ISSN 1818-7943

Вестник АГУ

Научный журнал
Основан в ноябре 1999 года

Том 10
Выпуск 3
2012

Серия: Биология, клиническая медицина

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК НОВОСИБИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Т. 10, вып. 3

Периодичность – 5 раз в год
Выходит на русском языке

Индекс в каталоге Роспечати 18281

В 2009 г. НГУ присвоена категория «национальный исследовательский университет»

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ, а также в российский индекс научного цитирования

Электронная версия журнала размещена на платформе Научной электронной библиотеки: www.elibrary.ru

Редактор К. В. Шмугурова
Оригинал-макет
И. А. Похоруковой

Журнал зарегистрирован в ФС по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (свидетельство ПИ № ФС77-40141 от 04.06.2010)

Сдано в набор 20.03.2012
Подписано в печать 22.05.2012
Бумага офсетная № 1. Формат 60×84/8
Гарнитура Times New Roman
Печать офсетная
Усл. печ. л. 29. Уч.-изд. л. 31,25
Тираж 1000 экз. Заказ № 140

Редакционно-издательский центр НГУ
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090
Россия

© Новосибирский государственный университет, 2012

Редакционная коллегия серии

Главный редактор
д-р мед. наук, проф. А. Г. Покровский
Заместитель главного редактора
д-р мед. наук, проф. М. Ю. Денисов
Ответственный секретарь
д-р мед. наук, проф. Г. И. Лифшиц

Члены редакционного совета
акад. РАН В. В. Власов
акад. РАН Л. Н. Иванова
акад. РАМН В. И. Коненков
акад. РАМН В. В. Ляхович
акад. РАМН Ю. П. Никитин
акад. РАН Г. А. Толстиков
д-р биол. наук, проф. Л. Ф. Гуляева
д-р мед. наук, проф. С. Д. Никонов
д-р мед. наук, проф. Н. М. Пасман
д-р мед. наук, проф. М. А. Садовой
д-р мед. наук, проф. С. В. Сидоров
д-р мед. наук, проф. Г. С. Солдатова
д-р мед. наук, проф. В. В. Степанов

Адрес редколлегии:

ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия
Телефон/факс: (383) 363 42 10
E-mail: medik@vestnik.nsu.ru

Редакционный совет журнала

Председатель
д-р хим. наук, проф. В. А. Собянин
Заместители председателя
чл.-корр. РАН С. В. Нетесов
чл.-корр. РАН А. М. Федотов
д-р экон. наук, проф. В. Д. Маркова
канд. социол. наук, доц. С. Г. Саблина

акад. РАН В. И. Молодин
чл.-корр. РАН С. С. Гончаров
акад. РАО А. А. Никитин
д-р физ.-мат. наук, проф. А. В. Аржанников
д-р филос. наук, проф. В. С. Диев
д-р юрид. наук, проф. В. С. Курчеев
д-р экон. наук, проф. Г. М. Мкртчян
д-р мед. наук, проф. А. Г. Покровский
д-р филол. наук, проф. И. В. Шапошникова

ВЕСТНИК

НОВОСИБИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА

Научный журнал
Основан в ноябре 1999 года

Серия: Биология, клиническая медицина 2012. Том 10, выпуск 3

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные исследования

Олешко О. С., Чересиз С. В., Покровский А. Г. Индукция экспрессии остеокласт-специфических генов цитокинами в моноцитах человека 5

Боярских У. А., Суровцева М. Н., Сметанина М. А., Кель А. Э., Серов О. Л., Филипенко М. Л. Увеличение экспрессии цитокинов, сопровождающее старение фибробластов человека *in vitro* 11

Ершов К. И., Серяпина А. А. Изучение механизмов всасывания флуоресцеина в тощей кишке у крыс Wistar 19

Пименова Ю. А., Захарова Л. Н., Агеева Т. А., Евстропов А. Н., Шкурупий В. А. Морфофункциональная характеристика мезентериальных лимфатических узлов при экспериментальном стафилококковом перитоните 24

Мусатов М. И., Козлов В. А. Кровезаменитель перфторан как эффективное средство в экспериментальной химиотерапии злокачественных опухолей 30

Порханов В. А., Бахмутский Н. Г., Бодня В. Н. Оценка противоопухолевой эффективности вихревого магнитного поля в эксперименте 35

Дук В. В. Морфометрия гландулоцитов слизистой желудка крыс после введения тимогена 42

Банзаракшеев В. Г. Антиоксидантная активность комплексного фитосредства при экспериментальной дислипопротеинемии 46

Березовчук Е. А., Циркин В. И. Роль М-холинорецепторов в реакции коронарной артерии свиньи на ацетилхолин 51

Малахин И. А., Запара Т. А., Ратушняк А. С. Влияние фенольных антиоксидантов на синаптическую пластичность 61

Мырзаханова М. Н. Взаимоотношение венозной и лимфатической систем при водной нагрузке у низших позвоночных 69

Сейдафаров Р. А., Сафиуллин Р. Р. Адаптационные реакции корневых систем липы мелколистной в условиях нефтехимического загрязнения 74

Икранбегийн Р., Кузнецова Т. В., Грудинин М. П., Киселев О. И., Глебова Т. И., Баймаханова Б. Б., Шаменова М. Г., Писарева М. М., Комиссаров А. Б., Елпаева Е. А., Айсекенов А. К., Ахметжанова К. Б., Ксетаева Г. К., Кулыбаев Б. Х., Умаркулова Н. К., Аргынова К. С., Балтынова Р. З., Килтбаева У. Д. Молекулярно-генетические свойства пандемического вируса H1N1v, циркулировавшего на территории Казахстана (2009–2010) 80

Ильинских Е. Н., Ильинских И. Н., Семенов А. Г., Чередникова Е. А., Пучкова Н. Н. Цитогенетический статус и полиморфизм хромосомы 9 у больных с иксодовым клещевым боррелиозом 87

Кливер Е. Э., Волков А. М., Субботин Д. В., Казанская Г. М. Аспекты гипертрофического и гиперпластического типов компенсации у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца 95

Субботовская А. И., Князькова Л. Г., Шилова А. Н., Ломиворотов В. В., Субботовский А. П., Сергеевичев Д. С., Ефремов С. М. Особенности воспалительного ответа у пациентов с приобретенными пороками сердца и нутритивной недостаточностью 100

Кливер Е. Н., Чернявский А. М., Покушалов Е. А., Кливер Е. Э., Романов А. Б., Субботин Д. В., Ларионов П. М. Отдаленные результаты трансэндокардиальной клеточной кардиомиопластики у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда 105

Батожаргалова Б. Ц., Мизерницкий Ю. Л. Влияние экспозиции к табачному дыму на респираторное здоровье подростков 112
Суханова И. В., Лоскутова А. Н., Дорохова А. С. Влияние табакокурения на функциональный статус юношей Магаданской области 122
Тарасенко И. В., Лопухова В. А. Сравнительная оценка эффективности комбинированной терапии больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких 130
Казначеева Л. Ф., Ишкова Н. С., Казначеев К. С. Диетическая коррекция при функциональных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей первого полугодия жизни 135
Орынбасарова К. К. Особенности микроциркуляторных нарушений и гемостаза у детей экологически неблагополучных регионов 141
Умбетова Л. Ж. Цитологические изменения слизистой верхних дыхательных путей у детей в условиях загрязнения воздуха Приаралья 147
Мусабекова Р. К. Опыт иммунотерапии детей раннего возраста с тяжелой пневмонией 151
Азизова Ф. Л., Саломова Ф. И. Заболеваемость воспитанников школы-интерната для незрячих детей 156
Анищенко В. В., Трубачева А. В., Морозов В. В., Коркотян А. Г., Кан Б. В. Биопотенциал поджелудочной железы в норме и при развитии панкреонекроза 161
Дюсупов А. А., Карпенко А. А., Чернявский А. М., Дюсупов А. З. Профилактика ишемического колита при резекции инфраренальной аневризмы брюшной аорты 168
Танатаров С. З. Клинико-экономическое обоснование комбинированной анестезии в онкохирургической практике 175
Черданцева Т. М., Бобров И. П., Климачев В. В., Брюханов В. М., Лазарев А. Ф., Авдалян А. М., Гервальд В. Я., Обухова Л. Е., Барсукова Н. И. Пролиферация и апоптоз почечного эпителия в перитуморозной зоне при раке почки 180
Сергеева И. Г., Криницына Ю. М., Онипченко В. В., Макарова Н. Г., Ткач И. В., Гвоздарева М. А. Дерматоскопическая характеристика крупных приобретенных меланоцитарных невусов 187
Кайдорин А. Г., Тетерин Г. В., Руденко В. С., Изупова Н. Ю., Ершов К. Г., Кайдорина Ю. А., Леонова О. Н. О выборе оптимального размера протеза бедренной артерии 192

Обзоры

Хвостова Е. П., Пустыльняк В. О., Отпущенников А. А., Гуляева Л. Ф., Крылова И. Н. Молекулярные механизмы развития и прогрессии рака предстательной железы 197
Щербаков В. И., Рябиченко Т. И., Скосырева Г. А. Современные представления о фетальном программировании 210
Ахундова Л. Э., Вострикова Е. В., Пилипенко П. И., Щепанкевич Л. А., Мясникова Н. Г., Федорова К. О., Кононова Е. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика синдрома беспокойных ног 222
Лавриненко И. А., Лавриненко В. А. 1,1-диметилгидразин: мутагенные и общетоксические свойства 229

Научная хроника

Кильдиярова Р. Р., Денисов М. Ю. Азы изучения детских болезней начинаются с пропедевтики 237

Сведения об авторах 240
Информация для авторов 248

УДК 578:23 578.1/.2 578.08

Р. Икранбегийн [1], Т. В. Кузнецова [1], М. П. Грудинин [2], О. И. Киселев [2], Т. И. Глебова [1], Б. Б. Баймаханова [1], М. Г. Шаменова [1], М. М. Писарева [2], А. Б. Комиссаров [2], Е. А. Елпаева [2], А. К. Айсекенов [3], К. Б. Ахметжанова [4], Г. К. Ксетаева [5], Б. Х. Кулыбаев [5], Н. К. Умаркулова [6], К. С. Аргынова [7], Р. З. Балтынова [8], У. Д. Килтбаева [9]

[1] Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК
ул. Богенбай батыра, 103, Алматы, 050010, Республика Казахстан

[2] Научно-исследовательский институт гриппа РАМН
ул. Профессора Попова, 15/17, Санкт-Петербург, 197376, Россия

[3] Военный клинический госпиталь Министерства обороны РК
ул. Фурманова, 222, Алматы, 050010, Республика Казахстан

[4] Городская детская поликлиника № 7
ул. Шамши Калдаякова, 74, Алматы, 050010, Республика Казахстан

[5] Алматинская многопрофильная клиническая больница
ул. Демченко, 83, Алматы, 050019, Республика Казахстан

[6] Городская поликлиника № 1
ул. Гоголя, 53, Алматы, 050010, Республика Казахстан

[7] Областная инфекционная больница
ул. Пахомова, 75, Павлодар, 014007, Республика Казахстан

[8] Областная инфекционная больница
ул. Охотская, 2 А, Караганда, 100019, Республика Казахстан

[9] Детская городская клиническая инфекционная больница
ул. Байзакова, 299 А, Алматы, 050040, Республика Казахстан

E-mail: kuznetsova-23@mail.ru

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПАНДЕМИЧЕСКОГО ВИРУСА H1N1v, ЦИРКУЛИРОВАВШЕГО НА ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА (2009–2010)

Приведены результаты сравнительного анализа аминокислотных последовательностей генов HA1 и NA вирусов CY067263 A/Almaty/347/2009 (H1N1), HQ008269 A/Almaty/330/2009 (H1N1), CY067267 A/Almaty/352/2009 (H1N1), CY067269 A/Almaty/373/2009 (H1N1), выделенных на территории Казахстана. Вирусы, выделенные в июле, практически были идентичны со штаммом A/California/04/2009 (H1N1v). Тогда как у вирусов, выделенных в ноябре 2009 г. в период подъема заболеваемости, обнаружены как группоспецифические, так и штаммоспецифические замены в аминокислотных остатках последовательности HA. Появление мутации в позиции 120 S → I в антигенном сайте E2 у вирусов, выделенных в ноябре 2009 г. на территории Юго-Восточного Казахстана и Кир-

ISSN 1818-7943. Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2012. Том 10, выпуск 3
© Р. Икранбегийн, Т. В. Кузнецова, М. П. Грудинин, О. И. Киселев, Т. И. Глебова, Б. Б. Баймаханова, М. Г. Шаменова, М. М. Писарева, А. Б. Комиссаров, Е. А. Елпаева, А. К. Айсекенов, К. Б. Ахметжанова, У. Д. Килтбаева, Б. Х. Кулыбаев, Н. К. Умаркулова, К. С. Аргынова, Р. З. Балтынова, Г. К. Ксетаева, 2012

гизии, а также у вирусов, выделенных в летний период (июль 2009 г.), в положении 221 D → E указывает, что на территории среднеазиатских республик новый пандемический вирус H1N1v подвергался дополнительному изменению со времени его появления среди людей. Эволюционное значение замены аминокислотного остатка 138 A → V у вирусов, выделенных в ноябре 2009 г. на территории Юго-Восточного Казахстана и Киргизии, не уточнено. Можно предполагать, что эти мутации затрагивают изменения взаимодействия рецептора с сиаловыми кислотами.

Ключевые слова: вирус гриппа, изолят, пандемия, секвенирование.

Несмотря на достигнутые успехи, наука пока не располагает высокоэффективными средствами предупреждения ежегодно возникающих эпидемий гриппа. Болезнь продолжает оставаться одной из важнейших проблем здравоохранения. Во время ежегодных эпидемий гриппом заболевает от 5 до 15 % всего населения планеты, а во время пандемий число больных увеличивается в 4–6 раз [1].

Нет другого вируса, который был так хорошо изучен, как вирус гриппа: и морфология вирусных частиц, и антигенная структура, и его биохимические свойства. Тем не менее эпидемические события 2009 г. в мире подтвердили прогнозы ученых, изучающих вирус гриппа, о неминуемом возникновении пандемии. В апреле 2009 г. среди населения Южной Америки и нескольких стран Европы произошла вспышка свиного гриппа H1N1, которая буквально за несколько дней поразила многие сотни человек, среди которых отмечались смертельные случаи. Скорость, с которой новый вид вируса стал распространяться по планете и вовлеченность в эпидемический процесс детей (переносящих грипп тяжелее взрослых), стали одной из причин, по которой ВОЗ приняла решение повысить уровень пандемической опасности нового вируса до 6-й ступени риска [2].

В Казахстане подтвержденных случаев до ноября 2009 г. официально не объявлено, хотя подъем заболеваемости гриппоподобными инфекциями начинался с октября. В данной публикации изложены материалы по выделению, идентификации и изучению молекулярно-генетических характеристик изолятов вируса гриппа типа А, выделенных в эпидемический период 2009–2010 гг. в Алматы и Алматинской области Республики Казахстан.

Цель исследования – провести сравнительный анализ выравненных нуклеотидных последовательностей генов HA1 и NA изолятов вируса гриппа человека, выделенных в эпидемический период 2009–2010 гг. Алматы и Алматинской области.

Материал и методы

В период с ноября 2009 по апрель 2010 г. собрано 370 клинических образцов (носоглоточные смывы). Сбор осуществляли на базе медицинских учреждений: Военный клинический госпиталь Министерства обороны РК, Городская детская поликлиника № 7, Алматинская многопрофильная клиническая больница, Городская поликлиника № 1 (Алматы), а также Областная инфекционная больница (Павлодар) и Областная инфекционная больница (Караганда). В этот же период наблюдался пик подъема заболеваемости гриппозной инфекцией среди населения Алматы и Алматинской области. Болезнь у пациентов протекала с клинической картиной тяжелой степени тяжести, интоксикацией, повышением температуры тела в первые дни до 39,5 °С.

Для изоляции эпидемических вирусов гриппа использовали монослой культуры клеток MDCK как наиболее чувствительную линию клеток в отношении вирусов гриппа типа А и В [3]. Выделение вирусной РНК проводили с использованием RNeasy («Qiagen», Канада). Обратную транскрипцию проводили в реакционной смеси AMV-RT («Promega», США) и Uni12 универсального праймера (AGCAAAAGCAGG), как описано E. Hoffman et al. [4]. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) проведена с использованием как универсальных, так и специфических олигонуклеотидных праймеров и Go-Taq («Promega») со следующими параметрами увеличения: 95 °С 4 мин., затем 94 °С 20 с, 56 °С 30 с, 72 °С 5 мин., 30 циклов, затем 72 °С 10 мин. на амплификаторе Thermal cycler C1000 («Bio-Rad», США). ПЦР-фрагменты анализировали гель-электрофорезом в 1 % агарозе и очищали для последующего определения нуклеотидной последовательности при помощи наборов QIAquick Gel

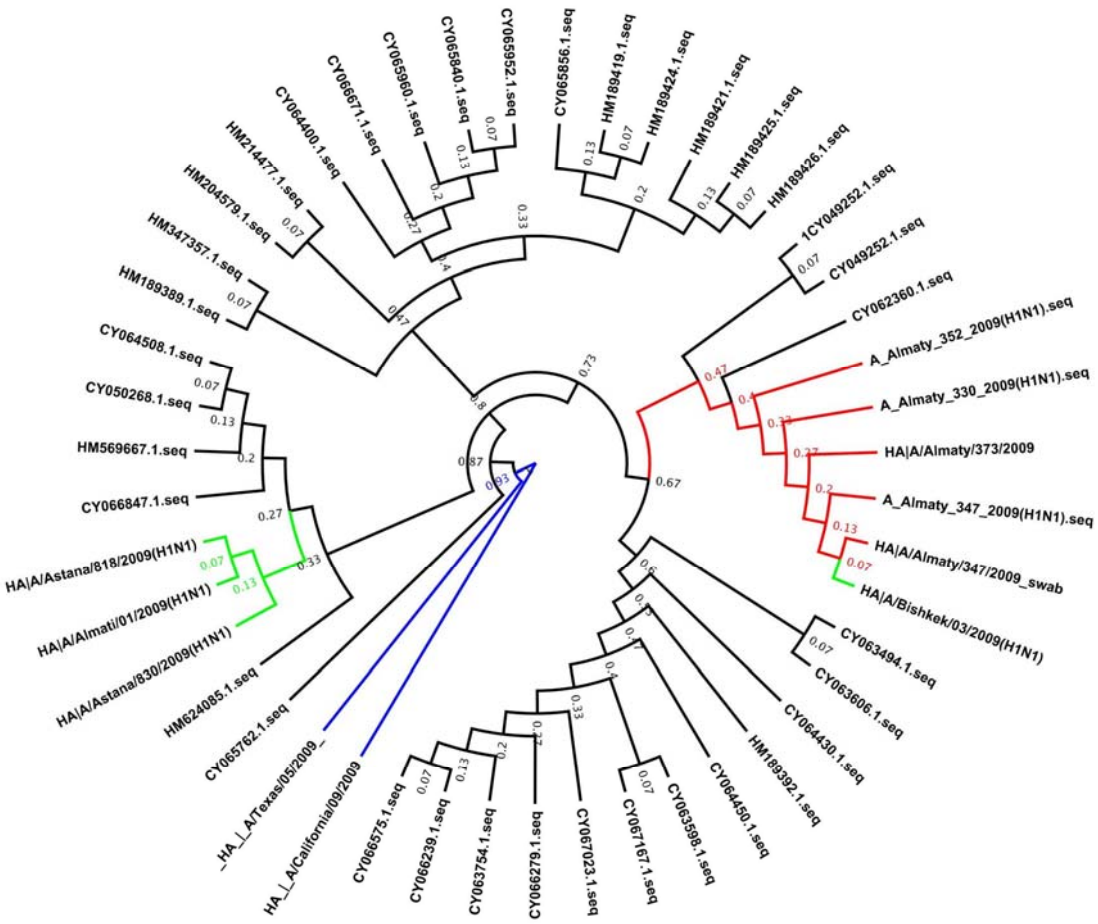

Рис. 1. Филогенетический анализ выравненных нуклеотидных последовательностей гена HA1 (920 н. о.) вирусов гриппа человека H1N1v, программа FigTree v 1.3.1

Extraction kit («Qiagen», Канада). Все изоляты анализированы дважды в независимых экспериментах, с негативными контролями среди каждой партии образцов.

Определение нуклеотидной последовательности выделенных фрагментов проводили на приборе ABI PRISM 3100-Avant Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США) с использованием наборов «BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit» («Applied Biosystems»).

Обработка данных, поступающих с детектора флуоресценции, преобразование данных в информацию о последовательности нуклеотидов осуществлялась программой ABI PRISM 3100-Avant Data Collection. Филогенетическое дерево построено с использованием программы MEGA4 [5].

Результаты исследования и обсуждение

Субтипирование в РТ-ПЦР и секвенирование нуклеотидных последовательностей изолятов проводилось в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург). Результаты РТ-ПЦР показали, что гриппозная инфекция вызвана штаммами подтипа A/H1N1v с одновременной циркуляцией сезонного гриппа подтипа A/H3N2.

Молекулярно-генетический анализ последовательностей гемагглютинина (924 н. о.) двух первичных материалов (носоглоточные мазки) и трех изолятов, выделенных на культуре клеток МДСК, позволяет заключить, что идентичность со штаммом A/California/04/2009 (H1N1v) составляет 99,2–

99,4 % (рис. 1). При этом исследуемые изоляты вместе с вирусами, выделенными в Таразе (GenBank: GU560024.1 A/Taraz/01/2009(H1N1) collection_date=«Dec-2009») и Киргизии (GenBank: GU592897.1 A/Bishkek/03/2009 (H1N1) collection_date=«28-Nov-2009») образуют отдельную ветвь в филогенетическом дереве. По анализу нуклеотидных последовательностей (558–1410 н. о.) гена нейраминидазы гомология исследуемых вирусов со штаммом A/California/04/2009 (H1N1v) составляет 99,2–99,3 % (рис. 2).

Анализ аминокислотных последовательностей гена HA1 исследуемых изолятов по сравнению с вирусами, взятыми из базы данных GenBank, в том числе с другими Казахстанскими, Киргизским и Российским штаммами, показал, что штаммы, выделенные в эпидсезоне (ноябрь и декабрь 2009 г.), отличались от штаммов, выделенных в летний период (GenBank: GU560026.1 A/Astana/818/2009(H1N1)) collection_date=«Jul-2009»; GenBank: GU560025.1 A/Astana/830/2009 (H1N1) collection_date=«Jul-2009»). Вирусы, изолированные на территории СНГ, имели определенное количество точечных мутаций в аминокислотных последовательностях генов поверхностных гликопротеидов (см. таблицу). Вирусы, выделенные в июле, практически были идентичны со штаммом

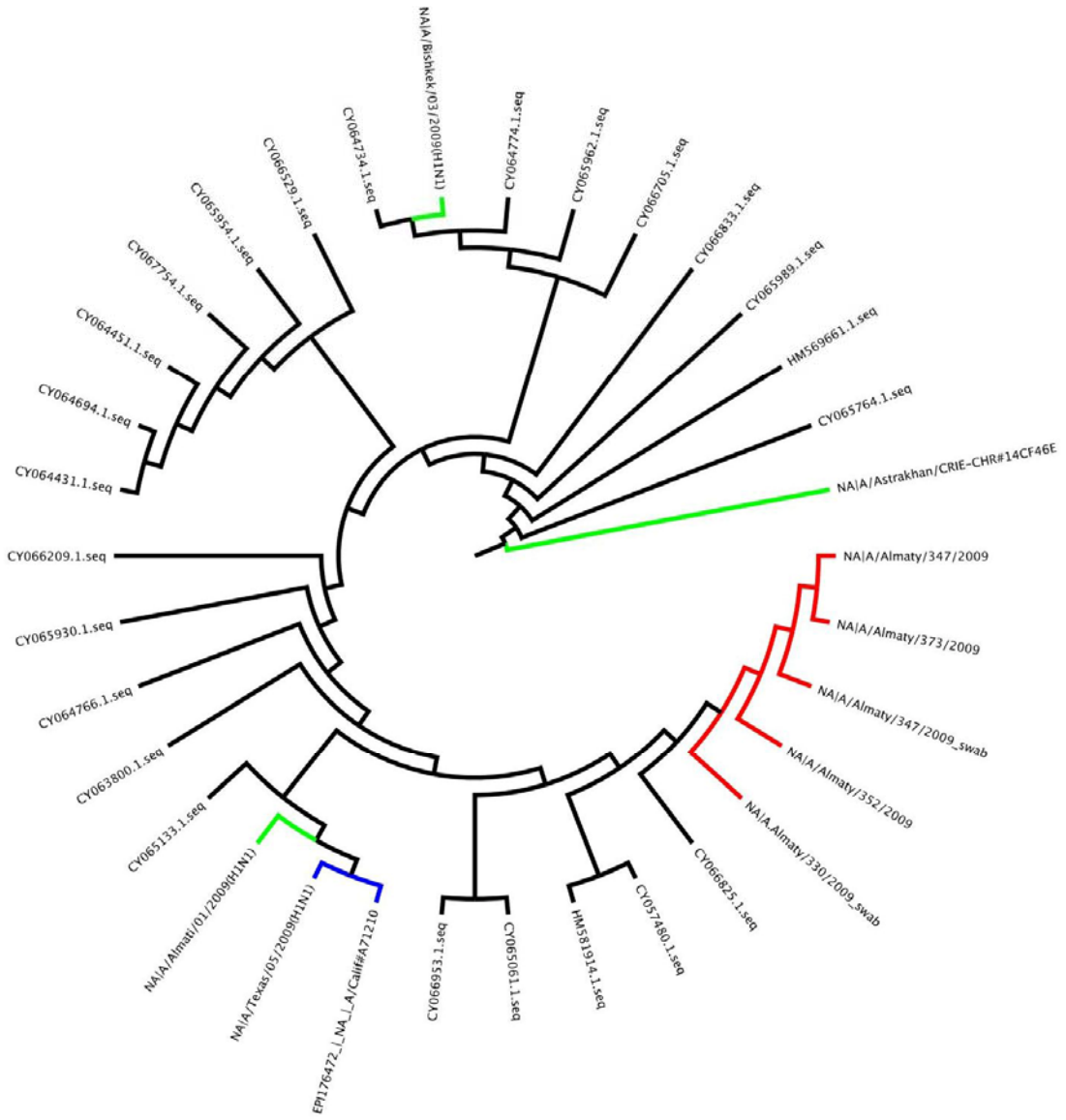

Рис. 2. Филогенетический анализ выравненных нуклеотидных последовательностей гена NA (558–1 410 н. о.) вирусов гриппа человека H1N1v, программа FigTree v 1.3.1

Точечная аминокислотная замена в генах HA и NA

Штамм	Позиция аминокислотных остатков в гене HA								Позиция аминокислотных остатков в гене NA					
	PCC	Антигенный участок			Антигенно-незначимые позиции									
		E2 (78–121)		D2 (200–215)										
	138	82	120	202	17	196	221	321	298	338	414	423	459	477
A/California/04/2009	A	P	S	S	D	T	D	V	C	R	F	I	L	N
A/Almaty/330/2009 swab	V	S	S	T	D	A	D	V	C	R	F	T	L	K
A/Almaty/347/2009 swab	V	S	I	T	D	A	D	V	C	R	F	T	L	K
A/Almaty/347/2009	V	S	I	T	D	A	D	V	C	R	F	T	L	K
A/Almaty/352/2009	V	S	S	T	D	A	D	V	C	R	F	T	L	K
A/Almaty/373/2009	V	S	S	T	D	A	D	V	C	R	F	T	L	N
GQ485661.1 A/Almaty/01/2009 4	A	S	S	T	D	A	E	V	Y	R	F	I	L	N
GU560026.1 A/Astana/818/2009 3	A	S	S	T	D	A	D	V	C	R	F	I	L	N
GU560025.1 A/Astana/830/2009 4	A	S	S	T	D	A	E	V	C	R	F	I	L	N
GU560027.1 A/Gvardeyskiy/07/2009	A	S	S	T	D	A	D	V	C	R	F	I	L	N
GU560024.1 A/Taraz/01/2009 5	V	S	S	T	D	A	G	V	C	R	F	I	L	N
GU592897.1 A/Bishkek/03/2009	V	S	I	T	D	A	D	V	C	R	F	I	M	N
HM189342.1A/Astrakhan/ CRIE-CHRM/2009	A	S	S	T	D	A	D	V	C	G	S	I	L	N
ASHABAD 4	A	S	S	T	N	A	D	V	C	R	F	I	L	N
RUSSIA 4	A	S	S	T		A	D	I	C	R	F	I	L	N
Европейская линия 3	A	S	S	T	D	A	D	V	C	R	F	I	L	N
Американская линия 3	A	S	S	T	D	A	D	V	C	R	F	I	L	N
Азиатская линия 4	A	S	S	T	D	A	D	I	C	R	F	I	L	N

A/California/04/2009 (H1N1v). Тогда как у вирусов, выделенных в ноябре, в период подъема заболеваемости обнаружены как группоспецифические, так и штаммоспецифические замены аминокислотных остатков в последовательности HA и Na.

Результаты определения аминокислотных последовательностей HA (у природных или отобранных в лаборатории антигенных вариантов вирусов гриппа подтипа H3) позволили предположить, что за взаимодействие с антителами ответственны области трехмерной структуры HA, которые во время антигенного дрейфа подвергаются структурным изменениям [6]. Установлено, что молекула HA имеет четыре основных антигенных участка Ca, Cb, Sa и Sb, включающих 42 аминокислотных остатка [7]. Участок Ca включает аминокислотные остатки (а. о.) 155–158, 160, 184, 186–188, 222–223, 239–240, 255; участок Cb – а. о. 86–92 и 130; участок Sa – 139, 142–143,

172–173, 175–182, Sb: 171, и последний участок Sb включает а. о. 171, 174, 204, 207–209, 211–213 (нумерация а. о. произведена согласно последовательности вируса BrevigMission/1918 (H1N1)). Ранее K. Tamura et al. [5] сделали заключение, что вирусы, выделенные в определенный период эпидемии, содержали не менее одной мутации в каждом из четырех описанных выше антигенных участков, что позволяло им избежать нейтрализации антителами. Появление мутации в позиции 120 S → I в антигенном сайте E2 у вирусов, выделенных в ноябре 2009 г. на территории Юго-Восточного Казахстана и Киргизии, а также у вирусов, выделенных в летний период (июль 2009 г.) в положении 221 D → E указывает на то, что на территории среднеазиатских республик новый пандемический вирус H1N1v подвергался дополнительному изменению со времени его появления среди людей.

По данным S. J. Gamblin et al. [8], а. о. в позиции 138 в рецептор-связывающем сайте, взаимодействуя с остатком в положении Q226, позволяет улучшить α2, 6 связь. Эволюционное значение замены аминокислотного остатка 138 A → V характерного для α2, 6 связи, у вирусов, выделенных в ноябре 2009 г. на территории Юго-Восточного Казахстана и Киргизии, а также в двух первичных материалах (см. таблицу) пока что не ясно. Однако данные [9; 10] позволяют предположить, что эти изменения затрагивают взаимодействие рецептора с сиаловыми кислотами.

В результате секвенирования гена аминокислотные последовательности NA всех подтипов установлено, что NA имеет четыре структурно-функциональных домена: N-концевой консервативный гексапептид (остатки 1–6), представляющий цитоплазматический «хвост»; гидрофобный трансмембранный сегмент (остатки 7–35); тонкую «ножку», стабилизированную углеводами и межмолекулярными дисульфидными связями (остатки 36–61); «головку» (остатки 62–654) [11; 12]. NH2 – терминальный домен – является многофункциональным, так как служит не только для «заякоривания» в липидный бислой, но и обеспечивает сигнальную функцию для транслокации и необходим для внутриклеточного передвижения между органеллами [13]. Полипептиды нейраминидазы N1 и N2 содержат 7–8 остатков метионина, 19–22 остатка полуцистеина, из которых один находится в трансмембранном домене, 1–2 остатка – в области «ножки», а остальные – в «головке». В молекулах нейраминидазы N1 и N2 имеются 5–8 потенциальных сайтов гликолизирования при аспарагиновых остатках в области «ножки» и «головки» [14; 15]. Особый интерес представляет позиция 477 N → K, где произошла потеря сайта гликолизирования, характерная только для Алматинских вирусов, выделенных в эпидсезоне 2009 г. Замена а. о. I → T в положении 423 также была группоспецифической для этих вирусов. Кроме того, наблюдались штаммоспецифические точечные замены а. о. у вирусов, выделенные в летний период на территории среднеазиатских республик и России.

Заключение

Новый пандемический вирус H1N1v, циркулировавший в эпидсезоне 2009 г. на территории Казахстана и сопредельных странах, претерпел значительные изменения в последовательности аминокислотных остатков генов поверхностных гликопротеидов. Как отразятся обнаруженные мутации на биологических свойствах нового пандемического вируса H1N1v, в настоящий момент не уточнено. Кроме того, социркуляция нового вируса с сезонным вирусом гриппа человека H3N2 в этих регионах, возможно, окажется тем толчком мутаций, который станет предпосылкой появления нового дрейф-варианта как с формулой H1, так и H3.

Список литературы

1. *Слепушкин А. Н.* Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции // Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке / Под ред. В. И. Покровского, Г. Г. Онищенко. М., 2003. С. 184–214.

2. *Голубев Д. Б., Кузнецов О. К.* Ожидаемая пандемия гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 4. С. 29–38.

3. *Richardson J. C., Scolera V., Simmons N. L.* Identification of Two Strains of MDCS Cells which Resemble Separate Nephron Tubule Segments // Biochim. Biophys. Acta. 1981. Vol. 673. P. 26–36.

4. *Hoffmann E., Stech J., Guan Y., Webster R. G., Perez D. R.* Universal Primer Set for

the Full-Length Amplification of All Influenza A Viruses // J. Arch. Virol. 2001. Vol. 146. P. 2275–2289.

5. *Tamura K., Dudley J., Nei M., Kumar S.* MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) Software Version 4.0 // Molecular Biology and Evolution. 2007. № 24. P. 1596–1599.

6. *Schweiger B., Zadow I., Heckler R.* Antigenic Drift and Variability of Influenza Viruses // Med. Microbiol. Immunol. 2002. Vol. 191, № 3–4. P. 133–138.

7. *Raymond F. L., Caton A. J., Cox N. J., Kendal A. P., Brownlee G. G.* Antigenicity and Evolution Amongst Recent Influenza Viruses of H1N1 Subtype // Nucleic Acids Res. 1983. Vol. 11, № 20. P. 191–203.

8. *Gamblin S. J., Haire L. F., Russell R. J., Stevens D. J., Xiao B., Ha Y., Vasisht N., Steinhauer D. A., Daniels R. S., Elliot A., Wiley D. C., Skehel J. J.* The Structure and Receptor Binding Properties of the 1918 Influenza Hemagglutinin // J. Sci. 2004. Vol. 303. P. 1838–1842.

9. *Cross K. J., Burleigh L. M., Steinhauer D. A.* Mechanism of Cell Entry by Influenza Viruses. Expert Review in Molecular Medicine. URL: http://www-ermm.cbcu.cam.ac.uk.

10. *Блинов В. М., Киселев О. И., Ресенчук С. М.* Анализ потенциальных участков рекомбинации в генах гемагглютинина вирусов гриппа животных в отношении их адаптации к новому хозяину – человеку // Вопр. вирусологии. 1993. Т. 38, № 7. С. 263–268.

11. *Blok J., Air G. M.* Block Deletions in the Neuraminidase Genes from Some Influenza A Viruses of the N1 Subtype // Virology. 1982. Vol. 118, № 1. P. 229–234.

12. *Hiti A. L., Nayak D. P.* Complete Nucleotide Sequence of the Neuraminidase Gene of Human Influenza Virus A/WSN/33 // J. Virol. 1982. Vol. 41. P. 730–734.

13. *Davis J. F., Bucher D. J.* Interaction of Neuraminidase with M-protein in Liposomes // Replication Negative Strand Viruses Proc. 4th Int. Symp. Saint Thomas, US Virgin Islands. N. Y., 1981. P. 203–208.

14. *Elleman T. C., Azad A. A., Ward C. W.* Neuraminidase Gene from the Early Asian Strain of Human Influenza Virus A/Ri/5⁻/57 (H2N2) // Nucleic. Acids Res. 1982. Vol. 10. P. 7005–7015.

15. *Field S., Winter G., Brownlee G. G.* Structure of the Neuraminidase in Human Influenza Virus A/PR/8/34 // Nature. 1981. Vol. 290. P. 213–217.

Материал поступил в редколлегию 08.08.2011

R. Ikranbegijn, T. V. Kuznetsova, M. P. Grudinin, O. I. Kiselev, T. I. Glebova, B. B. Bajmakhanova, M. G. Shamenova, M. M. Pisareva, A. B. Komissarov, E. A. Elpaeva, A. K. Ajsekenov, K. B. Akhmetzhanova, G. K. Ksetaeva, B. H. Kulybaev, N. K. Umarkulova, K. S. Argynova, R. Z. Baltynova, U. D. Kiltbaeva

MOLECULAR-GENETIC PECULIARITIES OF THE PANDEMIC VIRUS H1N1v FEATURES WHICH CIRCULATED ON THE TERRITORY OF KAZAKHSTAN (2009–2010)

The results of the comparative analysis of the amino-acid gene chain HA1 and NA of the viruses CY067263 A/Almaty/347/2009 (H1N1), HQ008269 A/Almaty/330/2009 (H1N1), CY067267 A/Almaty/352/2009 (H1N1), CY067269 A/Almaty/373/2009 (H1N1) are given in this article, which were sorted out on the territory of Kazakhstan. The viruses, sorted out in July were practically identical with the A/California/04/2009 (H1N1v) strain. Whereas the viruses, sorted out in November in the period of the growing up of the sickness, had group-specific and strain-specific substitutions in the amino-acid remnants of the sequence of HA. The appearing of the viruses mutation in the position 120 S → I in the antigenic site E2, sorted out in November 2009 on the territory of Kazakhstan & Kirgizia and in the viruses sorted out in the summer period (July 2009) in the position 221 D → E shows that on the territory of the republics of Central Asia new pandemic virus underwent the additional changes since it had appeared among the human. The evolutional significance of the amino-acid remnant substitution of 138 A → V of the viruses which were sorted out in November 2009 on the territory of the South-West Kazakhstan & Kirgizia is not clear enough yet. However, basing on the data of the other authors we may suppose that these mutations touch the changes of the coordination of the receptor with the sialic acid.

Keywords: influenza virus, isolate, pandemic, sequence.