



<https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-1-20-26>
УДК 619:616.98:578.832.1:636.22/.28(048)

Вирус гриппа D у крупного рогатого скота (обзор)

С. В. Котенева, А. Г. Глов, Т. И. Глотова, А. В. Нефедченко

Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологий Российской академии наук, Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока (ИЭВСИДВ СФНЦА РАН), р. п. Краснообск, 630501, Новосибирская область, Россия

РЕЗЮМЕ

Вирус гриппа D впервые был обнаружен и идентифицирован в 2011 г. Его аминокислотная последовательность примерно на 50% идентична аминокислотной последовательности вируса гриппа С, что предполагает наличие общего предка у обоих патогенов. Основным резервуаром вируса гриппа D – крупный рогатый скот. Установлено участие данного возбудителя в комплексе респираторных болезней крупного рогатого скота. Вирус вызывает у телят заболевание легкой и умеренной степени тяжести и реплицируется как в верхних, так и в нижних отделах дыхательных путей, способствуя возникновению бронхопневмонии. Возбудитель гриппа D передается контактным и воздушно-капельным путем на короткие расстояния, имеет высокую частоту передачи и может усиливать действие других патогенов. На сегодняшний день вакцин или специфического лечения не существует. Агент способен размножаться и передаваться при прямом контакте в организме хорьков и морских свинок, являющихся суррогатными моделями для изучения человеческого гриппа, а также в культурах высокодифференцированных эпителиальных клеток дыхательных путей человека hAEC. В настоящее время определены пять генетических групп вируса гриппа D, циркулирующих в популяциях крупного рогатого скота и свиней во всем мире, что может способствовать генетической рекомбинации между различными штаммами. Возбудитель обладает зоонозным потенциалом и, если произойдет резкое изменение его патогенности для человека, может явиться серьезной проблемой для общественного здравоохранения. Сообщалось о высоком уровне серопозитивности к вирусу среди персонала животноводческих ферм в США и Италии. В доступной литературе нет данных о циркуляции возбудителя гриппа D на территории Российской Федерации. Необходимы исследования, направленные на изучение этого нового вируса, а также проведение мониторинга распространения и циркуляции патогена в нашей стране для понимания его роли в комплексе респираторных заболеваний крупного рогатого скота и зоонозного потенциала.

Ключевые слова: обзор, вирус гриппа D, крупный рогатый скот, комплекс респираторных заболеваний, генетические линии, зоонозный потенциал

Благодарности: Исследование выполнено за счет бюджетных средств в рамках выполнения государственного задания № 0533-2021-0018 (СФНЦА РАН).

Для цитирования: Котенева С. В., Глов А. Г., Глотова Т. И., Нефедченко А. В. Вирус гриппа D у крупного рогатого скота (обзор). *Ветеринария сегодня*. 2024; 13 (1): 20–26. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-1-20-26>

Конфликт интересов: Глов А. Г. является членом редколлегии журнала «Ветеринария сегодня» с 2020 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Рукопись прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Для корреспонденции: Глотова Татьяна Ивановна, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биотехнологии – диагностический центр ИЭВСИДВ СФНЦА РАН, р. п. Краснообск, 630501, Новосибирский район, Новосибирская обл., Россия, e-mail: t-glotova@mail.ru

Influenza D virus in cattle (review)

Svetlana V. Koteneva, Alexander G. Glotov, Tatyana I. Glotova, Alexey V. Nefedchenko

Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies, Russian Academy of Sciences, Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East, Krasnoobsk 630501, Novosibirsk Oblast, Russia

ABSTRACT

The influenza D virus was first detected and identified in 2011. The overall amino acid sequence of influenza D virus shares approximately 50% identity with that of influenza C virus, suggesting that both viruses had a common ancestor. Cattle is considered to be the primary natural reservoir for influenza D virus. The involvement of this virus into the bovine respiratory disease complex has been confirmed. The virus causes mild to moderate disease in calves and replicates in both the upper and lower respiratory tracts, promoting bronchopneumonia. The influenza D virus can be transmitted by contact or aerosol over short distances, has a high transmission rate and can potentiate the effects of other respiratory pathogens. There are currently no vaccines or specific treatment for influenza D virus. This virus can replicate and be transmitted by direct contact in ferrets and guinea pigs, which are surrogate models of human influenza infection, as well as in well-differentiated human airway epithelial cells (hAECs). Currently five distinctive lineages of influenza D virus have been identified, co-circulating in worldwide bovine and pig populations that may facilitate genetic re-assortment between different viral strains. The virus has a zoonotic potential, and if its pathogenicity for humans changes, its importance for public health will be great. Very high seropositivity rates among persons working with cattle in the USA and Italy have been reported. There is no data in the available literature on the circulation of the influenza D virus in the Russian Federation. Research is needed to study this new virus, as well as monitoring of the virus spread and circulation in our country to understand its role in bovine respiratory disease complex and its zoonotic potential.

Keywords: review, influenza D virus, cattle, respiratory disease complex, genetic lineages, zoonotic potential

Acknowledgements: The study was funded from the budget as part of the fulfillment of state task No. 0533-2021-0018 (Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies, Russian Academy of Sciences).

For citation: Koteneva S. V., Glotov A. G., Glotova T. I., Nefedchenko A. V. Influenza D virus in cattle (review). *Veterinary Science Today*. 2024; 13 (1): 20–26. <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2024-13-1-20-26>

Conflict of interests: Glotov A. G. is a member of the editorial board of the “Veterinary Science Today” journal since 2020, but was not involved into the decision making process related to this article publication. The manuscript has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interests.

For correspondence: Tatyana I. Glotova, Dr. Sci. (Biology), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Biotechnologies – Diagnostic Center, Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East, Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies, Russian Academy of Sciences, Krasnoobsk 630501, Novosibirsky District, Novosibirsk Oblast, Russia, e-mail: t-glotova@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Комплекс респираторных болезней крупного рогатого скота является одним из наиболее экономически значимых многофакторных заболеваний, поражающих преимущественно молодняк крупного рогатого скота (КРС) во всем мире. Патогенами, наиболее часто вызывающими респираторные патологии, являются вирусы инфекционного ринотрахеита, вирусной диареи – болезни слизистых оболочек, респираторно-синцитиальной инфекции, парагриппа-3, коронавирусной инфекции КРС, бактерии *Pasteurella multocida* (*P. multocida*), *Mannheimia haemolytica* (*M. haemolytica*), *Mycoplasma bovis* (*M. bovis*), *Histophilus somni* (*H. somni*) [1, 2, 3, 4].

Крупный рогатый скот считался невосприимчивым к вирусам гриппа до открытия вируса гриппа D (Influenza D virus, IDV). Этот вид был идентифицирован как новый этиологический агент комплекса респираторных заболеваний КРС [3]. Интерес к IDV растет, что подчеркивает необходимость изучения глобального воздействия, которое может иметь этот новый вирус, поражающий в основном КРС, хотя существует широкий спектр других видов, которые могут выступать в качестве хозяев.

Возбудители гриппа – РНК-содержащие вирусы, относящиеся к семейству *Orthomyxoviridae*, в котором выделяют четыре монотипных рода, классифицирующиеся на основе антигенных различий между их нуклеопротеиновыми (NP) и матриксными (M) белками: *Alphainfluenzavirus*, *Betainfluenzavirus*, *Gammainfluenzavirus* и *Deltainfluenzavirus*, каждый из которых имеет по одному виду – Influenza A virus (IAV), Influenza B virus (IBV), Influenza C virus (ICV) и Influenza D virus (IDV). Известно, что вирусы гриппа А, В и С вызывают респираторные заболевания у человека [5].

В отличие от других типов вируса гриппа, поражающих широкий спектр млекопитающих и птиц и вызывающих эпидемии и пандемии, резервуаром возбудителя гриппа D служит КРС, однако не исключена его циркуляция среди других видов млекопитающих [3, 6, 7, 8, 9].

Впервые IDV выделили в 2011 г. от больной свиньи с тяжелыми респираторными симптомами в штате Оклахома (США), примерно на 50% он был идентичен человеческому ICV, поэтому сначала его считали новым подтипом этого вируса [10]. Впоследствии были установлены генетические, антигенные и биологические различия [11]. В августе 2016 г. Международный

комитет по таксономии вирусов (ICTV) классифицировал этот вирус как вид *Influenza D virus* нового рода *Deltainfluenzavirus* семейства *Orthomyxoviridae*. Дальнейшие исследования показали, что основным резервуаром IDV является КРС [11, 12]. Специфические антитела к вирусу были также обнаружены у лошадей, мелких жвачных животных, диких свиней, буйволов, верблюдов и людей, особенно у тех, кто контактировал с КРС [10, 13, 14, 15, 16], что не исключает широкого спектра хозяев и распространение от КРС к человеку или другим видам животных.

В данном обзоре представлена информация о последних достижениях в изучении IDV, распространенности вируса и его роли в комплексе респираторных заболеваний КРС.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ГРИППА D

Вирус гриппа D – оболочечный вирус с сегментированным геномом, состоящим из одноцепочечной отрицательно заряженной РНК, разделенной на семь фрагментов. У IDV, также как и у ICV, отсутствует нейраминидаза. Вирионы имеют диаметр 80–120 нанометров [17]. Сегментированный геном IDV кодирует девять белков [18]. Три самых меньших сегмента содержат полимеразы PB2, PB1 и P3, которые необходимы для репликации и синтеза вирусной мРНК. Четвертый сегмент кодирует гликопротеин слияния геммагглютинин-эстеразу (hemagglutinin-esterase-fusion, HEF), который способствует проникновению вируса в клетки, а также является основной мишенью для вируснейтрализующих антител. Более широкий клеточный тропизм вируса гриппа D по сравнению с вирусом гриппа С обусловлен наличием у белка HEF IDV рецепторсвязывающего кармана, что позволяет связываться с различными молекулами клеточной поверхности [19, 20]. Пятый сегмент кодирует нуклеопротеин (NP), который образует вирусный рибонуклеопротеиновый комплекс [19]. Шестой сегмент кодирует матриксные белки M1 и M2, выстилающие вирусную мембрану изнутри и формирующие ионные каналы [21]. Седьмой сегмент содержит неструктурные белки NS1 и NS2, которые участвуют в нейтрализации клеточного иммунного ответа, активированного интерфероном, и опосредуют ядерный экспорт рибонуклеопротеина [22].

Вирусы гриппа выработали различные стратегии продуцирования вирусных белков для максимального

использования потенциала кодирования генома. Сплайсинг был продемонстрирован в сегментах NS и/или M вирусов гриппа. Все типы вирусов гриппа обладают сходным механизмом генерации белков NS1 и NS2. Однако каждый тип вирусов использует уникальную стратегию для продуцирования белков M1 и/или M2. При этом IDV демонстрирует новую стратегию при продуцировании белка M1 в сравнении с ICV. Он использует стратегию протеолитического расщепления, аналогичную стратегии ICV, для получения белка M2 из белка P42, в то время как в отличие от сегмента ICVM, генерирующего белок M1 посредством сплайсинга, который вводит только терминирующий кодон, сплайсинг сегмента IDVM продуцирует дополнительный 4-аминокислотный пептид в предыдущий экзон [11].

Исследования J. Yu et al. показали, что IDV обладает устойчивостью к высоким температурам и кислотности среды благодаря роли белка HEF и считается наиболее стабильным из четырех вирусов гриппа [17]. IDV сохраняет инфекционную активность даже после воздействия температуры 53 °C в течение 2 ч. Кроме того, агент теряет только 20% инфекционной активности при pH 3,0 в течение 30 мин, в то время как все остальные типы вирусов гриппа полностью инактивируются. Стабильность HEF при чрезвычайно низком pH подчеркивает новый аспект репликации IDV, который требует дальнейшего изучения [23].

ПАТОГЕНЕЗ

Возбудитель гриппа D обладает тропизмом к эпителию верхних и нижних дыхательных путей и может вызывать легкую или умеренную интерстициальную/ бронхоинтерстициальную пневмонию. Вирус также обнаруживали в слизистых оболочках носа, трахеи, бронхолах и тканях легких через 8 дней после заражения телят. Его выявляли в трахеобронхиальных и медиастинальных лимфатических узлах [3]. Наибольшая концентрация вируса наблюдалась в полости носа. Высокие концентрации РНК IDV были также обнаружены в обонятельных луковицах и миндалинах животных, инфицированных аэрозольно, но тропизм IDV к этим тканям не был подтвержден с помощью методов иммуногистохимии и выделения вируса [24].

Salem E. et al. [3], Ferguson L. et al. [18] показали, что IDV вызывает легкое респираторное заболевание у телят в экспериментах с прямым заражением. IDV-инфекция может изменять структурную целостность респираторного эпителия и, как следствие, вызывать значительное повышение количества нейтрофилов в трахее животных [18]. Этот патологический эффект, по-видимому, предполагает этиологическую роль IDV в комплексе респираторных заболеваний КРС. Дальнейшее изучение патогенеза гриппа у телят показало, что инфекция приводит к возникновению умеренной бронхопневмонии с ограниченным поражением интерстиция и значительной активацией рецепторов распознавания патогена и хемокинов CCL2, CCL3 и CCL4 [3]. Сигнальный путь, опосредованный интерфероном I типа, практически не активировался в клетках нижних дыхательных путей телят, инфицированных IDV [25].

Выявление генома IDV в образцах сыворотки крови тяжелобольного КРС позволило предположить, что вирус способен вызывать временную виремию и распространяться на другие органы. IDV был обнаружен

с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в фекалиях на 5-й день и в толстой кишке на 6-й день после заражения, что соответствует времени максимальной репликации вирусной РНК в дыхательных путях. Yu J. et al. предположили, что IDV может размножаться в кишечном тракте аналогично IAV и IBV. Этот возможный энтеральный тропизм IDV может быть связан с его высокой кислотоустойчивостью [17]. Высокая термическая и кислотная стабильность вируса означает, что IDV обладает большим потенциалом резистентности, объясняющим высокую эффективность его передачи [3].

Рядом исследователей продемонстрировано, что экспериментальная инфекция гриппа D у морских свинок и хорьков протекает бессимптомно [10, 26]. У морских свинок вирус был обнаружен как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. В легких наблюдались обширные макроскопические изменения в альвеолярном пространстве с инфильтрацией клетками воспалительного происхождения, периваскулярным сужением и разрушением бронхиолярного эпителия с экссудацией [26]. У животных регистрировали также апоптоз эпителиальных клеток легких. У хорьков IDV реплицировался в клетках носовых раковин и в легких не выявлялся [10]. Инфицированные мыши также не имели клинических признаков болезни. Репликация IDV у мышей наблюдалась главным образом в верхних дыхательных путях, реже – в нижних. Вирус в низких титрах был обнаружен в кишечнике животных [27]. У инфицированных мышей наблюдалось значительное увеличение количества нейтрофилов и лимфоцитов в тканях легких [28]. Репликация IDV у мышей приводила к активации провоспалительных генов, включая гамма-интерферон (IFN- γ) и хемокин CCL2 [27].

Таким образом, по результатам экспериментальных заражений КРС можно сделать вывод, что IDV является возбудителем легких и умеренных форм респираторных заболеваний КРС и действует как кофактор в патогенезе комплекса респираторных болезней КРС.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ IDV В МИРЕ

Вирус гриппа D широко распространен среди КРС в Северной и Южной Америке [14, 18, 29, 30, 31, 32], Европе [33, 34, 35, 36, 37], Азии [38, 39, 40] и Африке [41, 42].

Исследования образцов сыворотки крови показали, что IDV присутствовал в стадах КРС в США (Миссисипи и Небраска) еще в 2003 г. [12, 29]. При проведении в США общенационального серологического обследования на грипп D установили, что общий уровень серопозитивности КРС в 2014–2015 гг. составил 77,5%, при этом показатели распространенности варьировали от 47,7 до 84,6% по разным регионам. Положительные пробы сыворотки крови выявили в 41 из 42 обследованных штатов [30]. Два исследования, проведенных с использованием метагеномного секвенирования образцов мазков из носовой полости КРС, собранных на откормочных площадках в США, Канаде и Мексике, показали связь IDV с респираторными болезнями [43, 44]. В Северной Америке антитела к IDV были выявлены также у овец и коз в 5,2 и 8,8% образцов сыворотки крови соответственно [13]. Лошади также оказались носителями IDV – 15,7% ($n = 364$) проб сыворотки крови содержали специфические антитела к вирусу [15]. Исследование по оценке серопревалентности к IDV диких

свиней показало, что 57 из 256 (19,1%) животных были IDV-серопозитивными, что указывает на то, что дикие свиньи могут играть определенную роль в экологии IDV [14].

В 85 (73%) из 116 обследованных ферм в Аргентине было обнаружено хотя бы одно положительное животное, при этом из 165 образцов сыворотки крови быков 112 (68%) оказались серопозитивными к IDV [31]. Во время вспышки респираторного заболевания КРС в Бразилии выявляли РНК IDV [32].

Вирус гриппа D широко распространен в странах Европы, включая Францию, Италию, Люксембург, Ирландию и Великобританию.

Во Франции в 2015 г. геном IDV был обнаружен методом ПЦР в 6 (4,5%) пробах биоматериала (легкие, мазок из носа), отобранного от здоровых и клинически больных телят. В четырех из шести образцов, положительных на IDV, установили коинфицирование такими патогенами, как *P. multocida*, *M. haemolytica*, *H. somni*, а также вирусами РСИ КРС и/или ИРТ КРС. В двух других пробах тестируемые агенты, кроме IDV, выявлены не были [33]. При исследовании сыворотки крови КРС ($n = 3326$), собранной с 2014 по 2018 г. в пяти регионах Франции, общая серопозитивность животных составила 47,2%, при этом результаты варьировали в зависимости от географического региона (31,0–70,0%) [34].

В Италии в 2014–2016 гг. в мазках из носа и в образцах тканей легких, отобранных от КРС с признаками респираторных болезней, геном IDV выявили в 8,0% случаев, а в пробах от клинически здоровых животных – в 3,4% случаев. Из 48 IDV-положительных образцов, полученных от КРС при вспышках респираторных заболеваний, в 62,5% случаев IDV был единственным вирусным агентом, что подтверждает гипотезу о том, что IDV может играть основную роль в возникновении комплекса респираторных инфекций. В остальных 37,5% образцов IDV обнаруживали вместе с другими респираторными патогенами, но в большинстве случаев с коронавирусом КРС. РНК IDV чаще выявляли в мазках из носа (9,4%), чем в тканях легких (3,4%), что подтверждает вывод, сделанный по результатам воспроизведения на лабораторных моделях экспериментальной IDV-инфекции, о том, что верхние дыхательные пути являются предпочтительным местом для репликации этого вируса. Серологические исследования, проведенные в Италии в 2015 г., показали высокую распространенность IDV (92,4%) на молочных фермах [2]. В Люксембурге серопозитивность обследованных в 2012–2016 гг. животных составила 80,2% [35]. В Ирландии в период с 2014 по 2016 г. методом ОТ-ПЦР исследовали 320 проб носовых выделений животных. В результате РНК вируса выявили в 18 образцах (5,6%), полученных с 10 ферм (11,9%) [36].

В Великобритании IDV обнаружили в 8,7% проб биоматериала от телят с признаками респираторных инфекций. Возбудитель гриппа во всех случаях выявляли в сочетании с бактериальными агентами и в некоторых – в составе вирусно-бактериальных ассоциаций. Вирусная РНК присутствовала как в верхних, так и в нижних дыхательных путях, а патологические изменения в тканях легких наблюдали наряду с признаками сопутствующих бактериальных инфекций. При секвенировании одного изолята из Великобритании установили его сходство со штаммами из Ирландии и Италии [37].

Первые сообщения о выявлении IDV в Китае появились в 2014 г., где геном вируса был обнаружен в 0,7% проб, отобранных от клинически здорового КРС [38]. Предположительно, IDV циркулирует среди азиатского КРС с 2011 г. В 2016–2017 гг. установили, что IDV широко распространен среди КРС, буйволов, свиней, овец и коз на юге Китая [39].

В Японии вирус был выявлен у КРС в 2016 г., при этом он обладал высокой контагиозностью [25]. Ретроспективный анализ проб сыворотки крови, собранной в 2009–2018 гг., показал, что серопозитивность животных в среднем составляла 57%. Доказана циркуляция вируса японской линии в стране с 2010 г. [40]. Первое сообщение о регистрации заражения КРС IDV в Турции было опубликовано в 2020 г. [45].

Bailey E. S. et al. [46] сообщали о выявлении генома IDV в образцах биоаэрозолей, отобранных на птицефабриках в Юго-Восточной Азии. Частичное секвенирование М-сегмента генома показало, что IDV, обнаруженный в птицеводческих хозяйствах, отличается от штаммов вируса, циркулирующих среди КРС в Северной Америке. Отсутствие информации о последовательности полного генома, особенно последовательности HEF, не позволило установить, к какой генетической линии принадлежит выявленный IDV. Для выяснения наличия IDV-инфекции у домашней птицы требуются дальнейшие исследования по изучению восприимчивости данного вида к заражению.

В Африке циркуляция вируса среди КРС установлена с 2012 г. Антитела к вирусу выявлены у КРС и мелких жвачных животных в Марокко, Того, Кот-д'Ивуаре, Бенине и Кении. Высокий уровень серопозитивности (99,0%) был обнаружен у верблюдов-дромадеров в Кении, что указывает на то, что этот вид животных может быть новым хозяином IDV [41]. Эти результаты были подтверждены другим серологическим исследованием, проведенным в Эфиопии, где также наблюдалась высокая серопозитивность верблюдов-дромадеров к IDV [42]. Инфекция среди молодняка КРС в африканских странах распространена в меньшей степени, по-видимому, это связано с менее интенсивным типом ведения животноводства.

Способность IDV вызывать заболевание у людей в настоящее время недостаточно изучена, и неясно, может ли этот возбудитель передаваться от человека к человеку. Передача и репликация вируса при прямом контакте у хорьков и морских свинок, которые используются при моделировании человеческого гриппа, может косвенно свидетельствовать об этом [10, 26]. Holwerda M. et al. доказали, что IDV эффективно реплицируется *in vitro* в суррогатной модели респираторного эпителия при температурах окружающей среды, соответствующих температуре верхних и нижних дыхательных путей человека. Также авторы продемонстрировали, что вирус способен размножаться в культурах высокодифференцированных эпителиальных клеток дыхательных путей человека (hAEC) при 33 и 37 °C [47].

Проведенное в США ретроспективное исследование сывороток крови, собранных во время вспышек сезонного гриппа в 2007–2009 гг., показало наличие специфических антител к IDV у людей в 1,3% проб [10]. В связи с этим считается, что IDV может представлять потенциальную угрозу для персонала, непосредственно контактирующего с КРС. Так, высокий уровень серопозитивности к IDV у работников ферм установлен

в США (91%) [48] и Италии (46%) [16]. Выявление антигена к IDV у людей означает, что вирус может инфицировать человека и стать проблемой для общественного здравоохранения.

Геном IDV был обнаружен с помощью ОТ-ПЦР в образце смыва из полости носа у рабочего свинофермы в Малайзии [49]. В ходе другого исследования, проведенного в США, генетический материал IDV выявили в пробах биоаэрозолей, собранных в отделении неотложной помощи больницы в Северной Каролине [50] и международном аэропорту Роли-Дарем [51]. Эти результаты показывают, что IDV обладает зоонозным потенциалом. В целом у людей к этому новому вирусу гриппа иммунитет отсутствует.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ IDV

С 2011 г. в США, Франции, Италии, Ирландии, Японии и Китае были секвенированы полные геномы более 50 штаммов IDV, выделенных от КРС, и 5 штаммов от свиней. Согласно последним исследованиям, вирусы гриппа D можно разделить на пять генетических групп (линий) на основе гена HEF [52]:

- 1) D/OK – обнаружен в Европе (Франция, Италия и Ирландия), Америке (США и Мексика) и Азии (Китай);
- 2) D/660 – обнаружен в Европе (Италия) и Америке (США и Мексика);
- 3) D/Yama2016 – обнаружен в Азии (Япония);
- 4) D/Yama2019 – обнаружен в Азии (Япония и Китай);
- 5) D/CA2019 – обнаружен в Америке (США).

Вирусы, относящиеся к линиям D/OK и D/660 и совместно циркулирующие в настоящее время в популяциях КРС США и Европы, способны к рекомбинации и проявляют перекрестную реактивность, что может привести к образованию новых антигенных вариантов, которые смогут преодолеть ранее существовавший коллективный иммунитет и представлять дальнейшую угрозу здоровью сельскохозяйственных животных [17]. Китайские штаммы вируса гриппа D, принадлежащие к группе D/OK, отличаются от штаммов этой же генетической линии из США и Италии и подразделяются в каждой стране на сублинии. Штаммы линии D/OK, выделенные от свиней и КРС в США и Италии, сгруппированы в один кластер, что говорит о более широком распространении данной генетической линии в мире и передаче возбудителя между этими видами животных. Результаты молекулярно-генетического анализа изолятов IDV линии D/OK, выделенных от молочных коров, свиней и коз в китайской провинции Гуандун, показали очень низкое генетическое разнообразие. Штаммы линии D/660 из Франции и США отличались друг от друга в большей степени, чем штаммы внутри каждой страны, это позволяет предположить, что эта линия также разделилась на сублинии в разных странах. Интересно, что изоляты линий D/Yama2016 и D/Yama2019 до недавнего времени выявлялись только в Японии, при этом они имеют низкий уровень гомологии с вирусами линий D/OK и D/660, циркулирующими в других странах. Но в 2022 г. IDV, идентичный вирусу генетической линии D/Yama2019, был обнаружен в Китае. Недавно во время вспышки респираторного заболевания КРС в Южной Америке зарегистрирован первый случай выявления IDV и установлено, что циркулирующий в бразильских стадах вирус филогенетически отличается от известных IDV из Северной Америки, Европы и Азии [32]. Кроме того, сообщалось о появлении новой генетической ли-

нии вируса в Турции (D/Bursa2013) [53] и нового реассортанта в Намибии [54]. Эти результаты подчеркивают необходимость проведения мониторинга распространенности IDV для лучшего понимания эпизоотологии и эволюции вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных данных показывает глобальное распространение IDV среди животных во всем мире. Крупный рогатый скот – основной резервуар вируса – играет значимую роль в распространении возбудителя. Вирус гриппа D является важным кофактором в развитии комплекса респираторных заболеваний КРС, так как способен самостоятельно вызывать респираторную патологию легкой и средней степени тяжести с высокой скоростью передачи и может усиливать эффекты других респираторных патогенов за счет синергетического эффекта. Увеличивающееся число вспышек IDV-инфекции у свиней и КРС в последнее время может быть связано не только с возрастающим вниманием к этому новому патогену, но и с повышением вирулентности возбудителя. IDV обладает потенциалом преодоления межвидового барьера и адаптации к человеку и, если произойдет резкое изменение патогенности вируса для человека, может стать серьезной проблемой здравоохранения.

Особенностью IDV является относительная стабильность в сравнении с остальными типами вируса гриппа, поэтому его эволюция идет медленно. В настоящее время средств специфической профилактики или методов лечения гриппа D не существует.

В России исследования по распространению IDV на территории страны и изучению его роли в комплексе респираторных заболеваний КРС не проводились. Международная торговля скотом влечет за собой риски завоза вируса на территорию нашей страны, что при отсутствии контроля будет способствовать распространению новой инфекции среди животных и представлять потенциальную угрозу здоровью людей. Поэтому изучение циркуляции IDV в разных регионах Российской Федерации представляет большой интерес в отношении благополучия животных и человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Grissett G. P., White B. J., Larson R. L. Structured literature review of responses of cattle to viral and bacterial pathogens causing bovine respiratory disease complex. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2015; 29 (3): 770–780. <https://doi.org/10.1111/jvim.12597>
2. Rosignoli C., Faccini S., Merenda M., Chiapponi C., De Mattia A., Bufalo G., et al. Influenza D virus infection in cattle in Italy. *Large Animal Review*. 2017; 23 (4): 123–128.
3. Salem E., Häggglund S., Cassard H., Corre T., Näslund K., Foret C., et al. Pathogenesis, host innate immune response, and aerosol transmission of influenza D virus in cattle. *Journal of Virology*. 2019; 93 (7):e01853-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.01853-18>
4. Zhang X., Outlaw C., Olivier A. K., Woolums A., Epperson W., Wan X.-F. Pathogenesis of co-infections of influenza D virus and *Mannheimia haemolytica* in cattle. *Veterinary Microbiology*. 2019; 231: 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.03.027>
5. Nogales A., Aydillo T., Ávila-Pérez G., Escalera A., Chiem K., Cadagan R., et al. Functional characterization and direct comparison of influenza A, B, C, and D NS1 proteins *in vitro* and *in vivo*. *Frontiers in Microbiology*. 2019; 10:2862. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02862>
6. Medina R. A., García-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. *Nature Reviews Microbiology*. 2011; 9: 590–603. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2613>
7. De Graaf M., Fouchier R. A. M. Role of receptor binding specificity in influenza A virus transmission and pathogenesis. *The EMBO Journal*. 2014; 33 (8): 823–841. <https://doi.org/10.1002/embj.201387442>

8. Tan J., Asthagiri Arunkumar G., Krammer F. Universal influenza virus vaccines and therapeutics: where do we stand with influenza B virus? *Current Opinion in Immunology*. 2018; 53: 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.04.002>
9. Wang M., Veit M. Hemagglutinin-esterase-fusion (HEF) protein of influenza C virus. *Protein & Cell*. 2016; 7 (1): 28–45. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0193-x>
10. Hause B. M., Ducatez M., Collin E. A., Ran Z., Liu R., Sheng Z., et al. Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. *PLoS Pathogens*. 2013; 9 (2):e1003176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003176>
11. Hause B. M., Collin E. A., Liu R., Huang B., Sheng Z., Lu W., et al. Characterization of a novel influenza virus in cattle and swine: proposal for a new genus in the *Orthomyxoviridae* family. *mBio*. 2014; 5 (2):e00031–14. <https://doi.org/10.1128/mBio.00031-14>
12. Ferguson L., Eckard L., Epperson W. B., Long L.-P., Smith D., Huston C., et al. Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology*. 2015; 486: 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.08.030>
13. Quast M., Sreenivasan C., Sexton G., Nedland H., Singrey A., Fawcett L., et al. Serological evidence for the presence of influenza D virus in small ruminants. *Veterinary Microbiology*. 2015; 180 (3–4): 281–285. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.09.005>
14. Ferguson L., Luo K., Olivier A. K., Cunningham F. L., Blackmon S., Hanson-Dorr K., et al. Influenza D virus infection in feral swine populations, United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24 (6): 1020–1028. <https://doi.org/10.3201/eid2406.172102>
15. Nedland H., Wollman J., Sreenivasan C., Quast M., Singrey A., Fawcett L., et al. Serological evidence for the co-circulation of two lineages of influenza D viruses in equine populations of the Midwest United States. *Zoonoses and Public Health*. 2018; 65 (1): e148–e154. <https://doi.org/10.1111/zph.12423>
16. Trombetta C. M., Marchi S., Manini I., Kistner O., Li F., Piu P., et al. Influenza D virus: serological evidence in the Italian population from 2005 to 2017. *Viruses*. 2020; 12 (1):30. <https://doi.org/10.3390/v12010030>
17. Yu J., Li F., Wang D. The first decade of research advances in influenza D virus. *Journal of General Virology*. 2021; 102 (1):001529. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001529>
18. Ferguson L., Olivier A. K., Genova S., Epperson W. B., Smith D. R., Schneider L., et al. Pathogenesis of influenza D virus in cattle. *Journal of Virology*. 2016; 90 (12): 5636–5642. <https://doi.org/10.1128/JVI.03122-15>
19. Asha K., Kumar B. Emerging influenza D virus threat: what we know so far! *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8 (2):192. <https://doi.org/10.3390/jcm8020192>
20. Song H., Qi J., Khedri Z., Diaz S., Yu H., Chen X., et al. An open receptor-binding cavity of hemagglutinin-esterase-fusion glycoprotein from newly-identified influenza D virus: basis for its broad cell tropism. *PLoS Pathogens*. 2016; 12 (1):e1005411. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005411>
21. Kumar B., Asha K., Khanna M., Ronsard L., Meseko C. A., Sanicas M. The emerging influenza virus threat: status and new prospects for its therapy and control. *Archives of Virology*. 2018; 163 (4): 831–844. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3708-y>
22. Paterson D., Fodor E. Emerging roles for the influenza A virus nuclear export protein (NEP). *PLoS Pathogens*. 2012; 8 (12):e1003019. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003019>
23. Yu J., Hika B., Liu R., Sheng Z., Hause B. M., Li F., et al. The hemagglutinin-esterase fusion glycoprotein is a primary determinant of the exceptional thermal and acid stability of influenza D virus. *mSphere*. 2017; 2 (4):e00254-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00254-17>
24. Robinson E., Schulein C., Jacobson B. T., Jones K., Sago J., Huber V., et al. Pathophysiology of influenza D virus infection in specific-pathogen-free lambs with or without prior *Mycoplasma ovipneumoniae* exposure. *Viruses*. 2022; 14 (7):1422. <https://doi.org/10.3390/v14071422>
25. Murakami S., Endoh M., Kobayashi T., Takenaka-Uema A., Chambers J. K., Uchida K., et al. Influenza D virus infection in herd of cattle, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2016; 22 (8): 1517–1519. <https://doi.org/10.3201/eid2208.160362>
26. Sreenivasan C., Thomas M., Sheng Z., Hause B. M., Collin E. A., Knudsen D. E. B., et al. Replication and transmission of the novel bovine influenza D virus in a guinea pig model. *Journal of Virology*. 2015; 89 (23): 11990–12001. <https://doi.org/10.1128/JVI.01630-15>
27. Oliva J., Mettier J., Sedano L., Delverdiere M., Bourges-Abella N., Hause B., et al. Murine model for the study of influenza D virus. *Journal of Virology*. 2020; 94 (4):e01662-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01662-19>
28. Skelton R. M., Shephardson K. M., Hatton A., Wilson P. T., Sreenivasan C., Yu J., et al. Contribution of host immune responses against influenza D virus infection toward secondary bacterial infection in a mouse model. *Viruses*. 2019; 11 (11):994. <https://doi.org/10.3390/v11110994>
29. Luo J., Ferguson L., Smith D. R., Woolums A. R., Epperson W. B., Wan X.-F. Serological evidence for high prevalence of influenza D viruses in cattle, Nebraska, United States, 2003–2004. *Virology*. 2017; 501: 88–91. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.11.004>
30. Silveira S., Falkenberg S. M., Kaplan B. S., Crossley B., Ridpath J. F., Bauermann F., et al. Serosurvey for influenza D virus exposure in cattle, United States, 2014–2015. *Emerging Infectious Diseases*. 2019; 25 (11): 2074–2080. <https://doi.org/10.3201/eid2511.190253>
31. Alvarez I. J., Fort M., Pasucci J., Moreno F., Gimenez H., Näslund K., et al. Seroprevalence of influenza D virus in bulls in Argentina. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2020; 32 (4): 585–588. <https://doi.org/10.1177/1040638720934056>
32. Da Silva M. S., Mosen A. C. S., Baumbach L., Demoline M., Gularite J. S., Pavarini S. P., et al. Cattle influenza D virus in Brazil is divergent from established lineages. *Archives of Virology*. 2022; 167 (4): 1181–1184. <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05416-8>
33. Ducatez M. F., Pelletier C., Meyer G. Influenza D virus in cattle, France, 2011–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (2): 368–371. <https://doi.org/10.3201/eid2102.141449>
34. Oliva J., Eichenbaum A., Belin J., Gaudino M., Guillotin J., Alzieu J.-P., et al. Serological evidence of influenza D virus circulation among cattle and small ruminants in France. *Viruses*. 2019; 11 (6):516. <https://doi.org/10.3390/v11060516>
35. Snoeck C. J., Oliva J., Pauly M., Losch S., Wildschutz F., Muller C. P., et al. Influenza D virus circulation in cattle and swine, Luxembourg, 2012–2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24 (7): 1388–1389. <https://doi.org/10.3201/eid2407.171937>
36. Flynn O., Gallagher C., Mooney J., Irvine C., Ducatez M., Hause B., et al. Influenza D virus in cattle, Ireland. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24 (2): 389–391. <https://doi.org/10.3201/eid2402.170759>
37. Dane H., Duffy C., Guelbenzu M., Hause B., Fee S., Forster F., et al. Detection of influenza D virus in bovine respiratory disease samples, UK. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2019; 66 (5): 2184–2187. <https://doi.org/10.1111/tbed.13273>
38. Jiang W.-M., Wang S.-C., Peng C., Yu J.-M., Zhuang Q.-Y., Hou G.-Y., et al. Identification of a potential novel type of influenza virus in bovine in China. *Virus Genes*. 2014; 49 (3): 493–496. <https://doi.org/10.1007/s11262-014-1107-3>
39. Zhai S.-L., Zhang H., Chen S.-N., Zhou X., Lin T., Liu R., et al. Influenza D virus in animal species in Guangdong Province, southern China. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23 (8): 1392–1396. <https://doi.org/10.3201/eid2308.170059>
40. Hayakawa J., Masuko T., Takehana T., Suzuki T. Genetic and antigenic characterization and retrospective surveillance of bovine influenza D viruses identified in Hokkaido, Japan from 2018 to 2020. *Viruses*. 2020; 12 (8):877. <https://doi.org/10.3390/v12080877>
41. Salem E., Cook E. A. J., Lbacha H. A., Oliva J., Awoume F., Aplogan G. L., et al. Serologic evidence for influenza C and D virus among ruminants and camelids, Africa, 1991–2015. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23 (9): 1556–1559. <https://doi.org/10.3201/eid2309.170342>
42. Murakami S., Odagiri T., Melaku S. K., Bazartseren B., Ishida H., Takenaka-Uema A., et al. Influenza D virus infection in dromedary camels, Ethiopia. *Emerging Infectious Diseases*. 2019; 25 (6): 1224–1226. <https://doi.org/10.3201/eid2506.181158>
43. Mitra N., Cernicchiaro N., Torres S., Li F., Hause B. M. Metagenomic characterization of the virome associated with bovine respiratory disease in feedlot cattle identified novel viruses and suggests an etiologic role for influenza D virus. *Journal of General Virology*. 2016; 97 (8): 1771–1784. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000492>
44. Zhang M., Hill J. E., Fernando C., Alexander T. W., Timsit E., van der Meer F., Huang Y. Respiratory viruses identified in western Canadian beef cattle by metagenomic sequencing and their association with bovine respiratory disease. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2019; 66 (3): 1379–1386. <https://doi.org/10.1111/tbed.13172>
45. Yilmaz A., Umar S., Turan N., Aydin O., Tali H. E., Oguzoglu T. C., et al. First report of influenza D virus infection in Turkish cattle with respiratory disease. *Research in Veterinary Science*. 2020; 130: 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.02.017>
46. Bailey E. S., Fieldhouse J. K., Alarja N. A., Chen D. D., Kovalik M. E., Zemke J. N., et al. First sequence of influenza D virus identified in poultry farm bioaerosols in Sarawak, Malaysia. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*. 2020; 6:5. <https://doi.org/10.1186/s40794-020-0105-9>
47. Holwerda M., Kelly J., Laloli L., Stürmer I., Portmann J., Stalder H., Dijkman R. Determining the replication kinetics and cellular tropism of influenza D virus on primary well-differentiated human airway epithelial cells. *Viruses*. 2019; 11 (4):377. <https://doi.org/10.3390/v11040377>
48. White S. K., Ma W., McDaniel C. J., Gray G. C., Lednický J. A. Serologic evidence of exposure to influenza D virus among persons with occupational contact with cattle. *Journal of Clinical Virology*. 2016; 81: 31–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.05.017>
49. Borkenhagen L. K., Mallinson K. A., Tsao R. W., Ha S.-J., Lim W.-H., Toh T.-H., et al. Surveillance for respiratory and diarrheal pathogens at the

human-pig interface in Sarawak, Malaysia. *PLoS One*. 2018; 13 (7):e0201295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201295>

50. Choi J. Y., Zemke J., Philo S. E., Bailey E. S., Yondon M., Gray G. C. Aerosol sampling in a hospital emergency room setting: a complementary surveillance method for the detection of respiratory viruses. *Frontiers in Public Health*. 2018; 6:174. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00174>

51. Bailey E. S., Choi J. Y., Zemke J., Yondon M., Gray G. C. Molecular surveillance of respiratory viruses with bioaerosol sampling in an airport. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*. 2018; 4:11. <https://doi.org/10.1186/s40794-018-0071-7>

52. Yu J., Li T., Wen Z., Wu S., Wang Z., Zheng J., et al. Identification of D/Yama2019 lineage-like influenza D virus in Chinese cattle. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022; 9:939456. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.939456>

53. Yesilbag K., Tokar E. B., Ates O. Recent strains of influenza D virus create a new genetic cluster for European strains. *Microbial Pathogenesis*. 2022; 172:105769. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105769>

54. Molini U., Curini V., Jacobs E., Tongo E., Berjaoui S., Hemberger M. Y., et al. First influenza D virus full-genome sequence retrieved from livestock in Namibia, Africa. *Acta Tropica*. 2022; 232:106482. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106482>

Поступила в редакцию / Received 12.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.01.2024

Принята к публикации / Accepted 12.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Котенева Светлана Владимировна, канд. вет. наук, ведущий научный сотрудник, ИЭВСиДВ СФНЦА РАН, р. п. Краснообск, Новосибирская обл., Россия;
<https://orcid.org/0000-0003-2649-7505>,
e-mail: koteneva-sv@mail.ru

Глотов Александр Гаврилович, д-р вет. наук, профессор, главный научный сотрудник, ИЭВСиДВ СФНЦА РАН, р. п. Краснообск, Новосибирская обл., Россия;
<https://orcid.org/0000-0002-2006-0196>,
e-mail: glotov_vet@mail.ru

Глотова Татьяна Ивановна, д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник, ИЭВСиДВ СФНЦА РАН, р. п. Краснообск, Новосибирская обл., Россия;
<https://orcid.org/0000-0003-3538-8749>, e-mail: t-glotova@mail.ru

Нефедченко Алексей Васильевич, д-р вет. наук, доцент, ведущий научный сотрудник ИЭВСиДВ СФНЦА РАН, р. п. Краснообск, Новосибирская обл., Россия;
<https://orcid.org/0000-0002-4181-4268>,
e-mail: homeovet@yandex.ru

Svetlana V. Koteneva, Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Oblast, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2649-7505>,
e-mail: koteneva-sv@mail.ru

Alexander G. Glotov, Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Chief Researcher, Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Oblast, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2006-0196>,
e-mail: glotov_vet@mail.ru

Tatyana I. Glotova, Dr. Sci. (Biology), Professor, Chief Researcher, Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Oblast, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3538-8749>, e-mail: t-glotova@mail.ru

Alexey V. Nefedchenko, Dr. Sci. (Veterinary), Associate Professor, Leading Researcher, Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East SFSCA RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Oblast, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4181-4268>,
e-mail: homeovet@yandex.ru

Вклад авторов: Котенева С. В. – подбор литературных источников, работа с литературой; Глотов А. Г. – подготовка текста, работа с литературой, анализ и обобщение; Глотова Т. И. – администрирование, редактирование текста; Нефедченко А. В. – подбор литературных источников.

Contribution: Koteneva S. V. – literature searches; Glotov A. G. – text preparation, literature analysis and synthesis; Glotova T. I. – administration, editing; Nefedchenko A. V. – literature searches.