностью потенциально может привести к циркуляции трех или более  
206 различных линий вируса гриппа В. Исчезновение в это же время линии  
207 В/Yamagata вызвало бурные споры о причинах этого явления, однако  
208 предположение о том, что исчезновение ямагатских вирусов может быть  
209 следствием мер по борьбе с коронавирусом, пока не подтверждено  
210 документально.

### 211 3 Ингибиторостойчивость

212 Генетическая дивергенция вирусов гриппа В на две линии привела к  
213 изменениям, иногда кардинальным, целого ряда их биологических  
214 (фенотипических) свойств, наиболее ярким из которых является так  
215 называемая устойчивость к ингибиторам нормальной (неиммунной)  
216 сыворотки крови лошади. Ингибиторы относятся к факторам  
217 неспецифической защиты организма от инфекционных заболеваний. С 1960–  
218 х годов в литературе стали появляться сообщения о вирусах гриппа А и В, как  
219 чувствительных, так и устойчивых к действию ингибиторов сыворотки крови  
220 [21, 36, 56, 75, 84]. Ингибиторы могут неспецифически подавлять  
221 гемагглютинацию вирусов гриппа, что в лабораторных условиях четко  
222 проявляется в реакции торможения гемагглютинации (РТГА).

223 До 1980–х годов большинство изолятов вирусов гриппа В обладало  
224 ингибиторорезистентным фенотипом. После разделения на две линии,  
225 несмотря на то, что в антигенном отношении викторианские вирусы далеко  
226 отошли от вирусов гриппа В прошлых лет [119], они сохранили высокий  
227 уровень устойчивости к ингибиторам. Вирусы линии В/Yamagata, напротив,  
228 сохраняя большее филогенетическое родство с «ранними» вирусами,  
229 приобрели высокую ингибиторочувствительность [9].

230 Этому признаку уделялось сравнительно мало внимания до тех пор, пока  
231 в 1990–х гг. не выяснилось, что так называемая

232 чувствительность/устойчивость к неспецифическим ингибиторам сыворотки  
233 крови напрямую связана с сиаловыми рецепторами клетки хозяина [124].  
234 Тогда старые работы 1960–1970–х гг. [21, 36, 75, 84] приобрели совершенно  
235 новое звучание; нужно было только заменить термин  
236 «чувствительность/устойчивость к ингибиторам» на  
237 «чувствительность/устойчивость к специфическим альфа–2,3 или альфа–2,6–  
238 сиаловым рецепторам».

#### 239 4 Рецепторная специфичность гемагглютинина

240 Начальной стадией репликационного цикла является адсорбция  
241 вирусного гемагглютинина на поверхности клетки–хозяина [129]. Вирус  
242 гриппа распознает N–ацетилнейраминовую (сиаловую) кислоту клеточной  
243 мембраны в качестве рецептора. Сиаловые кислоты представляют собой  
244 девять углеродных моносахаридов, обнаруженных на концах многих  
245 гликоконъюгатов. Они широко распространены в различных типах животных  
246 клеток. Второй углерод концевой сиаловой кислоты может связываться либо  
247 с третьим, либо с шестым углеродом галактозы, образуя связи Sia $\alpha$ –2,3Gal ( $\alpha$ –  
248 2,3) или Sia $\alpha$ –2,6Gal ( $\alpha$ –2,6) соответственно. Различия в способе связывания  
249 приводят к уникальным стерическим конфигурациям концевой сиаловой  
250 кислоты. Эти группы сиаловой кислоты распознаются сайтами связывания  
251 рецепторов НА вируса гриппа, которые обладают специфичностью к связям  
252  $\alpha$ –2,3 или  $\alpha$ –2,6. Вирусы гриппа А человека распознают в качестве клеточных  
253 рецепторов гликопротеины, содержащие сиаловые кислоты, связанные с  
254 галактозой через связь  $\alpha$ –2,6 [37, 51, 90, 118]. Такие сиалилсодержащие  
255 рецепторы преобладают на эпителиальных клетках верхних дыхательных  
256 путей человека [38, 92, 130]. Вирусы птичьего и лошадиного гриппа  
257 преимущественно связываются с  $\alpha$ –2,3–рецепторами [37, 51, 90, 118], которые,  
258 в частности, преобладают на эпителиальных клетках кишечника  
259 водоплавающих птиц [91, 134]. Вирусы свиного гриппа проявляют сродство к  
260 обоим типам рецепторов [142]. Эти различия в рецепторной специфичности

261 НА являются решающим фактором, определяющим круг хозяев вирусов  
262 гриппа [25, 147].

263 Что касается вирусов гриппа В, практически эндемичных для человека,  
264 то вирусы линии В/Yamagata обладают преимущественным сродством к  
265 рецепторам с  $\alpha$ -2,6-связью, тогда как вирусы линии В/Victoria могут  
266 связываться с обоими типами рецепторов – со связью  $\alpha$ -2,6 и  $\alpha$ -2,3, что и  
267 объясняет чувствительность к ингибиторам сыворотки крови лошади первых  
268 и устойчивость вторых. Кроме того, для их представителей специфичен третий  
269 тип рецепторов – сульфатированные гликопротеины [141].

270 Зондирование вирусов неогликоконъюгатами выявило специфическое  
271 свойство делецсвязывания 6'-HSO<sub>3</sub>LacNAc (но не других сульфатированных  
272 олигосахаридов) штаммов вируса гриппа А и В человека [116].

273 Рецепторсвязывающая активность НА вирусов гриппа может  
274 ингибироваться различными молекулами, присутствующими в сыворотке и  
275 слизистых секретах.

276 Наиболее хорошо исследованы Sia $\alpha$ -2,6Gal-терминированные  $\alpha$ 2-  
277 макроглобулины как ингибиторы, присутствующие в сыворотке крови  
278 лошади. Они экспрессируют модифицированную 4-O-ацетил-N-  
279 ацетилнейраминовую кислоту, которая устойчива к гидролизу вирусной  
280 нейраминидазой и действует как мишень для связывания гемагглютинина  
281 [114]. Эти лектины имитируют рецепторы клетки с  $\alpha$ -2,6 типом связи, они  
282 блокируют сайт связывания рецептора вирусного НА и таким образом  
283 избирательно ингибируют вирусы гриппа человека [50, 85, 89].  
284 Соответственно, для вирусов гриппа человека характерна чувствительность к  
285 сывороточным ингибиторам неиммунной сыворотки крови лошади, тогда как  
286 вирусы гриппа птиц и лошадей, преимущественно распознающие  $\alpha$ -2,3  
287 рецепторы, устойчивы к ингибиторам лошадиной сыворотки [75, 89, 117].

288 Неиммунная сыворотка крови лошади является удобным инструментом  
289 для лабораторного анализа рецепторной специфичности вирусов гриппа в



290 РТГА и в реакции нейтрализации. Однако, являясь сильным ингибитором  
291 гемагглютинирующей и инфекционной активности многих Н2 и Н3 вирусов  
292 человека, она не ингибировала ранние вирусы гриппа В и вирусы H1N1, что  
293 может объясняться их двойственной  $\alpha$ -2,3/ $\alpha$ -2,6 рецепторной  
294 специфичностью.

295 Было проведено сравнение 22 аминокислотных последовательностей НА  
296 устойчивых и чувствительных к ингибиторам вирусов гриппа В линий  
297 В/Victoria и В/Yamagata, полученных из международных баз данных [57, 104]  
298 и выровненных с помощью компьютерной программы Clone Manager 9 for  
299 Windows. Установлено наличие по меньшей мере трех уникальных  
300 аминокислотных позиций в молекуле НА1, которые могут быть связаны с  
301 приобретением ингибиторочувствительности вирусами линии В/Yamagata:  
302 Lys-86-Met; Asn-163-Ser, Lys-224-Asn (*Ларионова Н.В. и Киселева И.В.,*  
303 *личное сообщение*). Все выявленные аминокислотные замены находятся  
304 вблизи антигенного сайта: аминокислотные остатки 86 и 224 расположены в  
305 непосредственной близости от антигенного сайта НА, а 163 остаток находится  
306 в 160 петле. Ни одна из выявленных аминокислотных замен не затрагивает  
307 напрямую рецептор-связывающий сайт, но все они находятся недалеко от  
308 него. Аминокислотная замена в позиции 163, как возможная детерминанты  
309 рецепторной специфичности, описана также в работе Wang *et al.* [41].  
310 Консервативная позиция Asn-163 у вирусов линии В/Victoria является сайтом  
311 гликозилирования, а у вирусов линии В/Yamagata она утрачена вследствие  
312 делеции.

313 Клиническая картина заболеваний, вызываемых вирусами гриппа В,  
314 варьирует от легкой инфекции верхних дыхательных путей до тяжелой  
315 пневмонии [31, 33]. Вирусы гриппа В линии В/Victoria, адсорбирующиеся на  
316 сиалилсодержащих рецепторах обоих типов и на сульфатированных  
317 олигосахаридах, скорее могут быть причастны к тяжелым инфекциям с  
318 развитием бронхопневмоний и желудочно-кишечных заболеваний, чем

319 вирусы линии В/Yamagata, прикрепляющиеся только к Sia $\alpha$ -2,6Gal  
320 гликопротеинам верхних дыхательных путей [41].

### 321 5 Температурочувствительность репродукции

322 Одним из факторов успешной репродукции эпидемических вирусов  
323 гриппа является их широкая приспособляемость к температурному диапазону  
324 функционирования организма хозяина.

325 Первые вирусы гриппа человека А и В, выделенные на заре своего  
326 открытия, активно размножались при температурах, превышающих  
327 оптимальные для их репродукции значения (32–36°C), то есть обладали так  
328 называемым *non-ts* (non-temperature sensitive, температуроустойчивым)  
329 фенотипом. Многочисленные свидетельства привели к однозначному  
330 заключению о том, что циркулирующие вирусы гриппа человека всегда  
331 обладают устойчивостью к повышению температуры инкубации, что  
332 определяет их вирулентность, позволяя успешно противостоять  
333 неспецифическим факторам защиты организма [17]. Было установлено, что  
334 предельно допустимая верхняя ограничительная температура репродукции  
335 вирусов гриппа А в развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) – 40°C, а у  
336 вирусов гриппа В – 38°C. Мнение о том, что все эпидемические вирусы гриппа  
337 представлены температуроустойчивыми вариантами, бытовало вплоть до  
338 конца 1970-х гг., пока в циркуляции не появились первые со времени  
339 открытия вирусов гриппа *ts*-варианты (temperature sensitive,  
340 температурочувствительные) сначала вирусов гриппа А [16, 110], а позже и В  
341 [9, 79]. В эпидемический период 1977–78 года 17 из 26 изолятов сероподтипа  
342 А(Н1N1) и 2 из 11 изолятов А(Н3N2) имели *ts* фенотип. При этом вирусы,  
343 выделенные в одном городе и даже от одного индивидуума, значительно  
344 варьировали по признаку температурочувствительности. Изолят А(Н1N1) с  
345 температурой репродукции в МДСК, ограниченной 38°C, оказался частично  
346 аттенуированным для человека. *Ts* мутант, с ограничительной температурой  
347 репродукции 37°C, проявил себя еще более аттенуированным в тесте на

348 волонтерах, тогда как изолят с предельно допустимой температурой  
349 репродукции 39°C был значительно более реактогенным [34, 110]. Был сделан  
350 вывод о том, что появление в природе вирусов с *ts* фенотипом, наряду с *non-*  
351 *ts*, означает, что вирусы варьирующей вирулентности даже из одного  
352 сероподтипа, естественно социркулируют в сообществе [110]. Дальнейшие  
353 исследования обнаружили, что пропорция *ts* вирусов неуклонно возрастала с  
354 годами наблюдения, так если в 1949–1957 годах *ts* вирусы составляли 8,3% от  
355 всех исследованных изолятов циркулировавших в тот пандемический сезон  
356 вирусов гриппа сероподтипа А(Н1N1), то в 1979 – 1980 годах они составили  
357 82,4% популяции активных в тот эпидемический период вирусов А(Н3N2)  
358 [34].

359 В молекулярно–генетических исследованиях вирусов гриппа А  
360 человека, птиц и реассортантов между ними чувствительность к температуре  
361 репликации была обусловлена мутациями в белке полимеразного комплекса  
362 PB2 [54, 55, 88, 93]. Для вирусов гриппа В подобных исследований не  
363 проводилось, однако, в пользу определяющей роли белков полимеразного  
364 комплекса в температурочувствительности/устойчивости репродукции  
365 вирусов гриппа как А, так и В свидетельствует молекулярно–генетический  
366 анализ доноров аттенуации для живых гриппозных вакцин, полученных за  
367 счет холодовой адаптации эпидемических вирусов к репродукции в РКЭ при  
368 пониженной до 25°C температуре и реассортантных штаммов между  
369 эпидемическими вирусами гриппа А и В и донорами аттенуации для вакцин  
370 Ультравак® НПО Микроген, Россия и FluMist®, США [6, 70].

371 Анализ литературных данных позволяет согласиться с заключением, что  
372 существует определенная цикличность проявления *ts*–признака у вирусов  
373 гриппа [7, 79].

374 Частота выделения *ts* эпидемических вирусов варьирует в зависимости от  
375 периода их циркуляции. Прослеживается следующая волнообразная  
376 закономерность: каждый новый цикл открывается появлением в циркуляции

377 антигенно новых *non-ts* штаммов, которые затем сменяются штаммами,  
378 обладающими *ts* фенотипом [7]. При этом наибольшее число волн было  
379 зафиксировано для самых быстро эволюционирующих вирусов гриппа –  
380 А(Н3N2). Существенно меньше подобных волн было отмечено для менее  
381 лабильных вирусов гриппа А(Н1N1) и еще меньше – для вирусов гриппа В.  
382 Отмечено появление только одной волны преобладания  
383 температурочувствительных вирусов гриппа В, которое началось в конце  
384 1990–х гг. и продолжается до сих пор. Возможно, это связано с большей  
385 адаптацией вируса гриппа В к человеческой популяции из-за его более  
386 древнего происхождения [132], в результате чего он сохраняет на протяжении  
387 долгих лет определенную преимущество как своих антигенных, так и  
388 фенотипических признаков.

389 Было установлено, что ранние штаммы вирусов гриппа В: В/Lee/40,  
390 В/Душанбе/62/66 и В/СССР/69 (*Ларионова Н.В., Киселева И.В., личное*  
391 *сообщение*), как и другие описанные в литературе штаммы этого периода  
392 выделения – В/95/59 [14], В/Ann Arbor/1/66 [86], В/2/67 [71], В/Hong Kong/8/73  
393 [97] проявляли нечувствительность к повышенной температуре инкубации.

394 Анализ штаммов, выделенных в период с 1986 по 1998 гг., показал, что  
395 шесть из десяти вирусов обладали *non-ts* фенотипом. Это три штамма линии  
396 В/Victoria (В/Ann Arbor/1/86 [20], В/Victoria/2/87, В/Shangdong/7/97) и три  
397 штамма линии В/Yamagata (В/Beijing/203/89, В/Harbin/07/94 и  
398 В/Yamanashi/166/98). Остальные штаммы линии В/Victoria (В/Ann Arbor/2/86  
399 [15], В/Рига/3968/86, В/СССР/3/87) и штамм линии В/Yamagata  
400 (В/Петербург/92/95) оказались чувствительными к повышенной температуре.  
401 Таким образом, признак температурочувствительности вирусов 1980–х –  
402 1990–х годов выделения проявлял мозаичность с небольшим преобладанием  
403 устойчивых к повышенной температуре инкубации штаммов (60% составляли  
404 штаммы, обладающие *non-ts* фенотипом, и 40% – *ts* фенотипом) [9].

405 Вирусы 1990–2001 гг. выделения, которые относились к линии  
406 В/Yamagata: В/Tokyo/53/99, В/Johannesburg/05/99, В/Shanghai/72/99,  
407 В/Arkhangelsk/312/99, В/Sichuan/379/99, В/Oakland/1/2000, В/Mexico  
408 City/84/2000, В/Guangdong/120/2000 и В/Victoria/504/2000 обладали  
409 выраженным *ts* фенотипом, плохо размножаясь при повышенной температуре  
410 инкубации. Позже температуроустойчивые вирусы вновь появились среди  
411 вирусов гриппа В: В/Massachusetts/2/2012 (линия В/Yamagata),  
412 В/Texas/02/2013 (линия В/Victoria). Приведенные данные свидетельствуют о  
413 наличии определенной цикличности изменения *ts*-признака среди вирусов  
414 гриппа В. Если штаммы 1940–х – 1970–х лет выделения в подавляющем  
415 большинстве представляли собой температуроустойчивые варианты, то  
416 группа вирусов 1999–2001 гг. лет выделения включает в себя исключительно  
417 температурочувствительные штаммы. Промежуток времени с начала 1980–х  
418 до конца 1990–х годов, когда в циркуляции одновременно находились как  
419 вирусы, обладающие как *ts*, так и *non-ts* фенотипом, можно рассматривать как  
420 некий переходный период от температурорезистентных к  
421 температурочувствительным вирусам (*Ларионова Н.В., личное сообщение*).

422 Причина такой волнообразной изменчивости может заключаться в  
423 эволюционной задаче вируса, которая состоит в распространении в популяции  
424 [69]. Для реализации этой задачи вирусу, как паразиту, нет причины, и даже  
425 вредно, уничтожать хозяина, если вирус респираторным путем передачи  
426 способен стабильно распространяться в сообществе. Поэтому  
427 температурочувствительные вирусы продолжают длительно сохранять  
428 способность к циркуляции за счет респираторной трансмиссии.

429 Как допустимую вероятность можно рассматривать появление в  
430 результате эволюционного отбора новых температуроустойчивых вариантов,  
431 поскольку вирусы человека имеют генетический потенциал к проявлению  
432 *non-ts* фенотипа, который усиливает патогенность вируса.  
433 Температуроустойчивый вирус, как более сильный патоген, широко

434 распространяется, вытесняет ослабленные вирусы, но постепенно, с  
435 усилением в сообществе иммунной прослойки, эволюционирует в сторону  
436 появления менее вирулентных вариантов.

437 Эволюция температурочувствительности происходит параллельно с  
438 антигенной эволюцией, но независимо от нее. Отмечены факты циркуляции  
439 антигенно однородных вирусов, различающихся по  
440 температурочувствительности. Особенно тяжелые эпидемии возможны при  
441 сочетании антигенной новизны и *non-ts* фенотипа.

442 В работе [78] на примере вирусов В/Ned/537/2005 (линия В/Yamagata) и  
443 В/Malaysia/2506/2004 (линия В/Victoria) была сделана попытка понять  
444 механизм формирования температурочувствительного фенотипа вирусов  
445 гриппа В. Авторы предполагают, что точная настройка экспрессии белка НА  
446 в соответствии с температурой органов-мишеней организма хозяина может  
447 быть еще одной стратегией вирусной адаптации в дополнение к хорошо  
448 известным механизмам, связанным с использованием рецепторов,  
449 активностью полимеразы или ускользанием от иммунитета.

450 Возвращаясь к вопросу о эпидемиологическом значении двух линий  
451 вирусов гриппа В и о том, что в последние несколько лет вирусы линии  
452 В/Yamagata практически перестали циркулировать, стоит привести мнение  
453 Laporte *et al.* [78], показавших, что для активации расщепления НА0 и  
454 накопления гемагглютинина в инфекционной форме у вирусов линии  
455 В/Victoria наблюдается более строгая зависимость от температуры 33°C и  
456 умеренной кислотности. Именно такие показатели присущи верхним  
457 дыхательным путям человека. Авторы считают, что оптимальная для вирусов  
458 В/Victoria сонастройка с параметрами верхних дыхательных путей дает  
459 вирусам линии В/Victoria преимущества в сравнении с В/Yamagata-  
460 подобными вирусами.

461 Учитывая этот факт, объяснение исчезновения в 2020 году вирусов  
462 гриппа линии В/Yamagata вследствие беспрецедентных

463 противоэпидемических мер, развернутых для борьбы с COVID–19,  
464 представляется мало убедительным, потому что не объясняет избирательного  
465 исчезновения В/Yamagata–подобных вирусов при активной циркуляции  
466 других (риновирусы, вирусы гриппа H3N2, В/Victoria–подобные вирусы). А  
467 вот с точки зрения ослабления вирусов линии В/Yamagata их исчезновение  
468 становится более логичным.

#### 469 **6 Устойчивость репродукции к пониженной температуре**

470 Ретроспективный анализ показал, что в течение последних 40–45 лет  
471 циркулировали не только температурочувствительные, но и природно–  
472 холодоустойчивые вирусы гриппа А и В, способные к репродукции в РКЭ при  
473 пониженной до 25°C температуре инкубации. Среди вирусов гриппа В  
474 холодоустойчивостью репродукции обладали, к примеру, вирусы линии  
475 В/Yamagata – В/Jilin/20/03 и В/Texas/06/11 [10]. Следует отметить, что эти  
476 вирусы не приобрели эпидемического значения.

477 Роль холодоустойчивости природных изолятов вирусов гриппа не  
478 исследована, однако сопоставление с селективно полученными *ts/ca*–  
479 донорами аттенуации А и В для живой гриппозной вакцины [1] дает основания  
480 полагать, что *ca*–фенотип «диких» вирусов, особенно в сочетании с  
481 температурочувствительностью, является опосредованным указанием на их  
482 сниженную вирулентность (естественную аттенуацию).

483 Локализация патогена в верхних дыхательных путях человека и  
484 неспособность проникнуть в нижние отделы респираторного тракта – это,  
485 вероятно, еще один механизм выживания вируса в популяции,  
486 иммунорезистентной за счет прошлых эпидемий и вакцинации, что дает  
487 вирусу еще какой–то шанс циркулировать в сообществе до возникновения  
488 нового антигенного варианта.

#### 489 **7 Термочувствительность гемагглютинина**

490 Феномен термочувствительности/термостабильности гемагглютинина  
491 вируса гриппа впервые был описан в 1985 году Scholtissek [126], который

492 показал, что разные штаммы вируса гриппа А по-разному переносят  
493 нагревание до высоких температур. При этом одни вирусы сохраняли  
494 способность к гемагглютинации после 20-минутного нагревания при 54°C, а  
495 другие уже при 50°C полностью утрачивали гемагглютинирующую  
496 активность. С тех пор в литературе время от времени появляются отдельные  
497 публикации о термоустойчивости НА вирусов гриппа А [19, 103, 126]. Так, в  
498 экспериментах *in vivo* показана корреляция между уровнем  
499 термостабильности НА вируса гриппа А(H1N1) pdm09 и его патогенностью  
500 для лабораторных животных [19]. Наиболее патогенный для мышей вирус  
501 A/South Africa/3626/2013 A(H1N1) pdm09 сохранял активность НА даже при  
502 60–65°C. Логично было бы предположить, что с точки зрения сохранения вида  
503 вирусу выгоднее иметь гемагглютинин, устойчивый к температурным  
504 воздействиям. Однако среди высокопатогенных вирусов гриппа птиц  
505 встречаются как термолабильные, так и термостабильные штаммы [122, 126].  
506 На основании немногочисленных имеющихся данных пока трудно выявить  
507 эволюционную направленность и истинное биологическое значение признака  
508 термочувствительности гемагглютинина вируса гриппа, которое еще только  
509 предстоит определить.

510 Некоторые авторы пытались найти параллель между  
511 термочувствительностью гемагглютинина вируса гриппа А и  
512 чувствительностью вируса к низким значениям рН [30, 83, 102, 121, 122]. Эти  
513 два свойства вируса гриппа А иногда рассматриваются параллельно как  
514 факторы, обуславливающие стабильность НА в целом (см. следующий  
515 раздел).

516 Было показано, что стабильность НА коррелирует с его  
517 термостабильностью [121]. В качестве молекулярной основы стабильности  
518 НА предполагают наличие многочисленных аминокислотных остатков,  
519 расположенных по всему тримеру НА. При этом отмечают, что это свойство  
520 следует контролировать не генотипически, а фенотипически [123].



521 Относительно же вирусов гриппа В наблюдается практически полный  
522 провал в данных. Как ни удивительно, но в доступной литературе мы не нашли  
523 упоминаний об аналогичных исследованиях с вирусами гриппа В. Имеется  
524 единственная работа, в которой показано, что вирусы гриппа В в целом  
525 значительно менее стабильны в аэрозолях при 55%-ной относительной  
526 влажности окружающей среды, чем вирусы гриппа А(Н3N2) [71]. Возможно,  
527 такое отсутствие информации объясняется тем, что вирусы гриппа В никогда  
528 не рассматривались как потенциальный источник пандемий, а именно  
529 стабильность НА ряд авторов позиционирует как необходимый момент для  
530 обеспечения пандемического потенциала вируса. Предполагают, что для  
531 оценки пандемического и патогенного потенциала вируса гриппа для людей  
532 следует учитывать не только специфичность связывания гликановых  
533 рецепторов, но и уровень стабильности НА [122].

#### 534 **8 Чувствительность к низкому уровню pH (<5–6)**

535 Безоболочечные вирусы экологически устойчивы к повышенным  
536 температурам и могут легко выдерживать сухую и кислую среду. Как правило,  
537 они хорошо размножаются в кислой среде. Напротив, сложноорганизованные  
538 вирусы с липидной оболочкой, такие, как вирусы гриппа, РС-вирусы, SARS–  
539 CoV–2 чувствительны к нагреванию; кроме того, они разрушаются кислотами  
540 и детергентами, чувствительны к окислителям, липидным растворителям и  
541 УФ-облучению [43, 47, 48, 52, 61–64, 66, 74, 76, 87, 96, 107, 109, 112, 113, 125,  
542 143]. Это общие для всех сложноорганизованных вирусов, обладающих  
543 липидной оболочкой, физико-химические характеристики. Кроме  
544 экологического воздействия кислой среды на вирусную частицу, низкие  
545 значения pH необходимы для определенных этапов репликации вируса,  
546 причем этот механизм практически универсален и для вирусов гриппа А, и для  
547 вирусов гриппа В.

548 НА вирусов гриппа демонстрирует кислотостабильность и предпочитает  
549 температуру около 33°C, что указывает на выраженную адаптацию к верхним

550 дыхательным путям человека, где рН слегка кислый и температура более  
551 низкая, чем в легких. Особенно четко температурозависимость проявляется у  
552 вирусов гриппа В [78].

553 Кислая среда (рН <5–6) необходима для того, чтобы в эндосомах  
554 произошло слияние оболочки вируса гриппа и цитоплазматической мембраны  
555 эпителиальной хозяйской клетки. Под воздействием низких рН  
556 гомотримерный гликопротеин НА претерпевает конформационные  
557 изменения, которые опосредуют слияние вирусной оболочки с мембраной–  
558 мишенью [72]. Это является одним из первых этапов репродукции вируса  
559 [121]. Установлено, что в целом для активации НА вируса гриппа А  
560 характерен диапазон рН от 4,8 до 6,2 [122]. С другой стороны, существует  
561 некое пороговое значение рН, ниже которого происходит деградация НА. Этот  
562 пороговый уровень рН является штаммоспецифичным. После обработки  
563 различных штаммов при пониженном значении рН стабильность их НА и  
564 инфекционность снижаются [126, 127].

565 Под кислотостабильностью НА подразумевают такой уровень рН, при  
566 котором запускаются необратимые конформационные изменения. Если  
567 вирион подвергается воздействию достаточно низкого рН вне клетки–хозяина,  
568 белок НА преждевременно активируется, происходят необратимые  
569 конформационные изменения, в результате которых вирион инактивируется  
570 [123].

571 Стабильность НА стала важным фактором, определяющим круг хозяев  
572 для вируса гриппа, его инфекционность, трансмиссивность и пандемический  
573 потенциал для человека [95]. В ходе эндоцитоза происходит последовательное  
574 понижение рН в эндосомах и лизосомах (от 6,0–6,5 до 4,6–5,0) [95].  
575 Расщепленный НА1/НА2 запускается низким рН, вызывая необратимые  
576 конформационные изменения, которые вызывают слияние мембран.

577 Если материалы об изучении стабильности инфекционного вируса гриппа  
578 А при низких значениях водородного показателя регулярно публиковались,

579 начиная с 1980–х годов [72, 121, 123, 126, 127, 149], то в доступной литературе  
580 нашлось только два упоминания чувствительности вирусов гриппа В к кислой  
581 среде [27, 100]. В работе Mould *et al.* [100] доказана необходимость активности  
582 ионного канала для «раздевания» вируса гриппа В в эндосомах. Установлено,  
583 что мембранный белок М2 вируса гриппа В обладает активностью ионных  
584 каналов, а коэкспрессия М2 с НА предотвращает изменения в конформации  
585 НА, индуцированные низким рН, во время транспорта к поверхности клетки.  
586 Обзорная статья Caffrey и Lavie [27] посвящена скорее не  
587 устойчивости/чувствительности вируса гриппа В при низком уровне рН, а  
588 высоко консервативному для всех вирусов гриппа (не только А, но и В)  
589 триггерному механизму, посредством которого низкие значения рН запускают  
590 конформационные изменения НА.

591 К настоящему моменту прямая связь эволюционной изменчивости  
592 антигенной структуры вирусов гриппа с термостабильностью их НА и  
593 чувствительностью к кислой среде не установлена. Известно только, что  
594 повышение патогенности вируса гриппа птиц А(Н5N1) для кур сопряжено с  
595 увеличением рН активации НА [44], а значительные различия в  
596 термостабильности НА среди разных штаммов гриппа А не коррелируют с  
597 различиями в их стабильности при низком рН [126].

598 Сочетание рН активации НА и рН инактивации вириона при значении  
599 ниже 5,6 было связано с адаптацией человека. Полагают, что оба свойства  
600 (термостабильность гемагглютинина и чувствительность к низким значениям  
601 рН следует учитывать в алгоритмах оценки риска пандемического потенциала  
602 вирусов гриппа А [151]. Аналогичная информация относительно вирусов  
603 гриппа В в литературе отсутствует.

## 604 9 Заключение

605 Невозможно сделать какие–то затрагивающие широкий временной  
606 диапазон долгосрочные прогнозы в отношении направлений дальнейшего  
607 эволюционирования вирусов гриппа В. Неизвестно, появятся ли снова в

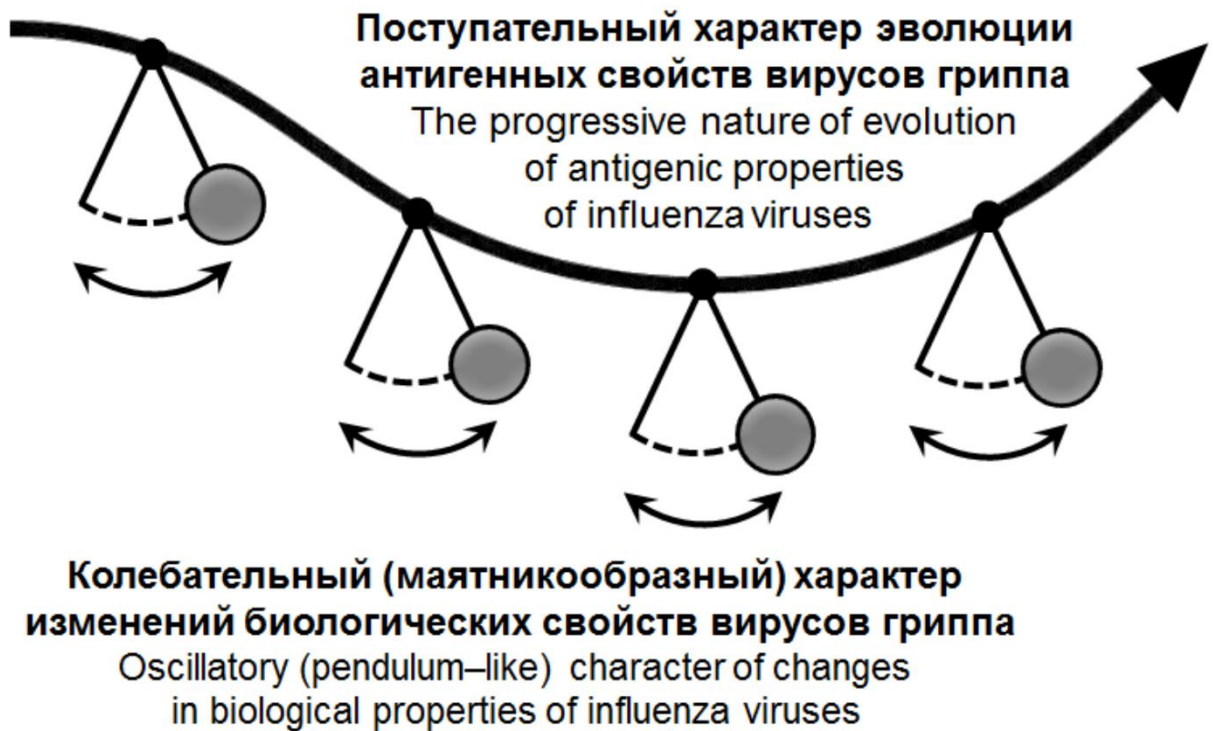
608 циркуляции вирусы линии В/Yamagata, возникнет ли новая, радикальным  
609 образом отличающаяся линия или будет развиваться только линия В/Victoria.  
610 Длительная циркуляция вирусов гриппа в популяции приводит к их  
611 значительной гетерогенности по многим биологическим свойствам, в основе  
612 которой лежит приспособление к возрастающему иммунологическому прессу.  
613 Непрерывное появление мутаций в гемагглютинине со временем приводит к  
614 изменению антигенных свойств и является причиной антигенного дрейфа;  
615 анализ сопровождающей антигенный дрейф эволюционной изменчивости  
616 предоставляет значимую информацию об антигенности, патогенности,  
617 рецепторсвязывающей специфичности, гликозилировании и других свойствах  
618 вирусов. Биологические свойства возбудителя так или иначе определяют его  
619 способность к самосохранению. Каким бы антигенно новым не был очередной  
620 вариант вируса гриппа, вне зависимости от своей антигенной новизны и  
621 уникальности он будет обладать определенным набором биологических  
622 свойств, комбинация которых позволит возбудителю наилучшим образом  
623 выживать в организме чувствительного хозяина.

624 **Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке  
625 Российского научного фонда, грант № 23–25–00070.

РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Характер эволюции антигенных и биологических свойств вирусов гриппа.

**Figure 1.** The evolution pattern for influenza virus antigenic and biological properties.



## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Киселева И. В.** – доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией отдела вирусологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ул. академика Павлова, 12, 197022, Санкт–Петербург, Россия;

телефон: 8(812)234-68-60 / 8(911)224-74-62;

факс: 8(812)234-68-68;

e-mail: [irina.v.kiseleva@mail.ru](mailto:irina.v.kiseleva@mail.ru)

**Irina V. Kiseleva** – PhD, Doc.Biol.Sci., Professor, Head of the Laboratory of the Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov Street, 197022, St Petersburg, Russia;

telephone: 8(812)234-68-60 / 8(911)224-74-62;

fax: 8(812)234-68-68;

e-mail: [irina.v.kiseleva@mail.ru](mailto:irina.v.kiseleva@mail.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Ларионова Н. В.** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела вирусологии, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ул. академика Павлова, 12, 197022, Санкт-Петербург, Россия;

телефон: 8(921)332-80-61;

e-mail: [nvlarionova@mail.ru](mailto:nvlarionova@mail.ru)

**Natalie V. Larionova** – PhD, Doc.Biol.Sci., Leading Research Associate of the Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, 12 Acad. Pavlov Street, 197022, St Petersburg, Russia;

telephone: 8(921)332-80-61;

e-mail: [nvlarionova@mail.ru](mailto:nvlarionova@mail.ru)

**Желтухина А. И.** – младший научный сотрудник отдела этиологии и эпидемиологии, ФГБУ «Научно–исследовательский институт гриппа им. А.А.

Сморозинцева» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт–Петербург, ул. профессора Попова, 15/17, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России;

телефон: 8(903)093-28-45;

e–mail: [alena.zheltuhina@influenza.spb.ru](mailto:alena.zheltuhina@influenza.spb.ru)

**Alena I. Zheltukhina** – Junior Researcher of the Department of Etiology and Epidemiology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, 15/17 Professor Popov Street, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation;

telephone: 8(903)093-28-45;

e–mail: [alena.zheltuhina@influenza.spb.ru](mailto:alena.zheltuhina@influenza.spb.ru)

**Блок 3. Метаданные статьи**

ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСА ГРИППА В: РАЗНООБРАЗИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ  
СВОЙСТВ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ  
THE INFLUENZA B VIRUS EVOLUTION: DIVERSITY OF BIOLOGICAL  
PROPERTIES THROUGH THE PRISM OF GENETIC VARIABILITY

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ВИРУСЫ ГРИППА В  
INFLUENZA B VIRUSES

**Ключевые слова:** грипп; эволюция; вирусы гриппа В биологические свойства.

**Keywords:** influenza; evolution; influenza B viruses; biological properties.

Обзоры.

Количество страниц текста – 15, количество таблиц – 0, количество рисунков – 1.

25.03.2024



### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Номер и ссылка	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1.	Александрова Г.И., Климов А.И. 1994. Живая вакцина против гриппа, <i>СПб: Наука. 1994. 152с.</i>	[Alexandrova G.I., Klimov A.I. Live influenza vaccine, <i>St. Petersburg: Science. 1994, 152p. (in Russ.)</i> ]	—
2.	Иванова В.Т., Матюшина, Р.О., Слепушкин Е.И., Бурцева Е.И., Оскерко Т.А., Шевченко Е.С., Трушакова С.В., Курочкина И.Е., Загорская Ю.Н., Черкасов Е.Г., Меркулова, Л.Н., Федоритова Е.Л. Эпидемические штаммы вирусов гриппа А и В в сезоне 2005–2006 гг. в России // <i>Вопросы вирусологии. 2008. Т. 53. № 4. С. 13–18.</i>	[Ivanova V.T., Matiushina R.O., Slepushkin A.N., Burtseva E.I., Oskerko T.A., Shevchenko E.S., Trushakova S.V., Kurochkina I.a.E., Zagorskaia Iu.N., Cherkasov E.G., Merkulova L.N., Feodoritova E.L. [Epidemic strains influenza	PMID: 18756810 URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18756810/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18756810/</a>

		viruses A and B in the 2005–2006 season in Russia]. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol</i> , 2008, vol. 53, no. 4, pp. 13–18. (in Russ.)]	
3.	Иванова В.Т., Ракутина Р.О., Слепушкин А.Н., Бурцева Е.И., Оскерко Т.А., Шевченко Е.С., Федорова Н.В., Кордюкова Л.В., Трушакова С.В., Черкасов Е.Г., Меркулова Л.Н., Федоритова Е.Л. Свойства эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В, циркулировавших в эпидемическом сезоне 2004–2005 гг. в России // <i>Вопросы вирусологии</i> . 2006. Т. 51. № 6. С. 27–30.	[Ivanova V.T., Rakutina R.O., Slepushkin A.N., Burtseva E.I., Oskerko T.A., Shevchenko E.S., Fedorova N.V., Kordiukova L.V., Trushakova S.V., Cherkasov E.G., Merkulova L.N., Feodoritova E.L. The properties of the epidemic influenza viruses A and B strains circulating in Russia in the 2004–2005 epidemic season. <i>Voprosy Virusologii = Vopr</i>	PMID: 17214079 URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17214079/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17214079/</a>

		<i>Virusol. 2006, vol. 51, no. 6, pp. 27–30. (in Russ.)]</i>	
4.	Иванова В.Т., Трушакова С.В., Оскерко Т.А., Шевченко Е.С., Колобухина Л.В., Вартанян Р.В., Белякова Н.В., Яцышина СБ., Феодоритова Е.Л., Зуева Н.Д., Бурцева Е.И. Характеристика циркулировавших в России в сезон 2007–2008 гг. эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В // <i>Вопросы вирусологии. 2009. Т. 54. № 5. С. 28–33.</i>	[Ivanova V.T., Trushakova S.V., Oskerko T.A., Shevchenko E.S., Kolobukhina L.V., Vartanyan R.V., Belyakova N.V., Yatsyshina SB., Feodoritova E.L., Zueva N.D., Burtseva E.I. The characteristics of epidemic influenza A and B strains circulating in Russia during the 2007–2008 season. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol, 2009, vol. 54, no. 5, pp. 28–33. (in Russ.)]</i>	PMID: 19882900 URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882900/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882900/</a>
5.	Карпова Л.С., Маринич И.Г., Смородинцева Е.А., Столяров К.А. Особенности эпидемий в	Karpova L.S., Marinich I.G., Smorodintseva E.A., Stolyarov	URL:

	сезон 2005–2006 годов // <i>Эпидемиология и вакцинопрофилактика</i> . 2007. Т. 33. № 2. С. 6–9.	К.А. Peculiarities of epidemics in the 2005–2006 season. <i>Epidemiology and vaccinal prevention</i> . 2007, vol. 33, no. 2, pp. 6–9. (in Russ.)]	<a href="https://cyberleninka.ru/article/n/obshchestvennosti-epidemii-grippa-v-sezon-2005-2006-godov">https://cyberleninka.ru/article/n/obshchestvennosti-epidemii-grippa-v-sezon-2005-2006-godov</a>
6.	Киселева И.В., Ларионова Н.В., Voeten J.T.M., Teley L.C.P., Drieszen van der Cruijzen S.K.M., Heldens J.G.M., van den Bosch J.F., Руденко Л.Г. Ведущая роль генов полимеразного комплекса в аттенуации отечественной живой гриппозной вакцины А и В // <i>Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии</i> . 2010. № 6. С. 41–47.	[Kiseleva I.V., Larionova N.V., Voeten J.T.M., Teley L.C.P., Drieszen van der Cruijzen S.K.M., Heldens J.G.M., van den Bosch J.F., Rudenko L.G. Leading role of genes coding polymerase complex in attenuation of domestic donor viruses for A and B live influenza vaccine. <i>Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol</i> . 2010, no. 6, pp. 41–47. (in Russ.)]	PMID: 21381376 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.53fce2c7-65f416c9-f96e9692-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21381376/">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.53fce2c7-65f416c9-f96e9692-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21381376/</a>

7.	<p>Киселева И.В., Ларионова Н.В., Литвинова О.М., Иванова В.В., Исакова И.Н., Медведева Т.Е., Александрова Г.И., Руденко Л.Г. 2002. Изменение признака температурочувствительности как отражение эволюционной изменчивости эпидемических штаммов вирусов гриппа // <i>Медицинский академический журнал</i>. 2002. Т. 2. № 3, С. 49–57.</p>	<p>[Kiseleva I.V., Larionova N.V., Litvinova O.M., Ivanova V.V., Isakova I.N., Medvedeva T.E., Alexandrova G.I., Rudenko L.G. 2002. Changes in the temperature sensitivity as a reflection of the evolutionary variability of epidemic strains of influenza viruses. <i>Medical Academic Journal</i>. 2002. Vol. 2. no. 3, pp. 49–57. (in Russ.)]</p>	–
8.	<p>Коновалова Н.И., Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Григорьева В.А., Даниленко Д.М., Иванова А.В., Смирнова Т.С., Лобова Т.Г., Щеканова С.М. Этиологическая характеристика эпидемий гриппа 2006–2009 гг. в Российской Федерации</p>	<p>[Konovalova N.I., Erokin M.Yu., Gudkova T.M., Grigorieva V.A., Danilenko D.M., Ivanova A.V., Smirnova T.S., Lobova T.G., Shchekanova S.M. Etiological characteristics</p>	<p>PMID: 20886706 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.6c2d64a3-65f414f2-6172d8df-">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.6c2d64a3-65f414f2-6172d8df-</a></p>

	(по данным НИИ гриппа СЗО РАМН) // <i>Вопросы вирусологии. 2010. Т. 55, № 4. С. 9–16.</i>	of the influenza epidemics of 2006–2009 in the Russian Federation (according to the data of the Research Institute of Influenza, North–Western Branch, Russian Academy of Medical Sciences). <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol, 2010, vol. 55, no. 4, pp. 9–16. (in Russ.)</i> ]	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886706/74722d776562/">74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20886706/</a>
9.	Ларионова Н.В., Киселева И.В., Исакова И.Н., Литвинова О.М., Руденко Л.Г. Фенотипические особенности эпидемических штаммов вируса гриппа В, выделенных в разные годы // <i>Вопросы вирусологии. 2006. Т. 51. № 5. С. 38–41.</i>	[Larionova N.V., Kiseleva I.V., Isakova I.N., Litvinova O.M., Rudenko L.G. Phenotype of epidemic influenza B virus strains isolated in different years. <i>Voprosy Virusologii = Vopr</i>	PMID: 17087064 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.ded5bc06-65f4144a-c74f3103-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087064/">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.ded5bc06-65f4144a-c74f3103-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087064/</a>

		<i>Virusol</i> , 2006, vol. 51, no. 5, pp. 38–41. (in Russ.)]	
10.	Ларионова Н.В., Киселева И.В., Руденко Л.Г. Эволюция вирусов гриппа по признаку чувствительности к температуре репродукции // <i>Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии</i> . 2019. Т. 96. № 6. С. 47–55.	[Larionova N.V., Kiseleva I.V., Rudenko L.G. Evolution of influenza viruses based on sensitivity to temperature of replication. <i>Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology</i> . 2019, vol. 96, no. 6, pp. 47–55. (in Russ.)]	URL: <a href="https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-47-55">https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-47-55</a>
11.	Лобова Т.Г., Прокопец А.В., Комиссаров А.Б., Даниленко Д.М., Паянкова А.А., Суховецкая В.Ф., Гудкова Т.М., Григорьева В.А., Грудинин М.П., Еропкин М.Ю. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа В, циркулировавших в Российской Федерации с	[Lobova T.G., Prokopets A.V., Komissarov A.B., Danilenko D.M., Paiankova A.A., Sukhovetskaia V.F., Gudkova T.M., Grigor'eva V.A., Grudinin M.P., Eropkin M.Iu. Evolutionary variability of	PMID: 23477250 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.24e5bc56-65fac205-4050a191-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477250/">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.24e5bc56-65fac205-4050a191-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477250/</a>

	2005 по 2012 г. // <i>Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57. № 6. С. 22–26.</i>	influenza B viruses in Russian Federation in 2005-2012. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol, 2012, vol. 57, no. 6, pp. 22-26. (in Russ.)]</i>	
12.	Львов Д.К., Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Федякина И.Т., Бовин Н.В., Игнатьева А.В., Краснослободцев К.Г., Феодоритова Е.Л., Трушакова С.В., Бреслав Н.В., Меркулова Л.Н., Мукашева Е.А., Хлопова И.Н., Воронина О.Л., Аксёнова Е.И., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Вартанян Н.В., Кистенёва Л.Б., Кириллов И.М., Прошина Е.С., Росаткевич А.Г., Кружкова И.С., Заплатников А.Л., Базарова М.В., Сметанина С.В., Харламов М.В., Карпов Н.Л., Шихин А.В. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в	Lvov D.K., Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Fedyakina I.T., Bovin N.V., Ignatieva A.V., Krasnoslobodtsev K.G., Feodoritova E.L., Trushakova S. L.V., Breslav N.V., Merkulova L.N., Mukasheva E.A., Khlopova I.N., Voronina O.L., Aksenova E.I., Kunda M.S., Ryzhova N.N. , Vartanyan N.V., Kisteneva L.B., Kirillov I.M., Proshina E.S., Rosatkevich A.G.,	<a href="https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4">doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-4</a>



	отдельных регионах России // <i>Вопросы вирусологии</i> . 2020. Т. 65, № 6. С. 335–349.	Kruzhkova I.S., Zaplatnikov A.L., Bazarova M.V., Smetanina S.V., Kharlamov M.V., Karpov N.L., Shikhin A.V. <a href="#">Peculiarities of the influenza and ARVI viruses circulation during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol</i>, 2020, vol. 65, no. 6, pp. 335–349. (in Russ.)]</a>	
13.	Львов Д.К., Бурцева Е.И., Лаврищева В.В. Информация Центра экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН об итогах эпидемического сезона 2009–2010 гг. по гриппу и ОРВИ (с 40–й недели 2009 г. по 22–ю неделю 2010 г.) в мире и	[L'vov D.K., Burtseva E.I., Lavrishcheva V.V. Information of the Center for Ecology and Epidemiology of Influenza, D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Russian Academy of	PMID: 21427956 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.3093e746-65f4097a-f1019989-">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.3093e746-65f4097a-f1019989-</a>

	<p>в России // <i>Вопросы вирусологии</i>, 2011. Т. 56. № 1. С. 44–49.</p>	<p>Medical Sciences, on the results of the 2009–2010 influenza and acute respiratory viral infection epidemic season (at week 40 of 2009 to week 22 of 2010) in the world and Russia. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol</i>, 2011, vol. 56, no. 1, pp. 44–49. (in Russ.)]</p>	<p><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21427956/74722d776562/">74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21427956/</a></p>
14.	<p>Медведева Т.Е., Гольдфарб В.Э., Немзер С.Л., Полежаев Ф.И., Румовский В.И., Александрова Г.И. Сравнительная характеристика rct40 и S генетических признаков вакцинных штаммов вируса гриппа и их корреляция с уровнем вирулентности для взрослых и детей. В сб.: <i>Иммунология и специфическая профилактика</i></p>	<p>[Medvedeva T.E., Goldfarb V.E., Nemzer S.L., Polezhaev F.I., Rumovsky V.I., Aleksandrova G.I. Comparative characteristics of rct40 and S genetic characteristics of influenza virus vaccine strains and their correlation with the</p>	—

	<i>гриппа у детей. 1971. Ленинград: Наука. С. 195–208.</i>	<i>level of virulence for adults and children. In: Immunology and specific prevention of influenza in children. 1971. Leningrad: Science. pp. 195–208. (in Russ.)]</i>	
15.	Медведева Т.Е., Егоров А.Ю., Климов А.И., Унанов С.С., Юминова Н.В., Выродов Б.В., Слепушкин А.Н., Обросова–Серова Н.П., Бурцева Е.И., Александрова Г.И. Аттенуированный рекомбинант вируса гриппа типа В/Энн Арбор/2/86 с холодоадаптированным штаммом В/Ленинград/14/17/55 // <i>Вопросы вирусологии. 1989. Т. 34. № 5. С. 584–598.</i>	[Medvedeva T.E., Egorov A.Yu., Klimov A.I., Unanov S.S., Yuminova N.V., Vyrodov B.V., Slepushkin A.N., Obrosova–Serova N.P., Burtseva E.I., Alexandrova G.I. Attenuated recombinant influenza type B virus obtained during crossing of virus B/Ann Arbor/2/86 with the cold–adapted strain B/Leningrad/14/17/55. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol,</i>	PMID: 2609642 URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2609642/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2609642/</a>

		1989, vol. 65, no. 6, pp. 335–349. (in Russ.)]	
16.	Полежаев Ф.И., Александрова Г.И. Выделение температурочувствительных штаммов вируса гриппа в эпидемию, вызванную вирусом А/Виктория в 1975–1976 гг. // <i>Вопросы вирусологии. 1979. Т. 24. № 4. С. 430.</i>	[Polezhaev F.I., Aleksandrova G.I. Isolation of temperature-sensitive strains of the influenza virus in the epidemic caused by the A/Victoria virus in 1975–1976. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol, 1979, vol. 24, no. 4, P. 430. (in Russ.)]</i>	PMID: 483779 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.719debc3-65f40b2b-c55bdeef-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/483779/">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.719debc3-65f40b2b-c55bdeef-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/483779/</a>
17.	Полежаев Ф.И., Смородинцев А.А. Роль температурочувствительных мутантов в естественной эволюции вируса гриппа // <i>Вопросы вирусологии. 1986. Т. 31. № 2. С. 148–152.</i>	[Polezhaev F.I., Smorodintsev A.A. Role of temperature-sensitive mutants in the natural evolution of the influenza virus]. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol, 1986, vol. 31, no. 2, pp. 48–152. (in Russ.)]</i>	PMID: 3524000 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.34a3a6c7-65f40d78-3b222086-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3524000/">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.34a3a6c7-65f40d78-3b222086-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3524000/</a>

18.	<p>Яхно М.А., Закстельская Л.И., Молибог Э.В., Иванова В.Т., Шендерович С.Ф. Сравнительные характеристики эпидемических штаммов вируса гриппа В, выделенных в 1980–1981 годах // <i>Вопросы вирусологии</i>. 1982. Т. 27. № 6. С. 656–661.</p>	<p>[Iakhno M.A., Zakstel'skaya L.I., Molibog E.V., Ivanova V.T., Shenderovich S.F. Comparative characteristics of epidemic strains of the influenza virus B isolated in 1980–1981. <i>Voprosy Virusologii = Vopr Virusol</i>, 1982, vol. 27, no. 6, pp. 656–661. (in Russ.)]</p>	<p>PMID: 6186087 URL: <a href="https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.92e2bb12-65f40f92-5ec9bc98-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6186087/">https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.92e2bb12-65f40f92-5ec9bc98-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6186087/</a></p>
19.	<p>Al Farroukh M., Kiseleva I., Bazhenova E., Stepanova E., Puchkova L., Rudenko L. Understanding the variability of certain biological properties of H1N1pdm09 influenza viruses. <i>Vaccines (Basel)</i>, 2022, vol. 10, no. 3, p. 395.</p>	–	doi: 10.3390/vaccines10030395
20.	<p>Alexandrova G.I., Maassab H.F., Kendal A.P., Medvedeva T.E., Egorov A.Y., Klimov A.I., Cox N.J. Laboratory properties of cold-adapted</p>	–	doi: 10.1016/0264-410x(90)90179-p

	influenza B live vaccine strains developed in the US and USSR, and their B/Ann Arbor/1/86 cold-adapted reassortant vaccine candidates. <i>Vaccine</i> , 1990, vol. 8, no. 1, pp. 61-64.		
21.	Ananthanarayan R., Paniker C.K. Non-specific inhibitors of influenza viruses in normal sera. <i>Bull World Health Organ</i> , 1960, vol. 22, no. 3-4, pp. 409-419.	—	PMID: 13793260
22.	Bedford T., Riley S., Barr I.G., Broor S., Chadha M., Cox N J., Daniels R.S., Gunasekaran C.P., Hurt A.C., Kelso A., Klimov A., Lewis N.S., Li X., McCauley J.W., Odagiri T., Potdar V., Rambaut A., Shu Y., Skepner E., Smith D.J., Suchard M.A., Tashiro M., Wang D., Xu X., Lemey P., Russell C.A. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift. <i>Nature</i> , 2015, vol. 523, no. 7559, pp. 217-220.	—	<a href="https://doi.org/10.1038/nature14460">doi: 10.1038/nature14460</a>

23.	Belshe R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. <i>Vaccine</i> , 2010, vol. 28, suppl. 4, pp. D45-53.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.028">10.1016/j.vaccine.2010.08.028</a>
24.	Blyth C.C., Foo, H., van Hal, S.J., Hurt, A.C., Barr, I.G., McPhie, K., Armstrong, P.K., Rawlinson W.D., Sheppard V., Conaty S., Staff M., Dwyer D.E. Influenza outbreaks during World Youth Day 2008 mass gathering. <i>Emerg Infect Dis</i> , 2010, vol. 16, no. 5, pp. 809-815.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.3201/eid1605.091136">10.3201/eid1605.091136</a>
25.	Bouvier N.M., Palese P. The biology of influenza viruses. <i>Vaccine</i> , 2008, vol. 26, suppl. 4, D49-53, pp. 1-8.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.039">10.1016/j.vaccine.2008.07.039</a>
26.	Brüssow H. The not so universal tree of life or the place of viruses in the living world. <i>Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci</i> , 2009, vol. 364, no. 1527, pp. 2263-2274.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0036">10.1098/rstb.2009.0036</a>

27.	Caffrey M., Lavie A. pH-Dependent Mechanisms of influenza infection mediated by hemagglutinin. <i>Front Mol Biosci</i> , 2021, vol. 8, p. 777095.	–	<a href="https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.777095">doi: 10.3389/fmolb.2021.777095</a>
28.	Caini S., Kuszniierz G., Garate V.V., Wangchuk S., Thapa B., de Paula Júnior F.J., Ferreira de Almeida W.A., Njouom R., Fasce R.A., Bustos P., Feng L., Peng Z., Araya J.L., Bruno A., de Mora D., Barahona de Gámez M.J., Pebody R., Zambon M., Higueros R., Rivera R., Kosasih H., Castrucci M.R., Bella A., Kadjo H.A., Daouda C., Makusheva A., Bessonova O., Chaves S.S., Emukule G.O., Heraud J.M., Razanajatovo N.H., Baraka, A., El Falaki F., Meije, A., Donker G.A., Huang Q.S., Wood T., Balmaseda A., Palekar R., Arévalo B.M., Rodrigues A.P., Guiomar R., Lee V.J.M., Ang L.W., Cohen C., Treurnicht F., Mironenko A., Holubka O., Bresee J., Brammer L., Le M.T.Q., Hoang P.V.M.,	–	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222381">doi: 10.1371/journal.pone.0222381</a>



	El Guerche-Séblain C., Paget J. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century. <i>PLoS One</i> , 2019, vol. 14, no. 9, p. e0222381.		
29.	Camilloni B., Neri M., Lepri E., Basileo M., Sigismondi N., Puzelli S., Donatelli I., Iorio A.M. An influenza B outbreak during the 2007/2008 winter among appropriately immunized elderly people living in a nursing home. <i>Vaccine</i> , 2010, vol. 28, no. 47, pp. 7536-7541.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.064">10.1016/j.vaccine.2010.08.064</a>
30.	Carr C.M., Chaudhry C., Kim P.S. Influenza hemagglutinin is spring-loaded by a metastable native conformation. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 1997, vol. 94, no. 26, pp. 14306-14313.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14306">10.1073/pnas.94.26.14306</a>

31.	Cate T.R. Clinical manifestations and consequences of influenza. <i>Am J Med</i> , 1987, vol. 82, no. 6A, pp. 15-19.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90555-9">doi: 10.1016/0002-9343(87)90555-9</a>
32.	Chen R., Holmes E.C. The evolutionary dynamics of human influenza B virus. <i>J Mol Evol</i> , 2008, vol. 66, no. 6, pp. 655-663.	–	<a href="https://doi.org/10.1007/s00239-008-9119-z">doi: 10.1007/s00239-008-9119-z</a>
33.	Chi C.Y., Wang S.M., Lin C.C., Wang H.C., Wang J.R., Su I.J., Liu C.C. Clinical features of children infected with different strains of influenza B in southern Taiwan. <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2008, vol. 27, no. 7, pp. 640-645.	–	<a href="https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31816be008">doi: 10.1097/INF.0b013e31816be008</a>
34.	Chu C.M., Tian S.F., Ren G.F., Zhang Y.M., Zhang L.X., Liu G.Q. Occurrence of temperature-sensitive influenza A viruses in nature. <i>J Virol</i> , 1982, vol. 41, no. 2, pp. 353-359.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/JVI.41.2.353-359.1982">doi: 10.1128/JVI.41.2.353-359.1982</a>

35.	Claverie J.M., Ogata H. Ten good reasons not to exclude viruses from the evolutionary picture. <i>Nat Rev Microbiol</i> , 2009, vol. 7, no. 8, pp. 615.	–	<a href="https://doi.org/10.1038/nrmicro2108-c3">doi: 10.1038/nrmicro2108-c3</a>
36.	Cohen A. Protection of mice against Asian influenza-virus infection by a normal horse-serum inhibitor. <i>Lancet</i> , 1960, vol. 2, no. 7154, pp. 791-794.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/s0140-6736(60)91859-6">doi: 10.1016/s0140-6736(60)91859-6</a>
37.	Connor R.J., Kawaoka Y., Webster R.G., Paulson J.C. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. <i>Virology</i> , 1994, vol. 205, no. 1, pp. 17-23.	–	<a href="https://doi.org/10.1006/viro.1994.1615">doi: 10.1006/viro.1994.1615</a>
38.	Couceiro J.N., Paulson J.C., Baum L.G. Influenza virus strains selectively recognize sialyloligosaccharides on human respiratory epithelium; the role of the host cell in selection of hemagglutinin receptor specificity. <i>Virus Res</i> , 1993, vol. 29, no. 2, pp. 155-165.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0168-1702(93)90056-s">doi: 10.1016/0168-1702(93)90056-s</a>

39.	da Silva D.B.B., de Oliveira Santos K.C., Benega M.A., de Paiva T.M. Differentiation of influenza B lineages circulating in different regions of Brazil, 2014-2016, using molecular assay. <i>Vaccine X</i> , 2022, vol. 12, p. 100220.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2022.100220">10.1016/j.jvacx.2022.100220</a>
40.	de Jong J.C., Beyer W.E.P., Palache A.M., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A.D.M.E. Mismatch between the 1997/1998 influenza vaccine and the major epidemic A(H3N2) virus strain as the cause of an inadequate vaccine-induced antibody response to this strain in the elderly. <i>J Med Virol</i> , 2000, vol. 61, no. 1, pp. 94-99.	–	PMID: 10745239 URL: <a href="https://core.ac.uk/reader/19186914?utm_source=linkout">https://core.ac.uk/reader/19186914?utm_source=linkout</a>
41.	de Lejarazu R.O., Domingo J.D., de Miguel A.G., Torres F.M., Quilo C.G., Guillén J.M., Piedrafita B., Marguello E.R. [Description of Influenza B in seasonal epidemics in Spain]. <i>Rev Esp Quimioter</i> , 2018, vol. 31, no. 6, pp. 511-519.	–	PMID: 30421881 URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6254476/pdf/revspquimioter-31-511.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6254476/pdf/revspquimioter-31-511.pdf</a>

42.	de Prada L.S., Rojo-Rello S., Domínguez G.M., Gómez E.T., de Lejarazu R.O., Eiros J.M., Sanz-Muñoz I. Influenza B lineages have more in common than meets the eye. Trivalent influenza vaccines trigger heterotypic antibodies against both influenza B viruses. <i>Front Microbiol</i> , 2021, vol. 12, p. 737216.	–	<a href="https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.737216">doi: 10.3389/fmicb.2021.737216</a>
43.	Dehbandi R., Zazouli M.A. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. <i>Lancet Microbe</i> , 2020, vol. 1, no. 4, p. e145.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30093-8">doi: 10.1016/S2666-5247(20)30093-8</a>
44.	DuBois R.M., Zaraket H., Reddivari M., Heath R.J., White S.W., Russell C.J. Acid stability of the hemagglutinin protein regulates H5N1 influenza virus pathogenicity. <i>PLoS Pathog</i> , 2011, vol. 7, no. 12, p. e1002398.	–	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002398">doi: 10.1371/journal.ppat.1002398</a>
45.	ECDC. 2018. Infographic: Influenza in Europe, season 2017-2018. Accessed 20 March 2024.	–	URL: <a href="https://www.ecdc.europa.eu/en/p">https://www.ecdc.europa.eu/en/p</a>

			<a href="#">ublications-data/infographic-influenza-europe-season-2017-2018</a>
46.	ECDC. 2018. Seasonal influenza - annual epidemiological report for 2017-2018. Accessed 20 March 2024.	—	URL: <a href="https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2017-18-season">https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2017-18-season</a>
47.	Eslami H., Jalili M. The role of environmental factors to transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19). <i>AMB Express</i> , 2020, vol. 10, no. 1, p. 92.	—	doi: 10.1186/s13568-020-01028-0
48.	Firquet S., Beaujard S., Lobert P.E., Sané F., Caloone D., Izard D., Hober D. Survival of enveloped and non-enveloped viruses on inanimate surfaces. <i>Microbes Environ</i> , 2015, vol. 30, no. 2, pp. 140-144.	—	doi: 10.1264/jsme2.ME14145

49.	Francis T., Jr. A new type of virus from epidemic influenza. <i>Science</i> , 1940, vol. 92, no. 2392, pp. 405-408.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1126/science.92.2392.405">10.1126/science.92.2392.405</a>
50.	Gambaryan A.S., Robertson J.S., Matrosovich M.N. Effects of egg-adaptation on the receptor-binding properties of human influenza A and B viruses. <i>Virology</i> , 1999, vol. 258, no. 2, pp. 232-239.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1006/viro.1999.9732">10.1006/viro.1999.9732</a>
51.	Gambaryan A.S., Tuzikov A.B., Piskarev V.E., Yamnikova S.S., Lvov D.K., Robertson J.S., Bovin N.V., Matrosovich M.N. Specification of receptor-binding phenotypes of influenza virus isolates from different hosts using synthetic sialylglycopolymers: non-egg-adapted human H1 and H3 influenza A and influenza B viruses share a common high binding affinity for 6'-sialyl(N-acetyllactosamine). <i>Virology</i> , 1997, vol. 232, no. 2, pp. 345-350.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1006/viro.1997.8572">10.1006/viro.1997.8572</a>

52.	Geller C., Varbanov M., Duval R.E. Human coronaviruses: Insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. <i>Viruses</i> , 2012, vol. 4, no. 11, pp. 3044-3068.	–	<a href="https://doi.org/10.3390/v4113044">doi: 10.3390/v4113044</a>
53.	Geraci J.R., St Aubin D.J., Barker I.K., Webster R.G., Hinshaw V.S., Bean W.J., Ruhnke H.L., Prescott J.H., Early G., Baker A.S., Madoff S., Schooley R.T. Mass mortality of harbor seals: pneumonia associated with influenza A virus. <i>Science</i> , 1982, vol. 215, no. 4536, pp. 1129-1131.	–	<a href="https://doi.org/10.1126/science.7063847">doi: 10.1126/science.7063847</a>
54.	Giesendorf B., Bosch F.X., Orlich M., Scholtissek C., Rott R. Studies on the temperature sensitivity of influenza A virus reassortants nonpathogenic for chicken. <i>Virus Res</i> , 1986, vol. 5, no. 1, pp. 27-42.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0168-1702(86)90063-8">doi: 10.1016/0168-1702(86)90063-8</a>
55.	Giesendorf B., Bosch F.X., Wahn K., Rot R. Temperature sensitivity in maturation of	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0168-1702(84)90056-X">doi: 10.1016/0168-1702(84)90056-X</a>



	mammalian influenza A viruses. <i>Virus Research</i> , 1984, vol. 1, no. 8, pp. 655-667.		
56.	Gimsa U., Grötzinger I., Gimsa J. Two evolutionary strategies of influenza viruses to escape host non-specific inhibitors: alteration of hemagglutinin or neuraminidase specificity. <i>Virus Res</i> , 1996, vol. 42, no. 1-2, pp. 127-135.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/0168-1702(96)01304-4">10.1016/0168-1702(96)01304-4</a>
57.	GISAID. The Global Initiative on Sharing All Influenza Data. 2024. Accessed 20 March 2024.	–	URL: <a href="https://gisaid.org/">https://gisaid.org/</a>
58.	Glezen W.P., Schmier J.K., Kuehn C.M., Ryan K.J., Oxford J. The burden of influenza B: a structured literature review. <i>Am J Public Health</i> , 2013, vol. 103, no. 3, pp. e43-51.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301137">10.2105/AJPH.2012.301137</a>
59.	Hegde N.R., Maddur M.S., Kaveri S.V., Bayry J. Reasons to include viruses in the tree of life. <i>Nat Rev Microbiol</i> , 2009, vol. 7, no. 8, p. 615.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1038/nrmicro2108-c1">10.1038/nrmicro2108-c1</a>

60.	Heikkinen T., Ikonen N., Ziegler T. Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. <i>Clin Infect Dis</i> , 2014, vol. 59, no. 11, pp. 1519-1524.	–	<a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciu664">doi: 10.1093/cid/ciu664</a>
61.	Hemalatha M., Kiran U., Kuncha S.K., Kopperi H., Gokulan C.G., Mohan S.V., Mishra R.K. Surveillance of SARS-CoV-2 spread using wastewater-based epidemiology: Comprehensive study. <i>Sci Total Environ</i> . 2021, vol. 768, p. 144704.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144704">doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.144704</a>
62.	Hendley J.O., Wenzel R.P., Gwaltney J.M., Jr. Transmission of rhinovirus colds by self-inoculation. <i>N Engl J Med</i> , 1973, vol. 88, no. 26, pp. 1361-1364.	–	<a href="https://doi.org/10.1056/NEJM197306282882601">doi: 10.1056/NEJM19730628288260 1</a>
63.	Henwood A.F. Coronavirus disinfection in histopathology. <i>J Histotechnol</i> , 2020, vol. 43, no. 2, pp. 102-104.	–	<a href="https://doi.org/10.1080/01478885.2020.1734718">doi: 10.1080/01478885.2020.173471 8</a>

64.	Hirose R., Ikegaya H., Naito Y., Watanabe N., Yoshida T., Bandou R., Daidoji T., Itoh Y., Nakaya T. Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and influenza virus on human skin: Importance of hand hygiene in coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Clin Infect Dis</i> , 2021, vol. 73, no. 11, pp. e4329-e4335.	–	<a href="https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1517">doi: 10.1093/cid/ciaa1517</a>
65.	Jackson D., Elderfield R.A., Barclay W.S. Molecular studies of influenza B virus in the reverse genetics era. <i>J Gen Virol</i> , 2011, vol. 92, pt 1, pp. 1-17.	–	<a href="https://doi.org/10.1099/vir.0.026187-0">doi: 10.1099/vir.0.026187-0</a>
66.	Jacobs S.E., Lamson D.M., St. George K., Walsh T.J. Human rhinoviruses. <i>Clin Microbiol Rev</i> , 2013, vol. 26, no. 1, pp. 135-62.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/CMR.00077-12">doi: 10.1128/CMR.00077-12</a>
67.	Kanegae Y., Sugita S., Endo A., Ishida M., Senya S., Osako K., Nerome K., Oya A. Evolutionary pattern of the hemagglutinin gene of influenza B	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.64.6.2860-2865.1990">doi: 10.1128/jvi.64.6.2860-2865.1990</a>

	viruses isolated in Japan: cocirculating lineages in the same epidemic season. <i>J Virol</i> , 1990, vol. 64, no. 6, pp. 2860-2865.		
68.	Kilbourne E.D. Influenza pandemics of the 20th century. <i>Emerg Infect Dis</i> , 2006, vol. 12, no. 1, pp. 9-14.	–	<a href="https://doi.org/10.3201/eid1201.051254">doi: 10.3201/eid1201.051254</a>
69.	Kiseleva I.V., Voeten J.T., Teley L.C., Larionova N.V., Drieszen-van der Cruijssen S.K., Basten S.M., Heldens J.G., van den Bosch H., Rudenko L.G. PB2 and PA genes control the expression of the temperature-sensitive phenotype of cold-adapted B/USSR/60/69 influenza master donor virus. <i>J Gen Virol</i> , 2010, vol. 91, pt. 4, pp. 931-937.	–	<a href="https://doi.org/10.1099/vir.0.017996-0">doi: 10.1099/vir.0.017996-0</a>
70.	Kiseleva I., Larionova N. Chapter 3. Influenza virus ecology and evolution. In: I. Kiseleva (Ed.), <i>Influenza: A century of research: 2021, Sharjah, UAE: Bentham Science Publisher Ltd, pp. 63-97.</i>	–	<a href="https://doi.org/10.2174/978168108844012101000">doi: 10.2174/978168108844012101000</a>

71.	Kormuth K.A., Lin K., Qian Z., Myerburg M.M., Marr L.C., Lakdawala S.S. environmental persistence of influenza viruses is dependent upon virus type and host origin. <i>mSphere</i> , 2019, vol. 4, no. 4, p. e00552-19.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/mSphere.00552-19">doi: 10.1128/mSphere.00552-19</a>
72.	Korte T., Ludwig K., Huang Q., Rachakonda P.S., Herrmann A. Conformational change of influenza virus hemagglutinin is sensitive to ionic concentration. <i>Eur Biophys J</i> , 2007, vol. 36, no. 4-5, pp. 327-335.	–	<a href="https://doi.org/10.1007/s00249-006-0116-0">doi: 10.1007/s00249-006-0116-0</a>
73.	Koutsakos M., Wheatley A.K., Laurie K., Kent S.J., Rockman S. Influenza lineage extinction during the COVID-19 pandemic? <i>Nat Rev Microbiol</i> , 2021, vol. 19, no. 12, pp. 741-742.	–	<a href="https://doi.org/10.1038/s41579-021-00642-4">doi: 10.1038/s41579-021-00642-4</a>
74.	Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate	–	<a href="https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-130">doi: 10.1186/1471-2334-6-130</a>

	surfaces? A systematic review. <i>BMC Infect Dis</i> , 2006, vol. 6, p. 130.		
75.	Krizanová O., Rathová V. Serum inhibitors of myxoviruses. <i>Curr Top Microbiol</i> , 1969, vol. 47, pp. 125-151.	–	<a href="https://doi.org/10.1007/978-3-642-46160-6_6">doi:10.1007/978-3-642-46160-6_6</a>
76.	Lamarre A., Talbot P.J. Effect of pH and temperature on the infectivity of human coronavirus 229E. <i>Can J Microbiol</i> , 1989, vol. 35, no. 10, pp. 972-974.	–	<a href="https://doi.org/10.1139/m89-160">doi: 10.1139/m89-160</a>
77.	Langat P., Raghwani J., Dudas G., Bowden T.A., Edwards S., Gall A., Bedford T., Rambaut A., Daniels R.S., Russell C.A., Pybus O.G., McCauley J., Kellam P., Watson S.J. Genome-wide evolutionary dynamics of influenza B viruses on a global scale. <i>PLoS Pathog</i> , 2017, vol. 13, no. 12, p. e1006749.	–	<a href="https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006749">doi: 10.1371/journal.ppat.1006749</a>

78.	Laporte M., Stevaert A., Raeymaekers V., Boogaerts T., Nehlmeier I., Chiu W., Benkheil M., Vanaudenaerde B., Pöhlmann S., Naesens L. Hemagglutinin cleavability, acid stability, and temperature dependence optimize influenza B virus for replication in human airways. <i>J Virol</i> , 2019, vol. 94, no. 1, p. e01430-19.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.01430-19">doi: 10.1128/jvi.01430-19</a>
79.	Larionova N., Kiseleva I., Isakova I., Litvinova O., Klimov A., Rudenko L. Naturally occurring temperature-sensitive strains of influenza B virus. <i>International Journal of Recent Scientific Research (IVW-2004 Conference proceedings)</i> . 2004, pp. 92-97	–	–
80.	Leyva-Grado V.H., Mubareka S., Krammer F., Cárdenas W.B., Palese P. Influenza virus infection in guinea pigs raised as livestock, Ecuador. <i>Emerg Infect Dis</i> , 2012, vol. 18, no. 7, pp. 1135-1138.	–	<a href="https://doi.org/10.3201/eid1807.111930">doi: 10.3201/eid1807.111930</a>

81.	Lin J.H., Chiu S.C., Shaw M.W., Lin Y.C., Lee C.H., Chen H.Y., Klimov A. Characterization of the epidemic influenza B viruses isolated during 2004-2005 season in Taiwan. <i>Virus Res</i> , 2007, vol. 124, no. 1-2, pp. 204-211.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.11.005">10.1016/j.virusres.2006.11.005</a>
82.	Lin Y.P., Gregory V., Bennett M., Hay A. Recent changes among human influenza viruses. <i>Virus Res</i> , 2004, vol. 103, no. 1-2, pp. 47-52.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.virusres.2004.02.011">10.1016/j.virusres.2004.02.011</a>
83.	Linster M., van Boheemen S., de Graaf M., Schrauwen E.J.A., Lexmond P., Mänz B., Bestebroer T.M., Baumann J., van Riel D., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A., Matrosovich M., Fouchier R.A.M., Herfst S. Identification, characterization, and natural selection of mutations driving airborne transmission of A/H5N1 virus. <i>Cell</i> , 2014, vol. 157, no. 2, pp. 329-339.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.040">10.1016/j.cell.2014.02.040</a>



84.	Lobdozinska M., Klubinska B. Segregation of influenza A, A2 and B virus strains into strains with varying sensitivity to horse serum inhibitor. <i>Arch Immunol Ther Exp (Warsz)</i> , 1960, vol. 8, pp. 687-694.	–	PMID: 13762943 URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13762943/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13762943/</a>
85.	Long J.S., Mistry B., Haslam S.M., Barclay W.S. Host and viral determinants of influenza A virus species specificity. <i>Nat Rev Microbiol</i> , 2019, vol. 17, no. 2, pp. 67-81.	–	doi: 10.1038/s41579-018-0115-z
86.	Maassab H.F., Heilman C.A., Herlocher M.L. Cold-adapted influenza viruses for use as live vaccines for man. <i>Adv Biotechnol Processes</i> , 1990, vol. 14, pp. 203-242.	–	PMID: 2222834 URL: <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2222834/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2222834/</a>
87.	Mahl M.C., Sadler C. Virus survival on inanimate surfaces. <i>Can J Microbiol</i> , 1975, vol. 21, no. 6, pp. 819-823.	–	doi: 10.1139/m75-121

88.	Massin P., van der Werf S., Naffakh N. Residue 627 of PB2 is a determinant of cold sensitivity in RNA replication of avian influenza viruses. <i>J Virol</i> , 2001, vol. 75, no. 11, pp. 5398-5404.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.75.11.5398-5404.2001">doi: 10.1128/jvi.75.11.5398-5404.2001</a>
89.	Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T., Roberts N.A., Klenk H.D. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 2004, vol. 101, no. 13, pp. 4620-4624.	–	<a href="https://doi.org/10.1073/pnas.0308001101">doi: 10.1073/pnas.0308001101</a>
90.	Matrosovich M.N., Matrosovich T.Y., Gray T., Roberts N.A., Klenk, H.D. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. <i>J Virol</i> , 2004, vol. 78, no. 22, pp. 12665-12667.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12665-12667.2004">doi: 10.1128/JVI.78.22.12665-12667.2004</a>
91.	Matrosovich M., Gao P., Kawaoka Y. Molecular mechanisms of serum resistance of human influenza	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.72.8.6373-6380.1998">doi: 10.1128/jvi.72.8.6373-6380.1998</a>

	H3N2 virus and their involvement in virus adaptation in a new host. <i>J Virol</i> , 1998, vol. 72, no. 8, pp. 6373-6380.		
92.	Matrosovich M., Tuzikov A., Bovin N., Gambaryan A., Klimov A., Castrucci M.R., Donatelli I., Kawaoka Y. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. <i>J Virol</i> , 2000, vol. 74, no. 18, pp. 8502-8512.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.74.18.8502-8512.2000">doi: 10.1128/jvi.74.18.8502-8512.2000</a>
93.	McCauley J.W., Penn C.R. The critical cut-off temperature of avian influenza viruses. <i>Virus Res</i> , 1990, vol. 17, no. 3, pp. 191-198.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0168-1702(90)90064-i">doi: 10.1016/0168-1702(90)90064-i</a>
94.	McCullers J.A., Saito T., Iverson A.R. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. <i>J Virol</i> , 2004, vol. 78, no. 23, pp. 12817-12828.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.78.23.12817-12828.2004">doi: 10.1128/jvi.78.23.12817-12828.2004</a>

95.	Mellman I., Fuchs R., Helenius A. Acidification of the endocytic and exocytic pathways. <i>Annu Rev Biochem</i> , . 1986, vol. 55, pp. 663-700.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1146/annurev.bi.55.070186.003311">10.1146/annurev.bi.55.070186.003311</a>
96.	Mohan S.V., Hemalatha M., Kopperi H., Ranjith I., Kumar A.K. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges. <i>Chem Eng J</i> , 2021, vol. 405, p. 126893.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126893">10.1016/j.cej.2020.126893</a>
97.	Monto A.S., Miller F.D., Maassab H.F. Evaluation of an attenuated, cold-recombinant influenza B virus vaccine. <i>J Infect Dis</i> , 1982, vol. 145, no. 1, pp. 57-64.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1093/infdis/145.1.57">10.1093/infdis/145.1.57</a>
98.	Moreira D., López-García P. Ten reasons to exclude viruses from the tree of life. <i>Nat Rev Microbiol</i> , 2009, vol. 7, no. 4, pp. 306-311.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1038/nrmicro2108">10.1038/nrmicro2108</a>
99.	Mosnier A., Caini S., Daviaud I., Bensoussan J.L., Stoll-Keller F., Bui T.T., Lina B., van der Werf S.,	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-015-1056-z">10.1186/s12879-015-1056-z</a>

	Cohen J.M. Ten influenza seasons in France: distribution and timing of influenza A and B circulation, 2003-2013. <i>BMC Infect Dis</i> , 2015, vol. 15, p. 357.		
100.	Mould J.A., Paterson R.G., Takeda M., Ohigashi Y., Venkataraman P., Lamb R.A., Pinto L.H. Influenza B virus BM2 protein has ion channel activity that conducts protons across membranes. <i>Dev Cell</i> , 2003, vol. 5, no. 1, pp. 175-184.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/s1534-5807(03)00190-4">doi: 10.1016/s1534-5807(03)00190-4</a>
101.	Nakagawa N., Higashi N., Nakagawa T. Cocirculation of antigenic variants and the vaccine-type virus during the 2004-2005 influenza B virus epidemics in Japan. <i>J Clin Microbiol</i> , 2009, vol. 47, no. 2, pp. 352-357.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jcm.01357-08">doi: 10.1128/jcm.01357-08</a>
102.	Nakowitsch S., Waltenberger A.M., Wressnigg N., Ferstl N., Triendl A., Kiefmann B., Montomoli E., Lapini G., Sergeeva M., Muster T., Romanova J.R.	–	<a href="https://doi.org/10.1002/biot.201300225">doi: 10.1002/biot.201300225</a>

	Egg- or cell culture-derived hemagglutinin mutations impair virus stability and antigen content of inactivated influenza vaccines. <i>Biotechnol J</i> , 2014, vol. 9, no. 3, pp. 405-414.		
103.	Nakowitsch S., Wolschek M., Morokutti A., Ruthsatz T., Krenn B.M., Ferko B., Ferstl N., Triendl A., Muster T., Egorov A., Romanova J. Mutations affecting the stability of the haemagglutinin molecule impair the immunogenicity of live attenuated H3N2 intranasal influenza vaccine candidates lacking NS1. <i>Vaccine</i> , 2011, vol. 29, no. 19, pp. 3517-3524.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.100">10.1016/j.vaccine.2011.02.100</a>
104.	NCBI. Influenza Virus Database. 2024. Accessed 20 March 2024.	–	URL: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Database/select.cgi">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Database/select.cgi</a>

105.	Nobusawa E., Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. <i>J Virol</i> , 2006, vol. 80, no. 7, pp. 3675-3678.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.80.7.3675-3678.2006">doi: 10.1128/jvi.80.7.3675-3678.2006</a>
106.	Ohishi K., Ninomiya A., Kida H., Park C.H., Maruyama T., Arai T., Katsumata E., Tobayama T., Boltunov A.N., Khuraskin L.S., Miyazaki N. Serological evidence of transmission of human influenza A and B viruses to Caspian seals ( <i>Phoca caspica</i> ). <i>Microbiol Immunol</i> , 2002, vol. 46, no. 9, pp. 639-644.	–	<a href="https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2002.tb02746.x">doi: 10.1111/j.1348-0421.2002.tb02746.x</a>
107.	Oliveira A.C., Ishimaru D., Gonçalves R.B., Smith T.J., Mason P., Sá-Carvalho D., Silva J.L. Low temperature and pressure stability of picornaviruses: implications for virus uncoating. <i>Biophys J</i> , 1999, vol. 76, no. 3, pp. 1270-1279.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/S0006-3495(99)77290-5">doi: 10.1016/S0006-3495(99)77290-5</a>
108.	Osterhaus A.D., Rimmelzwaan G.F., Martina B.E., Bestebroer T.M., Fouchier R.A. Influenza B virus in	–	<a href="https://doi.org/10.1126/science.288.5468.1051">doi: 10.1126/science.288.5468.1051</a>

	seals. <i>Science</i> , 2000, vol. 288, no. 5468, pp. 1051-1053.		
109.	Otter J.A., Donskey C., Yezli S., Douthwaite S., Goldenberg S.D., Weber D.J. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. <i>J Hosp Infect</i> , 2016, vol. 92, no. 3, pp. 235-250.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jhin.2015.08.027">doi: 10.1016/j.jhin.2015.08.027</a>
110.	Oxford J.S., Corcoran T., Schild G.C. Naturally occurring temperature-sensitive influenza A viruses of the H1N1 and H3N2 subtypes. <i>J Gen Virol</i> , 1980, vol. 48, pt. 2, pp. 383-389.	–	<a href="https://doi.org/10.1099/0022-1317-48-2-383">doi: 10.1099/0022-1317-48-2-383</a>
111.	Paget J., Caini S., Del Riccio M., van Waarden W., Meijer A. Has influenza B/Yamagata become extinct and what implications might this have for quadrivalent influenza vaccines? <i>Euro Surveill</i> , 2022, vol. 27, no. 39, p. 2200753	–	<a href="https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2022.27.39.2200753">doi: 10.2807/1560-7917.es.2022.27.39.2200753</a>



112.	Papadopoulos N.G., Sanderson G., Hunter J., Johnston S.L. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. <i>J Med Virol</i> , 1999, vol. 58, no. 1, pp. 100-104.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9071(199905)58:1&lt;100::aid-jmv16&gt;3.0.co;2-d">10.1002/(sici)1096-9071(199905)58:1&lt;100::aid-jmv16&gt;3.0.co;2-d</a>
113.	Pérez L., Carrasco L. Entry of poliovirus into cells does not require a low-pH step. <i>J Virol</i> , 1993, vol. 67, no. 8, pp. 4543-4548.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1128/JVI.67.8.4543-4548.1993">10.1128/JVI.67.8.4543-4548.1993</a>
114.	Pritchett T.J., Paulson J.C. Basis for the potent inhibition of influenza virus infection by equine and guinea pig alpha 2-macroglobulin. <i>J Biol Chem</i> , 1989, vol. 264, no. 17, pp. 9850-9858.	–	PMID: 2470765 URL: <a href="https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)81736-7/pdf">https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)81736-7/pdf</a>
115.	Puzelli S., Di Martino A., Facchini M., Fabiani C., Calzoletti L., Di Mario G., Palmieri A., Affanni P., Camilloni B., Chironna M., D'Agaro P., Giannecchini S., Pariani E., Serra C., Rizzo C., Bella A., Donatelli I., Castrucci M.R. Co-circulation of the two influenza B lineages during 13	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12879-019-4621-z">10.1186/s12879-019-4621-z</a>

	consecutive influenza surveillance seasons in Italy, 2004-2017. <i>BMC Infect Dis</i> , 2019, vol. 19, no. 1, p. 990.		
116.	Rapoport E., Mochalova L., Gabius H.J., Romanova J., Bovin N. The search for additional virus to cell interactions. <i>Glycoconj J</i> , 2006, vol. 23, pp. 115–125.	–	<a href="https://doi.org/10.1007/s10719-006-5444-x">doi: 10.1007/s10719-006-5444-x</a>
117.	Rogers G.N., D'Souza B.L. Receptor binding properties of human and animal H1 influenza virus isolates. <i>Virology</i> , 1989, vol. 173, no. 1, pp. 317-322.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90249-3">doi: 10.1016/0042-6822(89)90249-3</a>
118.	Rogers G.N., Pritchett T.J., Lane J.L., Paulson J.C. Differential sensitivity of human, avian, and equine influenza A viruses to a glycoprotein inhibitor of infection: Selection of receptor specific variants. <i>Virology</i> , 1983, vol. 131, no. 2, pp. 394-408.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0042-6822(83)90507-x">doi: 10.1016/0042-6822(83)90507-x</a>

119.	Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W., Rota J.S., Kendal A.P., Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. <i>Virology</i> , 1990, vol. 175, no. 1, pp. 59-68.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0042-6822(90)90186-u">doi: 10.1016/0042-6822(90)90186-u</a>
120.	Roy T., Agrawal A.S., Mukherjee A., Mishra A.C., Chadha M.S., Kaur H., Chawla-Sarkar M. Surveillance and molecular characterization of human influenza B viruses during 2006-2010 revealed co-circulation of Yamagata-like and Victoria-like strains in eastern India. <i>Infect Genet Evol</i> , 2011, vol. 11, no. 7, pp. 1595-1601.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.05.022">doi: 10.1016/j.meegid.2011.05.022</a>
121.	Ruigrok R.W., Martin S.R., Wharton S.A., Skehel J.J., Bayley P.M., Wiley D.C. Conformational changes in the hemagglutinin of influenza virus, which accompany heat-induced fusion of virus with	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0042-6822(86)90210-2">doi: 10.1016/0042-6822(86)90210-2</a>

	liposomes. <i>Virology</i> , 1986, vol. 155, no. 2, pp. 484-497.		
122.	Russell C.J. Hemagglutinin stability and its impact on influenza a virus infectivity, pathogenicity, and transmissibility in avians, mice, swine, seals, ferrets, and humans. <i>Viruses</i> , 2021, vol. 13, no. 5, p. 746.	–	<a href="https://doi.org/10.3390/v13050746">doi: 10.3390/v13050746</a>
123.	Russell C.J., Hu M., Okda F.A. Influenza hemagglutinin protein stability, activation, and pandemic risk. <i>Trends Microbiol</i> , 2018, vol. 26, no. 10, pp. 841-853.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.03.005">doi: 10.1016/j.tim.2018.03.005</a>
124.	Ryan-Poirier K.A., Kawaoka Y. Distinct glycoprotein inhibitors of influenza A virus in different animal sera. <i>J Virol</i> , 1991, vol. 65, no. 1, pp. 389-395.	–	<a href="https://doi.org/10.1128/jvi.65.1.389-395.1991">doi: 10.1128/jvi.65.1.389-395.1991</a>

125.	Sagripanti J.L., Lytle C.D. Inactivation of influenza virus by solar radiation. <i>Photochem Photobiol</i> , 2007, vol. 83, no. 5, pp. 1278-1282.	–	<a href="https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2007.00177.x">doi: 10.1111/j.1751-1097.2007.00177.x</a>
126.	Scholtissek C. Stability of infectious influenza A viruses at low pH and at elevated temperature. <i>Vaccine</i> , 1985, vol. 3, suppl. 3, pp. 215-218.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/0264-410x(85)90109-4">doi: 10.1016/0264-410x(85)90109-4</a>
127.	Sergeeva M., Krokhin A., Matrosovich M., Matrosovich T., Wolschek M., Kiselev O., Romanova J. H5N1 influenza vaccine quality is affected by hemagglutinin conformational stability. <i>MIR Journal</i> , 2014, vol. 1, pp. 12-21.	–	<a href="https://doi.org/10.18527/2500-2236-2014-1-1-12-26">doi: 10.18527/2500-2236-2014-1-1-12-26</a>
128.	Shaw M.W., Xu X., Li Y., Normand S., Ueki R.T., Kunimoto G.Y., Hall H., Klimov A., Cox, N.J., Subbarao K. Reappearance and global spread of variants of influenza B/Victoria/2/87 lineage viruses in the 2000-2001 and 2001-2002 seasons. <i>Virology</i> , 2002, vol. 303, no. 1, pp. 1-8.	–	<a href="https://doi.org/10.1006/viro.2002.1719">doi: 10.1006/viro.2002.1719</a>

129.	Shi Y., Wu Y., Zhang W., Qi J., Gao G.F. Enabling the 'host jump': structural determinants of receptor-binding specificity in influenza A viruses. <i>Nat Rev Microbiol</i> , 2014, vol. 12, no. 12, pp. 822-831.	–	<a href="https://doi.org/10.1038/nrmicro3362">doi: 10.1038/nrmicro3362</a>
130.	Shinya K., Ebina M., Yamada S., Ono M., Kasai N., Kawaoka Y. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. <i>Nature</i> , 2006, vol. 440, no. 7083, pp. 435-436.	–	<a href="https://doi.org/10.1038/440435a">doi: 10.1038/440435a</a>
131.	Smith W., Andrewes C.H., Laidlaw P.P. A virus obtained from influenza patients. <i>The Lancet</i> , 1933, vol. 222, no. 5732, pp. 66-68.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78541-2">doi: 10.1016/S0140-6736(00)78541-2</a>
132.	Suzuki, Y., Nei, M. Origin and evolution of influenza virus hemagglutinin genes. <i>Mol Biol Evol</i> , 2002, vol. 19, no. 4, pp. 501-509.	–	<a href="https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.molbev.a004105">doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a004105</a>
133.	Tafalla, M., Buijssen, M., Geets, R., Vonk Noordegraaf-Schouten, M. A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of	–	<a href="https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1111494">doi: 10.1080/21645515.2015.1111494</a>

	Influenza B in 9 European countries. <i>Hum Vaccin Immunother</i> , 2016, vol. 12, no. 4, pp. 993-1002.		
134.	Taubenberger J.K., Kash J.C. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. <i>Cell Host Microbe</i> , 2010, vol. 7, no. 6, pp. 440-451.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.009">doi: 10.1016/j.chom.2010.05.009</a>
135.	Taylor R.M. Studies on survival of influenza virus between epidemics and antigenic variants of the virus. <i>Am J Public Health Nations Health</i> , 1949, vol. 39, no. 2, pp. 171-178.	–	<a href="https://doi.org/10.2105/AJPH.39.2.171">doi: 10.2105/AJPH.39.2.171</a>
136.	Tewawong N., Suntronwong N., Korkong S., Theamboonlers A., Vongpunsawad S., Poovorawan Y. Evidence for influenza B virus lineage shifts and reassortants circulating in Thailand in 2014-2016. <i>Infect Genet Evol</i> , 2017, vol. 47, pp. 35-40.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.11.010">doi: 10.1016/j.meegid.2016.11.010</a>
137.	van de Sandt C.E., Bodewes R., Rimmelzwaan G.F., de Vries R.D. Influenza B viruses: not to be	–	<a href="https://doi.org/10.2217/fmb.15.65">doi: 10.2217/fmb.15.65</a>

	discounted. <i>Future Microbiol</i> , 2015, vol. 10, no. 9, pp. 1447-1465.		
138.	Vijaykrishna D., Holmes E.C., Joseph U., Fourment M., Su Y.C., Halpin R., Lee R.T., Deng Y.M., Gunalan V., Lin X., Stockwell T.B., Fedorova N.B., Zhou B., Spirason N., Kühnert D., Bošková V., Stadler T., Costa A.M., Dwyer D.E., Huang Q.S., Jennings L.C., Rawlinson W., Sullivan S.G., Hurt A.C., Maurer-Stroh S., Wentworth D.E., Smith G.J., Barr I. G. The contrasting phylodynamics of human influenza B viruses. <i>Elife</i> , 2015, vol. 4, p. e05055.	–	<a href="https://doi.org/10.7554/eLife.05055">doi: 10.7554/eLife.05055</a>
139.	Villarreal L.P., Witzany G. Viruses are essential agents within the roots and stem of the tree of life. <i>J Theor Biol</i> , 2010, vol. 262, no. 4, pp. 698-710.	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2009.10.014">doi: 10.1016/j.jtbi.2009.10.014</a>
140.	Virk R.K., Jayakumar J., Mendenhall I.H., Moorthy M., Lam P., Linster M., Lim J., Lin C., Oon L.L.E., Lee H.K., Koay E.S.C., Vijaykrishna D., Smith	–	<a href="https://doi.org/10.1073/pnas.1916585116">doi: 10.1073/pnas.1916585116</a>



	G.J.D., Su Y.C.F. Divergent evolutionary trajectories of influenza B viruses underlie their contemporaneous epidemic activity. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 2020, vol. 117, no. 1, pp. 619-628.		
141.	Wang Y.F., Chang C.F., Chi C.Y., Wang H.C., Wang J.R., Su I.J. Characterization of glycan binding specificities of influenza B viruses with correlation with hemagglutinin genotypes and clinical features. <i>J Med Virol</i> , 2012, vol. 84, no. 4, pp. 679-685.	–	<a href="https://doi.org/10.1002/jmv.23219">doi: 10.1002/jmv.23219</a>
142.	Webby R., Richt J. Influenza in swine. In: A.S. Monto, R.G. Webster, T.J. Braciale, R.A. Lamb (Eds.), <i>Textbook of influenza</i> , 2013, 2nd ed.: pp. 190-202. UK: Wiley Blackwell.	–	<a href="https://doi.org/10.1074/jbc.R110.129809">doi:10.1074/jbc.R110.129809</a>
143.	Weber T.P., Stilianakis N.I. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes	–	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.08.013">doi: 10.1016/j.jinf.2008.08.013</a>

	of transmission: a critical review. <i>J Infect</i> , 2008, vol. 57, no. 5, pp. 361-373.		
144.	WHO. Recommendations for influenza vaccine composition. 2024.	–	URL: <a href="https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations">https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations</a>
145.	WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012–2013 northern hemisphere influenza season. <i>Wkly Epidemiol Rec</i> , 2012, vol. 87, no. 10, pp. 83-95.	–	PMID: 22462202 URL: <a href="https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7218355.pdf">https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato7218355.pdf</a>
146.	WHO. Questions and answers: Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the southern hemisphere 2024 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. 2023.	–	URL: <a href="https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation-">https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation-</a>

			<a href="#">2024/202309_qanda_recommendation.pdf</a>
147.	Wilks S., de Graaf M., Smith D.J., Burke D.F. A review of influenza haemagglutinin receptor binding as it relates to pandemic properties. <i>Vaccine</i> , 2012, vol. 30, no. 29, pp. 4369-4376.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.02.076">10.1016/j.vaccine.2012.02.076</a>
148.	Williams G.D., Pinto A.K., Doll B., Boon A.C.M. A North American H7N3 influenza virus supports reassortment with 2009 pandemic H1N1 and induces disease in mice without prior adaptation. <i>J Virol</i> , 2016, vol. 90, no. 9, pp. 4796-4806.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1128/JVI.02761-15">10.1128/JVI.02761-15</a>
149.	Wolkerstorfer A., Katinger D., Romanova J. Factors affecting the immunogenicity of the live attenuated influenza vaccine produced in continuous cell line. <i>MIR Journal</i> , 2016, vol. 3, pp. 13-24.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.18527/2500-2236-2016-3-1-13-24">10.18527/2500-2236-2016-3-1-13-24</a>
150.	Yamashita M., Krystal M., Fitch W.M., Palese P. Influenza B virus evolution: co-circulating lineages	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1016/0042-6822(88)90238-3">10.1016/0042-6822(88)90238-3</a>

	and comparison of evolutionary pattern with those of influenza A and C viruses. <i>Virology</i> , 1988, vol. 163, no. 1, pp. 112-122.		
151.	Yang G., Ojha C.R., Russell C.J. Relationship between hemagglutinin stability and influenza virus persistence after exposure to low pH or supraphysiological heating. <i>PLoS Pathog</i> , 2021, vol. 17, no. 9, p. e1009910.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009910">10.1371/journal.ppat.1009910</a>
152.	Yang J.R., Huang Y.P., Chang F.Y., Hsu L.C., Lin Y.C., Huang H.Y., Wu F.T., Wu H.S., Liu M.T. Phylogenetic and evolutionary history of influenza B viruses, which caused a large epidemic in 2011-2012, Taiwan. <i>PLoS One</i> , 2012, vol. 7, no. 10, p. e47179.	–	doi: <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047179">10.1371/journal.pone.0047179</a>
153.	Zaraket H., Dbaibo G., Salam O., Saito R., Suzuki H. Influenza virus infections in Lebanese children	–	PMID: 19305054 URL:

	in the 2007-2008 season. <i>Jpn J Infect Dis</i> , 2009, 62(2): 137-138.		<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305054/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305054/</a>
--	--	--	---