

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616-091; 616.921.5

В. А. Цинзерлинг^{1,2}, В. А. Дедов¹

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГРИППА H1N1 КАЛИФОРНИЯ

¹ ФБГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет;

² ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздравсоцразвития России

1. Краткая характеристика возбудителя

Вирус гриппа H1N1 Калифорния является РНК-вирусом с однопитевой анти-смысловой РНК и принадлежит семейству *Orthomyxoviridae*.

Стандартная номенклатура вирусов гриппа включает тип вируса (А, В, С), географическое происхождение, номер штамма, год выделения и подтип вируса. Таким образом, вирус гриппа А/H1N1, выделенный в Калифорнии в апреле 2009 г., обозначают как вирус гриппа А/Калифорния/04/2009 (H1N1).

В его геноме выделяют 8 сегментов, кодирующих 11 белков [1]. Вирус окружен липидной мембраной, содержащей гемагглютинин (Н) и нейраминидазу (N) и трансмембранный белок М2 (ионный канал). Под мембраной расположен слой, образованный матриксным белком М1, окружающий сердцевину, содержащую вирусную РНК в комплексе с нуклеопротеином (NP) и компонентами РНК-полимеразного комплекса (PB1, PB2 и PA) и неструктурный белок NS2, также называемый белком ядерного экспорта (NEP) [2]. Сегментированный геном обуславливает изменчивость вируса и частое появление его новых вариантов [1, 3].

Наибольшее практическое значение имеют три группы белков/генов вируса гриппа. Во-первых, гемагглютинин и нейраминидаза являются основными антигенами вируса гриппа, и с постоянным появлением их новых вариантов связана восприимчивость людей к инфекции. Во-вторых, выделяют так называемые факторы патогенности вируса гриппа, например неструктурный белок 1 (NS1). В-третьих, нейраминидаза и белок М2 являются мишенями основных противовирусных препаратов [2].

2. Патоморфология гриппа H1N1 Калифорния

2.1. Поражения органов дыхательной системы

Обычно основные морфологические изменения при гриппе сосредоточены в органах дыхательной системы, являющихся входными воротами инфекции. Среди таких изменений можно условно выделить:

- 1) поражения верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов;
- 2) поражения мелких бронхов и бронхиол;
- 3) поражения респираторных отделов легких.

Поражения верхних дыхательных путей, трахеи и крупных бронхов. В носовой полости обычно развивается умеренное катаральное воспаление со слущиванием призматического эпителия [4].

Для гриппа также характерно развитие трахеита. Его морфология зависит главным образом от степени тяжести процесса, а также от наличия или отсутствия сопутствующей бактериальной инфекции. При наиболее благоприятном течении вирусного трахеита при гриппе воспаление носит катаральный характер, при более тяжелом течении — серозно-геморрагический, в наиболее тяжелых случаях — некротизирующий. При присоединении бактериальной инфекции трахеит приобретает черты гнойного [5].

При этом довольно часто, особенно при эпидемиях прошлых лет, для гриппа было характерно развитие геморрагического и некротического трахеита [6], что иногда рассматривают как патогномичный признак гриппа. Тем не менее, геморрагический и некротический трахеит следует считать лишь относительно частым осложнением гриппозной инфекции [7].

Поражения мелких бронхов и бронхиол. Бронхит и бронхиолит чаще проявляются слущиванием эпителия и различной степенью нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации. Следует отметить, что в процесс обычно вовлечена окружающая легочная ткань и кровеносные сосуды. В ряде случаев процесс, как и в трахее, может принимать характер некротического с распространенным слущиванием эпителия и обильной нейтрофильной инфильтрацией, связанной с присоединением вторичной бактериальной инфекции [5, 7].

Поражения респираторных отделов легких. Основными вариантами поражения респираторных отделов легких при гриппе являются вирусные и вирусно-бактериальные пневмонии. В случае преимущественно вирусного поражения развивается серозная пневмония с вирусным поражением альвеолоцитов 1 и 2 типа [8–10], а также альвеолярных макрофагов. Для пораженных вирусом клеток характерно увеличение и интенсивное окрашивание цитоплазмы, увеличение ядер с появлением легко различимых ядрышек. Такие клетки описаны многими авторами [11–13], однако их диагностическое значение доказано лишь в отечественных работах [7].

Следует выделить два варианта цитопатических изменений клеток при гриппе. Первый вариант включает увеличение клеток в размерах, как за счет ядра, так и за счет цитоплазмы, приобретающей слабо базофильный оттенок. Именно такие клетки описаны в работах А. В. Цинзерлинга, где они названы «гриппозными клетками» [7]. В то же время на секционном материале последних лет наблюдается формирование двоядерных, а иногда и многоядерных клеток, имеющих вид симпластических структур, которые можно условно обозначить как «гриппозные клетки 2 типа» [14].

Следует отметить, что сходные изменения можно обнаружить и в эндотелиальных клетках сосудов легких [15], что, вероятно, указывает на способность вируса поражать не только клетки респираторного эпителия и макрофаги, но также эндотелий, что, в свою очередь, может приводить к вирусемии.

При тяжелом течении заболевания также происходит поражение межальвеолярных перегородок с их деструкцией. Распространенные деструктивные изменения в респираторных отделах легких в настоящее время, особенно в зарубежной литературе, принято называть диффузным альвеолярным повреждением (DAD) [16, 17]. Часто такие изменения сопровождаются образованием гиалиновых мембран и приводят к тяжелой дыхательной недостаточности, клиническим эквивалентом которой обычно является острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) [18] или так называемое острое повреждение легких (ALI) [19]. Вместе с тем, кажущееся утолщение межальвеолярных перегородок, нередко оцениваемое как «интерстициальная пневмония», оказывается лишь спадением отдельных альвеол [7].

Характерным осложнением гриппа являются бактериальные пневмонии [6, 20, 21]. При присоединении бактериальной инфекции морфологические проявления, помимо описанных выше, включают изменения, характерные для соответствующей бактериальной инфекции. В целом, для гриппозных пневмоний с присоединением бактериальной инфекции характерны обильная нейтрофильная инфильтрация и большая склонность к деструктивным изменениям. При этом бактериальная пневмония может быть обусловлена как внебольничной, так и нозокомиальной микрофлорой [20, 22, 23].

Кроме того, грипп может приводить к активации внутриклеточных возбудителей, таких как микоплазмы [21, 24], а также к развитию грибковых поражений [25].

Следует отметить, что активация микоплазменной инфекции особенно характерна для гриппа у мышей. При этом морфологическим проявлением такого микоплазмоза является выраженная пролиферация респираторного эпителия на поздних стадиях заболевания, что ранее рассматривали как проявление цитопролиферативного действия вируса гриппа, называя его «метагриппозной» стадией экспериментального гриппа [24].

2.2. Поражения других органов

Вирус гриппа может приводить к патологическим проявлениям не только в органах дыхания, но также к развитию внелегочных поражений [6, 21, 26].

Наиболее клинически значимыми являются поражения сердца и головного мозга. Среди поражений сердца клинически описано развитие миокардитов [27, 28] с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией и характерными для вирусного поражения изменениями клеток [29] и перикардитов [30], а также их сочетания [31].

Характер и выраженность поражений головного мозга могут варьировать в зависимости от нейротропности рассматриваемого штамма вируса гриппа. Наиболее легким вариантом можно считать незначительно выраженный серозный менингит, проявляющийся отеком и утолщением мягких мозговых оболочек, а также разной степенью полнокровия ее сосудов. Такие изменения возможны при тяжелом течении практически любого гриппа, в частности гриппа H3N2 и H1N1 прежних лет [6, 32].

В ряде случаев происходит поражение кровеносных сосудов в веществе головного мозга, что наряду с поражением хориоидальных сплетений и эпендимы рассматривают как менингоэнцефалит. В некоторых случаях грипп H1N1 Калифорния приводит

к развитию дегенеративных изменений нейронов [14]. При этом антиген вируса гриппа был выявлен иммуногистохимически в эндотелии сосудов мозга и нейронах [15].

Для гриппа H1N1 Калифорния также характерно частое обнаружение вируса в испражнениях [33], что говорит о вовлечении в инфекционный процесс кишечника. К аналогичному выводу на основании анализа клинического материала пришел А. А. Яковлев [34]. Нельзя не отметить, что о возможности поражения кишечника при гриппе сообщали и ранее [7].

Помимо этого, описаны реактивные изменения в селезенке, поражение почек с явлениями тубулярного некроза [35], печени и других органов, однако обычно, по сравнению с морфологическими проявлениями гриппа в легких, внелегочные поражения при гриппе менее выражены и менее специфичны.

Следует отметить, что генерализованная инфекция характерна для высокопатогенного гриппа H5N1, известного как «птичий грипп» [36, 37].

2.3. Сравнение патологии, вызванной вирусом гриппа H1N1 Калифорния и циркулировавшими ранее разновидностями вируса гриппа

Морфологические проявления гриппа в периоды пандемий 1968–1969 гг. и 1977–1978 гг. подробно описаны в литературе [5, 6, 15].

По сравнению с гриппом прошлых лет можно выделить следующие особенности гриппа H1N1 Калифорния. Во-первых, вызванные вирусом патологические изменения сохраняются дольше, чем патологические изменения при гриппе, описанные ранее. Так, если раньше морфологические проявления гриппа, начиная с 11 суток болезни, рассматривали как «постгриппозную» стадию [6], то на секционном материале последних лет характерные вирус-индуцированные изменения можно наблюдать даже на третьей неделе заболевания [14]. Во-вторых, для гриппа H1N1 Калифорния характерны несколько иные цитопатические изменения, чем выявленные в работах А. В. Цинзерлинга. Как отмечено выше, при гриппе H1N1 Калифорния можно выявить два варианта изменений клеток, которые можно условно обозначить как «гриппозные» клетки 1 и 2 типа [14]. Возможно, эти две особенности обусловлены менее выраженным цитолитическим действием вируса гриппа H1N1 Калифорния, что приводит к более длительной персистенции вируса в пораженных клетках и несколько меняет характер цитопатических изменений [15]. В-третьих, при гриппе H1N1 Калифорния (особенно в 2009 г.) реже наблюдали присоединение бактериальных пневмоний [10, 14].

В целом, новый вирус гриппа H1N1 Калифорния, по-видимому, вызывает более тяжелую инфекцию, чем циркулировавшие до него вирусы сезонного гриппа H1N1 и H3N2, о чем говорят данные о связанной с ним смертности [10]. Тем не менее, тяжесть нового «свиного» гриппа меньше тяжести «птичьего» гриппа H5N1, вызывающего генерализованную инфекцию с очень высокой летальностью (до 60%) [20, 29]. Однако в Санкт-Петербурге летальных исходов от «птичьего гриппа» зарегистрировано не было.

3. Основные направления изучения гриппа H1N1 Калифорния

3.1. Экспериментальные модели гриппа

Существует множество моделей гриппа на животных. Моделирование гриппозной инфекции чаще всего проводят на мышах [4, 6, 38], сирийских хомяках, хорьках, обезьянах [5, 32] и свиньях [39], а также на культурах клеток [37].

Одной из наиболее распространенных экспериментальных моделей является модель гриппа на белых мышах [4, 6]. Она позволяет воспроизвести практически все проявления гриппа, наблюдаемые у людей, однако морфологические изменения у мышей и людей несколько отличаются. В частности, цитопатические изменения при гриппозной инфекции у мышей отличаются от наблюдаемых на секционном материале. Также следует отметить, что данная модель не позволяет воспроизвести острый респираторный дистресс-синдром [15].

3.2. Тропность вируса к различным клеткам-мишеням

Поскольку органы дыхания являются входными воротами для вирусов гриппа, а также ввиду основной роли поражений легких в патогенезе гриппа, наибольшее внимание привлекает тропность вирусов гриппа к респираторному эпителию [4, 5].

Следует отметить, что помимо эпителиальных клеток дыхательной системы, вирус поражает и ряд других. В первую очередь, следует отметить инфицирование альвеолярных макрофагов и эндотелия кровеносных сосудов легких [15].

Вопрос о нейротропности вируса гриппа обсуждается в литературе с 30-х гг. XX в. [32]. При поражении ЦНС вирус, по-видимому, инфицирует эндотелий кровеносных сосудов в мозговых оболочках, веществе мозга и сосудистых сплетениях. В ряде случаев отмечаются дегенеративные изменения нейронов и лимфоцитарная инфильтрация [14]. При этом вирус гриппа может быть выявлен в нейронах и эндотелии сосудов головного мозга [15].

Как упомянуто выше, при гриппе возможно развитие миокардитов и перикардитов [27, 28, 30, 31], при этом антиген вируса может быть выявлен в тканевых макрофагах и эндотелии кровеносных сосудов миокарда [15].

Также сообщено о тропности вируса гриппа к кишечному эпителию [34].

Таким образом, вирус гриппа обладает тропностью ко многим клеткам (эпителиальным клеткам, клеткам гематогенного происхождения, клеткам нервной ткани), что обуславливает возможность развития при гриппе генерализованной инфекции.

3.3. Молекулярные механизмы развития инфекции

Проникновение вируса гриппа в клетку обусловлено взаимодействием его поверхностных белков с рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Адгезия вирусов на поверхности эпителиальных клеток обусловлена взаимодействием вируса с рецепторами, состоящими из сиаловой кислоты и галактозы. Вирусы гриппа людей взаимодействуют с рецепторами, где сиаловая кислота и галактоза связаны $\alpha 2,6$ -связью (SA $\alpha 2,6$ Gal). Такие рецепторы расположены главным образом на поверхности эпителиальных клеток верхних дыхательных путей. Вирусы гриппа птиц связывают рецепторы, где сиаловая кислота и галактоза соединены $\alpha 2,3$ -связью (SA $\alpha 2,3$ Gal). У человека такие рецепторы присутствуют в эпителии мелких бронхов и респираторных отделов легких. Вирус гриппа H1N1 Калифорния взаимодействует преимущественно с $\alpha 2,6$ -рецепторами, что объясняет его быстрое распространение у людей. Примечательно, что клетки, выстилающие трахею свиньи, экспрессируют рецепторы обоих типов, что обуславливает возможность инфицирования свиней разными вирусами гриппа [2, 40].

Противовирусный ответ обусловлен, в первую очередь, выработкой интерферонов, запуск которых происходит в ответ на проникновение вируса в клетку. Тем не менее, некоторые разновидности белков вируса (например, неструктурного белка NS1)

могут блокировать метаболический путь, приводящий к активации синтеза интерферонов, что значительно снижает противовирусный ответ [2, 41].

В связи с молекулярными механизмами гриппозной инфекции среди белков вируса гриппа принято выделять белки, оказывающие существенное влияние на его патогенность. К этим белкам относят, в первую очередь, гемагглютинин (НА), белки РВ1, РВ2 и упомянутый выше NS1 [2]. Гемагглютинин обеспечивает адгезию вирусов на поверхности клеток и таким образом определяет тропность вируса к разным типам клеток [40, 41]. Белок РВ1 индуцирует лизис клеток мишеней, увеличивая проницаемость внутриклеточных мембран. Определенные мутации в белке РВ2 обеспечивают особенно эффективную репликацию вируса при температуре, характерной для верхних дыхательных путей человека (33°C) [2]. Белок NS1 подавляет выработку интерферона, препятствуя развитию противовирусного ответа [2, 41].

Однако следует отметить, что многие молекулярные взаимодействия при развитии гриппозной инфекции остаются не вполне понятными [41].

Таким образом, анализ литературных данных и собственных наблюдений позволяет считать, что вопросы клинической и морфологической диагностики гриппа, а также особенностей заболевания, вызванного разными серотипами возбудителя, в целом, решены. Доказана принципиальная возможность развития внелегочных поражений при гриппе, частота которых варьирует в разные годы.

Вместе с тем, нет достаточно полных данных о частоте развития внелегочных поражений и их клиническом значении. Также требует уточнения конкретная локализация вируса гриппа H1N1 Калифорния в пораженных органах, особенно в легких, головном мозге, сердце, и тропность вируса к различным клеткам в клиническом и экспериментальном материале. Необходимо более подробное изучение механизмов взаимосвязи морфологических проявлений инфекции с серотипом и генотипом вируса.

Литература

1. Smith G. J., Vijaykrishna D., Bahl J. et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic // *Nature*. 2009. Vol. 459(7250). P.1122–1125.
2. Arias C. F., Escalera-Zamudio M., de los Dolores Soto-Del Rio M. et al. Molecular Anatomy of 2009 Influenza Virus A (H1N1) // *Arch Med Res*. 2009. Nov. Vol. 40(8). P. 643–654.
3. Schrauwen E. J., Herfst S., Chutinimitkul S. et al. Possible increased pathogenicity of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus upon reassortment // *Emerg Infect Dis*. 2011. Feb. Vol. 17(2). P. 200–208.
4. Пугаревский В. Е. Гистопатология и вопросы патогенеза гриппа. Л.: Медицина. 1964.
5. Taubenberger J. K., Morens D. M. The pathology of influenza virus infections // *Annu Rev Pathol*. 2008. Vol. 3. P. 499–522.
6. Парусов В. Н. Патологическая анатомия, патогенез и экспериментальная терапия тяжелых форм гриппа. Л.: Медицина. 1981.
7. Цинзерлинг А. В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций. Л.: Медицина. 1977.
8. Nakajima N., Hata S., Sato Y. et al. The First Autopsy Case of Pandemic Influenza (A/H1N1pdm) Virus Infection in Japan: Detection of a High Copy Number of the Virus in Type II Alveolar Epithelial Cells by Pathological and Virological Examination // *Jpn J Infect Dis*. 2010. Jan. Vol. 63(1). P. 67–71.
9. Soto-Abraham M. V., Soriano-Rosas J., Díaz-Quiñónez A. et al. Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus // *N Engl J Med*. 2009. Nov 12. Vol. 361(20). P. 2001–2003.
10. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza / Bautista E., Chotpitayasunondh T. et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection // *N Engl J Med*. 2010. May 6. Vol. 362(18). P. 1708–1719.

11. *Abdo A., Alfonso C., Diaz G. et al.* Fatal 2009 pandemic influenza A (H1N1) in a bone marrow transplant recipient // *J Infect Dev Ctries*. 2011. Mar 2. Vol. 5(2). P. 132–137.
12. *Capelozzi V.L., Parra E.R., Ximenes M. et al.* Pathological and ultrastructural analysis of surgical lung biopsies in patients with swine-origin influenza type A/H1N1 and acute respiratory failure // *Clinics (Sao Paulo)*. 2010. Vol. 65(12). P. 1229–1237.
13. *Powers C.N.* Diagnosis of infectious diseases: a cytopathologist's perspective // *Clin Microbiol Rev*. 1998. Apr. Vol. 11(2). P. 341–365.
14. *Гладков С. А., Григорьева И. В., Дедов В. А.* и соавт. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009–2011 годах // *Журнал инфектологии*. 2011. №4 (в печати).
15. *Цинзерлинг В. А., Воробьев С. Л., Зарубаев В. В.* и соавт. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом H1N1v в 2009–2010 гг. // *Архив патологии*. 2011. №5 (в печати).
16. *Gill J.R., Sheng Z.-M., Ely S.F. et al.* Pulmonary Pathologic Findings of Fatal 2009 Pandemic Influenza A/H1N1 Viral Infections // *Arch Pathol Lab Med*. 2010. Feb. Vol. 134(2). P. 235–243.
17. *Paul W.H., Lindsay A.S., Lauren B.S. et al.* Autopsy findings in eight patients with fatal H1N1 influenza // *Am J Clin Pathol*. 2010. Jul. Vol. 134(1). P. 27–35.
18. *López C. de H., Roca R.F., Daunis J.V.* Pneumonia and the acute respiratory distress syndrome due to influenza A (H1N1) virus // *Med Intensiva*. 2009. Dec. Vol. 33(9). P. 455–458.
19. *Tsushima K., King L.S., Aggarwal N.R. et al.* Acute Lung Injury Review // *Intern Med*. 2009. Vol. 48(9). P. 621–630.
20. *Rothberg M.B., Haessler S.D.* Complications of seasonal and pandemic influenza // *Crit Care Med*. 2010. Apr. Vol. 38(4 Suppl). P. e91–e97.
21. *Цинзерлинг А. В., Мельникова В. Ф., Вовк Ю. И.* и соавт. О некоторых спорных сторонах патологической анатомии гриппа у взрослых // *Клиническая медицина*. 1973. № 11. С. 121–125.
22. *Cheng V.C., Lau Y.K., Lee K.L. et al.* Fatal co-infection with swine origin influenza virus A/H1N1 and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J Infect*. 2009. Nov. Vol. 59(5). P. 366–370.
23. *Mukhopadhyay S., Philip A.T., Stoppacher R.* Pathologic findings in novel influenza A (H1N1) virus (“Swine Flu”) infection: contrasting clinical manifestations and lung pathology in two fatal cases // *Am J Clin Pathol*. 2010. Mar. Vol. 133(3). P. 380–387.
24. *Цинзерлинг А. В., Солдатова В. М., Платонов В. Г.* О сущности «метагриппозной» стадии гриппа // *Архив патологии*. 1980. № 3. С. 46–50.
25. *Lat A., Bhadelia N., Miko B. et al.* Invasive aspergillosis after pandemic (H1N1) 2009 // *Emerg Infect Dis*. 2010. Jun. Vol. 16(6). P. 971–973.
26. *Zinserling A.V., Aksenov O.A., Melnikova V.F., Zinserling V.A.* Extrapulmonary lesions in influenza // *Tohoku J Exp Med*. 1983. Jul. Vol. 140(3). P. 259–272.
27. *Kodama M.* Influenza myocarditis // *Circ J*. 2010. Oct. Vol. 74(10). P. 2193–2199.
28. *Mavrogeni S., Manoussakis M.N.* Myocarditis as a complication of influenza A (H1N1): evaluation using cardiovascular magnetic resonance imaging // *Hellenic J Cardiol*. 2010. Jul–Aug. Vol. 51(4). P. 379–380.
29. *Guarner J., Falcyn-Escobedo R.* Comparison of the pathology caused by H1N1, H5N1, and H3N2 influenza viruses // *Arch Med Res*. 2009 Nov. Vol. 40(8). P. 655–661. Epub 2010. Jan 6.
30. *Rezkalla S.H., Kloner R.A.* Influenza-related viral myocarditis // *WMJ*. 2010. Aug. Vol. 109(4). P. 209–213.
31. *Puzelli S., Buonaguro F.M., Facchini M. et al.* Cardiac tamponade and heart failure due to myopericarditis as a presentation of infection with the pandemic H1N1 2009 influenza A virus // *J Clin Microbiol*. 2010. Jun. Vol. 48(6). P. 2298–2300. Epub 2010. Apr 14.
32. *Цинзерлинг В. А., Чухловина М. Л.* Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2011. С. 382–414.

33. Yoo S. J., Moon S. J., Kuak E. Y. et al. Frequent detection of pandemic (H1N1) 2009 virus in stools of hospitalized patients // *J Clin Microbiol.* 2010. Jun. Vol. 48(6). P. 2314–2315.
34. Яковлев А. А., Полушин Ю. С., Котлярова С. И. и соавт. Грипп А H1N1/2009 Калифорния — reassortment of vRNAs — как медицинская проблема // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11: Медицина.* 2010. Вып. 3. С. 45–55.
35. Mauad T., Hajjar L. A., Callegari G. D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection // *Am J Respir Crit Care Med.* 2010. Jan 1. Vol. 181(1). P. 72–79.
36. Bouscambert-Duchamp M., Lina B., Morfin F. Avian influenza in children // *Arch Pediatr.* 2009. Oct. Vol. 16. Suppl 2. P. S101–S107.
37. Chan M. C. W., Chan R. W. Y., Yu W. C. L. et al. Influenza H5N1 virus infection of polarized human alveolar epithelial cells and lung microvascular endothelial cells // *Respir Res.* 2009. Oct 30. Vol. 10. P. 102.
38. Garigliany M.-M., Habyarimana A., Lambrecht B. et al. Influenza A Strain-Dependent Pathogenesis in Fatal H1N1 and H5N1 Subtype Infections of Mice // *Emerg Infect Dis.* 2010. Apr. Vol. 16(4). P. 595–603.
39. Lange E., Kalthoff D., Blohm U. et al. Pathogenesis and transmission of the novel swine-origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs // *J Gen Virol.* 2009. Sep. Vol. 90(Pt 9). P. 2119–2123.
40. Sullivan S. J., Jacobson R. M., Dowdle W. R., Poland G. A. 2009 H1N1 Influenza // *Mayo Clin Proc.* January 2010. Vol. 85(1). P. 64–76.
41. Shapira S. D., Gat-Viks I., Shum B. O. et al. A physical and regulatory map of host-influenza interactions reveals pathways in H1N1 infection // *Cell.* 2009. Dec 24. Vol. 139(7). P. 1255–1267.

Статья поступила в редакцию 7 декабря 2011 г.