



## Изучение вирусов гриппа, выявленных в случаях с летальным исходом в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг.

Н.Д. Болдырев, А.С. Панова, Н.П. Колосова, А.В. Даниленко, К.Н. Шадринова, С.В. Святченко, Г.С. Онхонова, А.Р. Муратова, Н.И. Гончарова, А.С. Гудымо, В.Ю. Марченко, А.Б. Рыжиков

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово,  
Новосибирская область, 630559, Российская Федерация

### Резюме

**Введение.** Грипп является высококонтагиозным заболеванием и может приводить к тяжелым осложнениям, а в некоторых случаях – к летальному исходу, особенно в группах населения повышенного риска. Для разработки и оптимизации мер профилактики и лечения необходим постоянный мониторинг и тщательное изучение вирусов сезонного гриппа, особенно от случаев с тяжелым течением.

**Цель исследования:** изучение генетических и антигенных свойств вирусов гриппа, выявленных в случаях с летальным исходом в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг.

**Материалы и методы.** В период с 29.09.2023 по 01.06.2024 методом ПЦР было исследовано 859 образцов от пациентов с диагнозом грипп (мазки из носоглотки) и 101 образец аутопсийного материала (фрагменты трахеи, бронхов, легких) от летальных случаев заболевания из 57 регионов Российской Федерации. Для образцов с достаточным количеством генетического материала было проведено полногеномное секвенирование с использованием платформы Illumina MiSeq.

**Результаты.** Сезон гриппа в 2023–2024 гг. в Российской Федерации характеризовался доминированием вирусов A/H3N2 субклады 2a.3a.1. В меньшей мере в 2023–2024 гг. выявлялись вирусы гриппа A/H1N1 pdm09 и гриппа типа В. В течение сезона наблюдалась дополнительная диверсификация вирусов A/H3N2 с накоплением аминокислотных замен в антигенных сайтах гемагглютинаина. Большинство случаев заболевания гриппом с летальным исходом в 2023–2024 гг. было связано с группой риска, при этом наблюдался низкий процент вакцинированных среди данных случаев. В вирусах A/H3N2 от летальных случаев не выявлено мутаций, ассоциированных с повышенной патогенностью и вирулентностью. Во всех исследованных в 2023–2024 гг. вирусах не было выявлено молекулярных маркеров лекарственной устойчивости к ингибиторам нейраминидазы и балоксавиру марбоксилу.

**Выводы.** Вирусы A/H3N2 от летальных случаев заболевания гриппом, исследованные в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг., были схожи с вирусами, выявленными в течение сезона у пациентов с благоприятным течением гриппа. Выявленные вирусы были генетически и антигенно схожи с вакцинным штаммом и не имели маркеров повышенной патогенности и лекарственной устойчивости.

**Ключевые слова:** грипп, мониторинг, летальные случаи, A/H3N2, вакцинация.

**Для цитирования:** Болдырев Н.Д., Панова А.С., Колосова Н.П., Даниленко А.В., Шадринова К.Н., Святченко С.В., Онхонова Г.С., Муратова А.Р., Гончарова Н.И., Гудымо А.С., Марченко В.Ю., Рыжиков А.Б. Изучение вирусов гриппа, выявленных в случаях с летальным исходом в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. // *Здоровье населения и среда обитания*. 2024. Т. 32. № 11. С. 68–74. doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-11-68-74

## Influenza Viruses Detected in Lethal Cases in the Russian Federation in the 2023–2024 Respiratory Virus Season

Nikita D. Boldyrev, Anastasia S. Panova, Natalia P. Kolosova, Alexey V. Danilenko, Kiunnei N. Shadrinova, Svetlana V. Svyatchenko, Galina S. Onkhonova, Alina R. Muratova, Natalia I. Goncharova, Andrei S. Gudymo, Vasiliy Y. Marchenko, Alexander B. Ryzhikov

State Research Center for Virology and Biotechnology “Vector”, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation

### Summary

**Introduction:** Influenza is a highly contagious disease which can cause severe complications and even death, particularly in high-risk populations. Continuous monitoring and careful testing of seasonal influenza viruses, especially for severe cases, is necessary to develop and optimize prevention and treatment.

**Objective:** To establish genetic and antigenic characteristics of influenza viruses detected in lethal cases in the Russian Federation in the 2023–2024 respiratory virus season.

**Materials and methods:** From September 29, 2023 to June 1, 2024, 859 specimens from influenza cases (nasopharyngeal swabs) and 101 autopsy specimens of trachea, bronchi, and lungs from lethal cases of the disease from 57 regions of the Russian Federation were analyzed by PCR. For those with a sufficient amount of genetic material, whole-genome sequencing was performed using the Illumina MiSeq platform.

**Results:** The 2023–2024 influenza season in the Russian Federation was characterized by the dominance of A/H3N2 viruses of subclade 2a.3a.1. Influenza A/H1N1pdm09 and influenza type B viruses were detected to a lesser extent in that period. Additional diversification of A/H3N2 viruses was observed during the season with accumulation of amino acid substitutions in the hemagglutinin antigenic sites. Most lethal cases were among those at high risk and unvaccinated. No mutations associated with increased pathogenicity and virulence were identified in A/H3N2 viruses from lethal cases. No molecular markers of drug resistance to neuraminidase inhibitors and baloxavir marboxil were identified in all viruses tested in the 2023–2024 season.

**Conclusion:** Influenza A/H3N2 viruses from the lethal cases of the diseases tested at the State Research Center for Virology and Biotechnology “Vector” in the 2023–2024 respiratory virus season were similar to those detected in recovered patients. The isolated viruses were genetically and antigenically similar to the vaccine strain and had no markers of increased pathogenicity or drug resistance.

**Keywords:** influenza, monitoring, lethal cases, A/H3N2, vaccination.

**Cite as:** Boldyrev ND, Panova AS, Kolosova NP, Danilenko AV, Shadrinova KN, Svyatchenko SV, Onkhonova GS, Muratova AR, Goncharova NI, Gudymo AS, Marchenko VY, Ryzhikov AB. Influenza viruses detected in lethal cases in the Russian Federation in the 2023–2024 respiratory virus season. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2024;32(11):68–74. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-11-68-74

**Введение.** Сезонные вирусы гриппа типа А и В вызывают ежегодные вспышки заболеваемости. Гриппозная инфекция у человека может протекать в тяжелой форме с развитием пневмонии, а в некоторых случаях приводить к летальному исходу [1]. В наибольшей степени риску подвержены дети и пожилые люди, поэтому особенно важно отслеживать случаи заболеваемости в этих категориях населения и принимать своевременные действия по профилактике, диагностике и лечению заболевания.

Количество случаев с тяжелым течением может варьировать в зависимости от субтипов вирусов гриппа, доминирующих в циркуляции [2–6]. Также в геноме вирусов гриппа могут появляться мутации, ассоциированные с повышенной патогенностью [7–10].

Вирусы гриппа отличаются высокой генетической изменчивостью. Социркуляция вирусов сезонного гриппа с вирусом SARS-CoV-2 могла явиться дополнительным фактором в отборе более адаптированных вариантов вируса гриппа. С началом пандемии COVID-19 в мире резко снизилась циркуляция всех сезонных респираторных вирусов, включая вирусы гриппа [11, 12]. В 2020–2021 гг. активность гриппа была значительно ниже межсезонных норм, с очень низким уровнем выявления вирусов гриппа А и В [13]. Возобновление циркуляции вирусов гриппа сопровождалось появлением и распространением новых групп вирусов, генетически и антигенно отличающихся от вариантов, циркулировавших до пандемии [14, 15]. В связи с высокой антигенной изменчивостью вирусов гриппа ВОЗ ежегодно актуализирует состав вакцины против гриппа<sup>1</sup>.

Все вышесказанное подчеркивает необходимость постоянного мониторинга и тщательного изучения вирусов сезонного гриппа, особенно от случаев с тяжелым течением, для разработки и оптимизации мер профилактики и лечения.

**Цель исследования:** изучение генетических и антигенных свойств вирусов гриппа, выявленных в случаях с летальным исходом в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг.

**Материалы и методы.** В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора за период с 29.09.2023 по 01.06.2024 из 57 регионов Российской Федерации<sup>2</sup> для подтверждающего тестирования и углубленного изучения

поступило 859 образцов от пациентов с диагнозом грипп (мазки из носоглотки) и 101 образец аутопсийного материала (фрагменты трахеи, бронхов, легких) от летальных случаев заболевания, в которых в лабораториях территориальных ФБУЗ «Центров гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора был определен вирус гриппа<sup>3</sup>. Исходный материал был собран в территориальных лечебных учреждениях после получения письменного информированного согласия от пациентов или их близких родственников в соответствии с законодательством Российской Федерации.

По итогам ПЦР-тестирования, проведенного в ГНЦ ВБ «Вектор», было подтверждено наличие генетического материала вирусов гриппа в пробах от 827 случаев заболевания, включая 97 случаев с летальным исходом. Из них в 784 случаях заболевания был идентифицирован генетический материал вируса гриппа А/Н3N2 (94,8 %); в 17 случаях – вируса гриппа А/Н1N1pdm09 (2,1 %); в 23 случаях – вируса гриппа В (2,8 %); в двух случаях была выявлена коинфекция вирусами гриппа подтипов А/Н3N2, А/Н1N1pdm09 и В (0,2 %); в одном случае была зарегистрирована коинфекция вирусами гриппа подтипов А/Н1N1pdm09 и В (0,1 %). Из 97 случаев с летальным исходом 96 случаев были вызваны вирусом гриппа А/Н3N2, а один случай был обусловлен коинфекцией вирусами гриппа А/Н1N1pdm09 и В. При этом 71,1 % случаев с летальным исходом были связаны с группой риска по критериям ВОЗ<sup>4</sup>. Из них 57,7 % – пожилые люди старше 65 лет, 9,3 % – дети в возрасте до 5 лет, 4,1 % – лица с сопутствующими заболеваниями. Стоит отметить, что из 97 летальных случаев только 3,1 % были вакцинированы, при этом пациенты входили в группу риска по возрасту и сопутствующим заболеваниям.

Вирусы гриппа были выделены из носоглоточных мазков или фрагментов органов в культуре клеток MDCK. Анализ антигенных свойств выделенных вирусов проводили с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА)<sup>5</sup>.

Для образцов с достаточным количеством генетического материала было проведено полногеномное секвенирование с использованием платформы Illumina MiSeq. Были получены последовательности генома вирусов гриппа от 358 случаев заболевания, в том числе 334 случаев гриппа А/Н3N2, включая 62 случая с летальным исходом; 13 случаев гриппа А/Н1N1pdm09; 11 случаев гриппа В.

<sup>1</sup> Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024–2025 northern hemisphere influenza season. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season> (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>2</sup> Алтайский край, Амурская область, Белгородская область, Брянская область, Волгоградская область, Вологодская область, Воронежская область, Еврейская автономная область, Забайкальский край, Иркутская область, Калининградская область, Камчатский край, Карачаево-Черкесская Республика, Кемеровская область, Краснодарский край, Красноярский край, Курганская область, Курская область, Липецкая область, Магаданская область, Мурманская область, Нижегородская область, Новосибирская область, Омская область, Пензенская область, Пермский край, Приморский край, Псковская область, Республика Алтай, Республика Бурятия, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Республика Калмыкия, Республика Крым, Республика Марий Эл, Республика Саха (Якутия), Республика Северная Осетия – Алания, Республика Татарстан, Республика Тыва, Республика Хакасия, Самарская область, Саратовская область, Сахалинская область, Свердловская область, Ставропольский край, Тамбовская область, Тверская область, Томская область, Тюменская область, Ульяновская область, Хабаровский край, Ханты-Мансийский автономный округ, Челябинская область, Чеченская Республика, Чукотский автономный округ, Ямало-Ненецкий автономный округ, Ярославская область.

<sup>3</sup> Центры гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации. [https://rospotrebnadzor.ru/region/structure/str\\_fguz.php](https://rospotrebnadzor.ru/region/structure/str_fguz.php)

<sup>4</sup> WHO. Influenza (Seasonal). [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>5</sup> WHO. Global Influenza Programme. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO, 2011. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/manual-for-the-laboratory-diagnosis-and-virological-surveillance-of-influenza> (дата обращения: 25.10.2024).

## Результаты

### Генетические и антигенные свойства вирусов А/Н3N2

#### Случаи с выздоровлением

Для 272 случаев заболевания гриппом А/Н3N2 с выздоровлением были определены полные последовательности гена НА. При этом для 91 случая вирус был секвенирован из первичного клинического материала, в 126 случаях секвенирование проводилось после однократного пассирования вируса в культуре клеток MDCK, в 55 случаях секвенирование проводилось как для первичного материала, так и для выделенного изолята.

Генетический анализ показал, что все исследованные вирусы А/Н3N2 принадлежали субкладе 3с.2а1b.2а.2а.3а.1 (2а.3а.1), являющейся дочерней по отношению к генетической группе 2а, представителем которой является вакцинный штамм для северного полушария 2023–2024 гг. А/Darwin/9/2021. Все проанализированные вирусы были генетически сходны с новым вакцинным штаммом, рекомендованным ВОЗ для 2024–2025 гг., А/Thailand/8/2022, который также принадлежит к субкладе 2а.3а.1 и имеет свойственные ей аминокислотные замены.

В 84,2 % исследованных вирусов в гене НА в антигенном сайте была обнаружена аминокислотная замена N122D. Эта замена также выявлялась в части вирусов субклады 2а.3а.1, выделенных в Океании, Европе, Северной Америке, Африке и Азии. Наряду с N122D были выявлены дополнительные аминокислотные замены в антигенных сайтах НА: в 19 вирусах – S145N, в пяти вирусах – S144N, в одном вирусе – S124N, в двух вирусах – S124R. Дополнительно в 10 вирусах в гене НА была выявлена аминокислотная замена T135A, в двух вирусах – T167A, в результате которых исчезает сайт гликозилирования. Генетический анализ остальных генов не выявил значимых мутаций, ассоциированных с повышенной патогенностью и вирулентностью.

#### Летальные случаи

Шестьдесят два вируса гриппа А/Н3N2, выявленных в летальных случаях заболевания гриппом, были исследованы методом секвенирования. Для 46 летальных случаев заболевания гриппом А/Н3N2 были определены полные последовательности гена НА вируса. При этом в 30 случаях секвенирование проводилось из первичного клинического или аутопсийного материала; в двух случаях секвенирование проводили после однократного пассирования в культуре клеток MDCK; в 14 случаях сиквенсы были получены как для первичного материала, так и для выделенного изолята.

Все исследованные вирусы А/Н3N2 принадлежали субкладе 2а.3а.1 и были генетически сходны с вакцинным штаммом для сезона 2023–2024 гг. А/Darwin/9/2021, а также с вакцинным штаммом на 2024–2025 гг. А/Thailand/8/2022. Десять изолятов вируса гриппа А/Н3N2, выделенных от летальных случаев заболевания, были исследованы в РТГА с иммунной сывороткой крови хорька, полученной на вакцинный штамм эпидемического сезона 2023–2024 гг. А/Darwin/09/2021. Титры сыворотки

в РТГА с исследованными изолятами были равными гомологичному титру сыворотки или превосходили его, что свидетельствует об антигенном сходстве исследованных изолятов с вакцинным штаммом А/Darwin/09/2021.

По результатам генетического анализа 46 вирусов А/Н3N2 у 93,4 % вирусов в гене НА в антигенном сайте обнаружена аминокислотная замена N122D. Наряду с N122D были выявлены дополнительные аминокислотные замены в антигенных сайтах НА: в четырех вирусах – S145N, в одном вирусе – N126S, в одном вирусе – мутация N165K. В двух вирусах генетический анализ НА выявил дополнительную замену T135A, в результате которой исчезает сайт гликозилирования. Генетический анализ остальных генов не выявил значимых мутаций, ассоциированных с повышенной патогенностью и вирулентностью.

Для 16 вирусов А/Н3N2 от случаев с летальным исходом были получены частичные последовательности гена НА. Генетический анализ показал, что исследованные вирусы были гомологичны другим вирусам А/Н3N2 субклады 2а.3а.1, циркулировавшим в Российской Федерации в 2023–2024 гг. Анализ частичных последовательностей не выявил мутаций, связанных с повышенной патогенностью и вирулентностью.

Таким образом, все вирусы А/Н3N2 от летальных случаев заболевания гриппом были схожи с вирусами, выявленными у пациентов с благоприятным течением гриппа. Они также относились к субкладе 2а.3а.1, маркеров повышенной патогенности и вирулентности в них выявлено не было.

### Генетический анализ вирусов А/Н1N1pdm09

В ходе исследования нами были определены полные последовательности гена НА для 13 вирусов гриппа А/Н1N1pdm09, полученных от случаев заболевания гриппом с благоприятным исходом. При этом в девяти исследованных случаях для секвенирования использовали первичную клиническую пробу (носоглоточные мазки); в одном случае были отсеквенированы изоляты вирусов, прошедшие один пассаж в культуре клеток MDCK; в трех случаях геном вируса был отсеквенирован как из первичного материала, так и из соответствующего изолята, выделенного в клетках MDCK.

Генетический анализ показал, что все исследованные вирусы А/Н1N1pdm09 принадлежат кладе 6В.1А.5а.2а. При этом во всех вирусах в гемагглютинине, помимо типичных для клады 6В.1А.5а.2а замен, выявлена аминокислотная замена I418V, в трех вирусах – замена P137S. Генетический анализ не выявил значимых мутаций, ассоциированных с повышенной патогенностью и вирулентностью.

В образце от летального случая, в котором были выявлены вирусы А/Н1N1pdm09 и В/Victoria, было недостаточно генетического материала для секвенирования.

Все исследованные вирусы клады 5а.2а по последовательности НА были генетически близки вакцинному штамму А/Victoria/4897/2022 для Северного полушария для 2023–2024 гг., принадлежащему дочерней по отношению к кладе 5а.2а субкладе 5а.2а.1.

### Генетический анализ вирусов гриппа В

Полные нуклеотидные последовательности гена НА были определены для 11 вирусов гриппа В (из них шесть вирусов были секвенированы из первичного клинического материала; четыре вируса были секвенированы после прохождения одного пассажа в культуре клеток МДСК; один вирус был секвенирован как из первичного материала, так и после пассирования в культуре клеток). Генетический анализ показал, что исследованные вирусы относятся к генетической линии В/Victoria и кладе V1A.3a.2. Все исследованные вирусы относились к подгруппе с характерной заменой D197E. В девяти вирусах была выявлена аминокислотная замена E128G, в двух вирусах – замена D129N. Охарактеризованные вирусы В/Victoria не имели мутаций, ассоциированных с повышенной вирулентностью и патогенностью.

Все исследованные в ГНЦ ВБ «Вектор» вирусы гриппа В/Victoria были генетически сходны с вакцинным штаммом для Северного полушария для 2023–2024 гг. В/Austria/1359417/2021.

Вирусов гриппа В/Yamagata в сезоне 2023–2024 гг. выявлено не было.

### Чувствительность к лекарственным препаратам

Генетический анализ нейраминидазы (НА) 309 вирусов (290 – А/Н3N2, 11 – А/Н1N1pdm09, 8 – В/Victoria) показал, что НА всех исследованных вирусов не содержит молекулярных маркеров лекарственной устойчивости к ингибиторам нейраминидазы, согласно списку маркеров, представленному ВОЗ<sup>6</sup>.

Нуклеотидные последовательности РА 212 вирусов гриппа (199 – А/Н3N2, 5 – А/Н1N1pdm09, 8 – В/Victoria) были проанализированы на наличие мутаций, связанных с устойчивостью к балокавиру марбоксилу, согласно данным ВОЗ<sup>7</sup>. Ни один из вирусов не имел маркеров, связанных с устойчивостью к балокавиру марбоксилу.

**Обсуждение.** В эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. общая активность сезонного гриппа в мире была аналогична сезону 2022–2023 гг. Преобладающие субтипы вирусов гриппа варьировались в зависимости от географических зон и стран.

С сентября 2023 г. вирусы А/Н1N1pdm09 циркулировали по всему миру и доминировали в большинстве географических регионов, за исключением некоторых стран Восточной Европы, Российской Федерации и отдельных регионов

Азии, в которых доминировали вирусы А/Н3N2 или вирусы гриппа В [16, 17]. Среди циркулировавших вирусов А/Н1N1pdm09 преимущественно выявлялись вирусы двух субклад: 5a.2a (6В.1А.5a.2a) и 5a.2a.1 (6В.1А.5a.2a.1) в примерно равной доле, хотя их относительные пропорции различались в зависимости от региона. Вирусы субклады 5a.2a преобладали в Океании, на Ближнем Востоке, в Африке, Центральной Америке, а также в ряде стран Европы и Юго-Восточной Азии. Вирусы субклады 5a.2a.1 преобладали в Японии, странах Карибского бассейна, Бразилии, Соединенных Штатах Америки, а также в части стран Европы и Юго-Восточной Азии. В Российской Федерации среди небольшого количества выявленных в циркуляции вирусов А/Н1N1pdm09 в 2023–2024 гг. доминировала подгруппа 6В.1А.5a.2a. Большинство циркулировавших в мире вирусов А/Н1N1pdm09 соответствовали вакцинному штамму А/Victoria/4897/2022, в связи с чем он был включен в состав вакцины для Северного полушария для сезона 2024–2025 гг.<sup>8</sup>

Вирусы А/Н3N2 доминировали в Российской Федерации и в нескольких регионах в Восточной, Средней и Южной Африке, Южной и Западной Азии. Подавляющее большинство вирусов А/Н3N2, выявленных в циркуляции с сентября 2023 г. во всех географических регионах, принадлежали кладе 3С.2a1b.2a.2 и относились к субкладе 2a.3a.1. Вирусы этой субклады имеют 7 характерных аминокислотных замен в гемагглютинине по сравнению с вакцинным штаммом для северного полушария на 2023–2024 гг. А/Darwin/9/2021: E50K, D53N, N96S, I140K, I192F, I223V, N378S. Вирусы А/Н3N2 субклады 2a.3a.1 были генетически и антигенно сходны с вакцинным штаммом для южного полушария на 2024 г. А/Thailand/8/2022, который содержит все характерные для данной субклады аминокислотные замены<sup>9,10</sup>. В течение сезона 2023–2024 гг. внутри субклады 2a.3a.1 наблюдалась дополнительная диверсификация вирусов А/Н3N2 с накоплением аминокислотных замен в антигенных сайтах НА. Высокая антигенная изменчивость вирусов А/Н3N2 коррелирует с более высокой скоростью накопления мутаций по сравнению с другими вирусами гриппа [18]. Сыворотки хорьков, полученные против вакцинного вируса А/Darwin/9/2021, распознавали большинство циркулировавших вирусов А/Н3N2, включая диверсифицировавшие субклады. Однако некоторые вирусы субклады 2a.3a.1 показали пониженную распознаваемость<sup>11</sup>. В связи с этим ВОЗ

<sup>6</sup> Summary of neuraminidase (NA) amino acid substitutions associated with reduced inhibition by neuraminidase inhibitors (NAIs). [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-\(na\)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-\(nais\)](https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-neuraminidase-(na)-amino-acid-substitutions-associated-with-reduced-inhibition-by-neuraminidase-inhibitors-(nais)) (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>7</sup> Summary of polymerase acidic (PA) protein amino acid substitutions analysed for their effects on baloxavir susceptibility. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-polymerase-acidic-\(pa\)-protein-amino-acid-substitutions-analysed-for-their-effects-on-baloxavir-susceptibility](https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-polymerase-acidic-(pa)-protein-amino-acid-substitutions-analysed-for-their-effects-on-baloxavir-susceptibility) (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>8</sup> Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024–2025 northern hemisphere influenza season. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season> (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>9</sup> Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-southern-hemisphere-influenza-season> (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>10</sup> WHO and ECDC. Influenza virus characterization. Summary report, Europe, January 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Euro-report\\_Jan24\\_corrected\\_150224.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Euro-report_Jan24_corrected_150224.pdf) (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>11</sup> Worldwide Influenza Centre, WHO CC for Reference and Research on Influenza, The Francis Crick Institute. Report prepared for the WHO Consultation on the Composition of Influenza Virus Vaccines for the Southern Hemisphere 2024. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2023-11/WIC-VCM-SH2024.pdf> (дата обращения: 25.10.2024).

было принято решение рекомендовать включение в состав вакцины для северного полушария для сезона 2024–2025 гг. нового штамма A/Thailand/8/2022.

В глобальном масштабе количество случаев обнаружения вируса гриппа В было ниже, чем количество случаев гриппа А. Однако вирусы гриппа В преобладали в умеренных широтах Южной Америки, в Центральной и Южной Африке. Все вирусы гриппа В, для которых была определена генетическая линия, принадлежали к линии В/Victoria и кладе V1A.3a.2. Большинство циркулировавших в 2023–2024 гг. вирусов В/Victoria были генетически и антигенно сходны с вакцинным штаммом В/Austria/1359417/2021, поэтому он был включен в состав вакцины для Северного полушария для сезона 2024–2025 гг.<sup>12</sup>

По результатам мониторинга вирусов сезонного гриппа, проведенного ГНЦ ВБ «Вектор», в Российской Федерации в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. преимущественно выявлялись вирусы гриппа А/Н3N2, в то время как вирусы гриппа А/Н1N1pdm09 и В выявлялись в циркуляции значительно реже, что также соотносится с данными FluNet<sup>13</sup>. В большинстве образцов от летальных случаев, поступивших в ГНЦ ВБ «Вектор» в 2023–2024 гг., были выявлены вирусы гриппа А/Н3N2, и только в одном образце за сезон был выявлен генетический материал двух вирусов гриппа – А/Н1N1pdm09 и В.

В вирусах А/Н3N2, выявленных нами в летальных случаях гриппа в 2023–2024 гг., не было обнаружено мутаций, связанных с повышенной патогенностью и вирулентностью. При этом стоит отметить, что большинство исследованных нами летальных случаев гриппа в сезоне 2023–2024 гг. было связано с группой риска (71,1 %), как и в предыдущие эпидемические сезоны [6, 10, 19–21]. В связи с этим необходимо уделять особое внимание категориям населения повышенного риска при реализации мер профилактики, диагностики и лечения сезонного гриппа. Кроме того, при охвате вакцинацией более 50 % населения Российской Федерации накануне сезона 2023–2024 гг.<sup>14</sup>, среди исследованных нами случаев с летальным исходом отмечался очень низкий процент вакцинированных пациентов (3 % случаев). Эти данные подчеркивают важность вакцинации для контроля заболеваемости гриппом.

Генетические и вирусологические исследования циркулировавших вирусов гриппа в Российской Федерации и в мире в сезоне 2023–2024 гг. с высокой надежностью позволяют предположить, что вакцина, рекомендованная ВОЗ для северного полушария для эпидемического сезона 2024–2025 гг., должна обладать надлежащей протективнойностью в отношении ожидаемых в циркуляции вирусов гриппа А и В.

#### Выводы

1. В эпидемическом сезоне 2023–2024 гг. в Российской Федерации наблюдалось доминирование вирусов А/Н3N2 субклады 2a.3a.1 (клада

3C.2a1b.2a.2). Выявленные в сезоне 2023–2024 гг. вирусы гриппа А/Н1N1pdm09 относились к кладе 6B.1A.5a.2a. Все исследованные вирусы гриппа В принадлежали генетической линии Victoria и кладе V1A.3a.2.

2. В течение сезона наблюдалась дополнительная диверсификация вирусов А/Н3N2 субклады 2a.3a.1 с накоплением аминокислотных замен, которые могут влиять на антигенные свойства. Большинство вирусов было генетически сходно с А/Thailand/8/2022 (Н3N2) (вакцинный штамм, рекомендованный ВОЗ для Южного полушария на 2024 г. и Северного полушария на 2024–2025 гг.).

3. В вирусах гриппа А/Н3N2, выявленных от летальных случаев в эпидемическом сезоне 2023–2024 гг., не обнаружено мутаций, ассоциированных с повышенной патогенностью и вирулентностью.

4. Все исследованные вирусы не имели генетических маркеров резистентности к противогриппозным препаратам на основе ингибиторов нейраминидазы и балоксавиру марбоксилу.

5. Большинство охарактеризованных в 2023–2024 гг. вирусов гриппа А и В соответствовали вакцинным штаммам, рекомендованным ВОЗ. Для сезона 2024–2025 гг. ВОЗ выбран новый вакцинный штамм А/Thailand/8/2022 (Н3N2). Таким образом, ожидается хорошее соответствие всех компонентов вакцины от гриппа для северного полушария вирусам, ожидаемым в циркуляции в 2024–2025 гг.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Uyeki TM. High-risk groups for influenza complications. *JAMA*. 2020;324(22):2334. doi: 10.1001/jama.2020.21869
2. Lytras T, Pantavou K, Mouratidou E, Tsioufas S. Mortality attributable to seasonal influenza in Greece, 2013 to 2017: Variation by type/subtype and age, and a possible harvesting effect. *Euro Surveill*. 2019;24(14):1800118. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.14.1800118
3. Sominina A, Danilenko D, Komissarov AB, et al. Assessing the intense influenza A(H1N1)pdm09 epidemic and vaccine effectiveness in the post-COVID season in the Russian Federation. *Viruses*. 2023;15(8):1780. doi: 10.3390/v15081780
4. Ilyicheva T, Durymanov A, Susloparov I, et al. Fatal cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165332. doi: 10.1371/journal.pone.0165332
5. Святченко С.В., Дурьманов А.Г., Суслопаров И.М. и др. Тяжелые случаи заболевания гриппом на территории Российской Федерации в течение эпидемических сезонов 2015–2016 и 2016–2017 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2018. № 1. С. 32–39. doi: 10.36233/0372-9311-2018-1-32-39  
Svyatchenko SV, Durymanov AG, Susloparov IM, et al. Severe cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016 and 2016–2017. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii*. 2018;(1):32-39. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2018-1-32-39
6. Kolosova NP, Ilyicheva TN, Danilenko AV, et al. Severe cases of seasonal influenza in Russia in 2017–2018.

<sup>12</sup> Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024–2025 northern hemisphere influenza season.

<sup>13</sup> WHO. Global Influenza Programme. FluNet. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/tools/fluNet> (дата обращения: 25.10.2024).

<sup>14</sup> Роспотребнадзор: в рамках Всероссийской кампании по вакцинации против гриппа привито свыше 76,5 млн человек. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=26491&sphrase\\_id=5219733](https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26491&sphrase_id=5219733) (дата обращения: 25.10.2024).

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-11-68-74>  
Original Research Article

- PLoS One*. 2019;14(7):e0220401. doi: 10.1371/journal.pone.0220401
7. Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza. *Virulence*. 2023;14(1):2223057. doi: 10.1080/21505594.2023.2223057
  8. Belser JA, Jayaraman A, Raman R, et al. Effect of D222G mutation in the hemagglutinin protein on receptor binding, pathogenesis and transmissibility of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *PLoS One*. 2011;6(9):e25091. doi: 10.1371/journal.pone.0025091
  9. Danilenko AV, Kolosova NP, Shvalov AN, et al. Evaluation of HA-D222G/N polymorphism using targeted NGS analysis in A(H1N1)pdm09 influenza virus in Russia in 2018–2019. *PLoS One*. 2021;16(4):e0251019. doi: 10.1371/journal.pone.0251019
  10. Kolosova NP, Boldyrev ND, Svyatchenko SV, et al. An investigation of severe influenza cases in Russia during the 2022–2023 epidemic season and an analysis of HA-D222G/N polymorphism in newly emerged and dominant clade 6B.1A.5a.2a A(H1N1)pdm09 viruses. *Pathogens*. 2023;13(1):1. doi: 10.3390/pathogens13010001
  11. Olsen SJ, Azziz-Baumgartner E, Budd AP, et al. Decreased influenza activity during the COVID-19 pandemic – United States, Australia, Chile, and South Africa, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1305–1309. doi: 10.15585/mmwr.mm6937a6
  12. Chow EJ, Uyeki TM, Chu HY. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):195–210. doi: 10.1038/s41579-022-00807-9
  13. Adlhoch C, Mook P, Lamb F, et al. Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(11):2100221. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100221
  14. Bolton MJ, Ort JT, McBride R, et al. Antigenic and virological properties of an H3N2 variant that continues to dominate the 2021–22 Northern Hemisphere influenza season. *Cell Rep*. 2022;39(9):110897. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110897
  15. Болдырев Н.Д., Панова А.С., Колосова Н.П. и др. Сравнительный анализ вирусов гриппа, выделенных от первых и тяжелых случаев, в эпидемических сезонах до и во время пандемии COVID-19 в Российской Федерации (2019–2023 гг.) // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2023. № 41 (4). С. 21–30. doi: 10.17116/molgen20234104121
  - Boldyrev ND, Panova AS, Kolosova NP, et al. Comparative analysis of influenza viruses isolated from first and severe cases in Russia in epidemiological seasons before and during COVID-19 pandemic (2019–2023). *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2023;41(4):21–30. (In Russ.) doi: 10.17116/molgen20234104121
  16. Maurel M, Howard J, Kissling E, et al. Interim 2023/24 influenza A vaccine effectiveness: VEBIS European primary care and hospital multicentre studies, September 2023 to January 2024. *Euro Surveill*. 2024;29(8):2400089. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.8.2400089
  17. Zhu W, Gu L. Resurgence of seasonal influenza driven by A/H3N2 and B/Victoria in succession during the 2023–2024 season in Beijing showing increased population susceptibility. *J Med Virol*. 2024;96(6):e29751. doi: 10.1002/jmv.29751
  18. Nobusawa E, Sato K. Comparison of the mutation rates of human influenza A and B viruses. *J Virol*. 2006;80(7):3675–3678. doi: 10.1128/JVI.80.7.3675-3678.2006
  19. Lytras T, Andreopoulou A, Gkolfinopoulou K, Mouratidou E, Tsiodras S. Association between type-specific influenza circulation and incidence of severe laboratory-confirmed cases; which subtype is the most virulent? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):922–927. doi: 10.1016/j.cmi.2019.11.018
  20. Li L, Yan ZL, Luo L, et al. Influenza-associated excess mortality by age, sex, and subtype/lineage: Population-based time-series study with a distributed-lag nonlinear model. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e42530. doi: 10.2196/42530
  21. Kolosova NP, Ilyicheva TN, Unguryan VV, et al. Re-emergence of circulation of seasonal influenza during COVID-19 pandemic in Russia and receptor specificity of new and dominant clade 3C.2a1b.2a.2 A(H3N2) viruses in 2021–2022. *Pathogens*. 2022;11(11):1388. doi: 10.3390/pathogens11111388

#### Сведения об авторах:

**Болдырев** Никита Дмитриевич – младший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: boldyrev\_nd@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8854-0287>.

✉ **Панова** Анастасия Сергеевна – к.б.н., старший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: panova\_as@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-0552>.

**Колосова** Наталья Петровна – к.б.н., старший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: kolosova\_np@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8865-8592>.

**Даниленко** Алексей Валерьевич – к.б.н., старший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: danilenko\_av@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3214-2794>.

**Шадринова** Кюней Никифоровна – стажер-исследователь отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: shadrinova\_kn@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4351-8267>.

**Святченко** Светлана Викторовна – младший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: svyatchenko\_sv@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4573-5783>.

**Онхонова** Галина Сергеевна – научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: onhonova\_gs@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-1708>.

**Муратова** Алина Романовна – стажер-исследователь отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: muratova\_ar@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5379-6452>.

**Гончарова** Наталья Игоревна – младший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: goncharova\_ni@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6753-597X>.

**Гудымо** Андрей Сергеевич – научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: gudymo\_as@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6952-6412>.

**Марченко** Василий Юрьевич – д.б.н., ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: marchenko\_vyu@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-6732>.

**Рыжиков** Александр Борисович – к.б.н., заведующий отделом зоонозных инфекций и гриппа; e-mail: ryzhik@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7009-0748>.

**Информация о вкладе авторов:** концепция и дизайн исследования: Колосова Н.П., Марченко В.Ю., Рыжиков А.Б.; сбор данных: Болдырев Н.Д., Шадринова К.Н., Святченко С.В., Онхонова Г.С., Гудымо А.С., Муратова А.Р.; анализ и интерпретация результатов: Болдырев Н.Д., Панова А.С., Колосова Н.П., Даниленко А.В., Гончарова Н.И.; литературный обзор: Панова А.С.; подготовка рукописи: Панова А.С., Колосова Н.П., Святченко С.В. Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование клинического материала (мазков из носоглотки) и аутопсийного материала одобрено Этическим комитетом IRB 00001360 ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (Протокол № 8 от 06.06.2023).

**Финансирование:** исследование выполнено в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.  
**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Благодарности:** авторы выражают особую благодарность сотрудникам ФБУЗ «Центров гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора за помощь в сборе и анализе образцов вирусов гриппа.

Статья получена: 29.08.24 / Принята к публикации: 11.11.24 / Опубликовано: 29.11.24

**Author information:**

Nikita D. **Boldyrev**, Junior Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: boldyrev\_nd@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8854-0287>.

✉ Anastasia S. **Panova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: panova\_as@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-0552>.

Natalia P. **Kolosova**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: kolosova\_np@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8865-8592>.

Alexey V. **Danilenko**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: danilenko\_av@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3214-2794>.

Kiunnei N. **Shadrinova**, Research Intern, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: shadrinova\_kn@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4351-8267>.

Svetlana V. **Svyatchenko**, Junior Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: svyatchenko\_sv@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4573-5783>.

Galina S. **Onkhonova**, Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: onkhonova\_gs@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1547-1708>.

Alina R. **Muratova**, Research Intern, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: muratova\_ar@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5379-6452>.

Natalia N. **Goncharova**, Junior Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: goncharova\_ni@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6753-597X>.

Andrei S. **Gudymo**, Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: gudymo\_as@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6952-6412>.

Vasiliy Y. **Marchenko**, Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: marchenko\_vyu@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-6732>.

Alexander B. **Ryzhikov**, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Department of Zoonotic Infectious Diseases and Influenza; e-mail: ryzhik@vector.nsc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7009-0748>.

**Author contributions:** study conception and design: *Kolosova N.P., Marchenko V.Y., Ryzhikov A.B.*; data collection: *Boldyrev N.D., Shadrinova K.N., Svyatchenko S.V., Onkhonova G.S., Gudymo A.S., Muratova A.R.*; analysis and interpretation of results: *Boldyrev N.D., Panova A.S., Kolosova N.P., Danilenko A.V., Goncharova N.I.*; bibliography compilation and referencing: *Panova A.S.*; draft manuscript preparation: *Panova A.S., Kolosova N.P., Svyatchenko S.V.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

**Compliance with ethical standards:** Testing of clinical (nasopharyngeal swabs) and autopsy materials was approved by the Ethics Committee IRB 00001360 of the State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector” (protocol No. 8 of June 6, 2023).

**Funding:** The study was conducted within the framework of the state assignment of the State Research Center for Virology and Biotechnology “Vector”.

**Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Acknowledgments:** The authors express their sincere gratitude to the personnel of the Russian regional Centers for Hygiene and Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing for their assistance in collecting and testing influenza specimens.

Received: August 29, 2024 / Accepted: November 11, 2024 / Published: November 29, 2024