

## GRIP – INFLUENZA\* INFLUENZA – FLU

M. A. Valčić, Sonja Radojičić\*\*

*Bilo da se radi o ljudima ili životinjama kao pacijentima, u infektologiji postoje oboljenja koja mogu značajno da smanje populaciju prijemčivih vrsta. Svakako da je pažnja infektologa u proteklih nekoliko decenija usmerena ka onim oboljenjima koja mogu svojom pojavom da "napune" prve strane tabloida. Treba se setiti spongioformnih encefalopatija, SARS-a ili SIDE. Međutim, istorijski gledano jedno od najopasnijih oboljenja je stari dobri poznanik grip ili influenza. U protekloj deceniji se govorilo o ptičjem i svinjskom gripu. Međutim, radi se o jednom oboljenju svojstvenom većem broju vrsta, koje svoje karakteristike duže, sa jedne strane, biologiji virusa, a sa druge, epidemiološko-epizootičkim karakteristikama prijemčivih vrsta. Izmene antigenih struktura koje se dešavaju zahvaljujući mehanizmima reasortiranja segmenta gena uslovljavaju pojavu novih kombinacija tipičnih antigenih molekula virusa (hemaglutinina i neuraminidaze). Kao rezultat, ove izmene mogu da daju one kombinacije H i N molekula koji se po prvi put javljaju u prirodi što znači da nijedna osoba niti jedinka prijemčivih vrsta nije imuna. Samim tim, virusi sa ovakvim kombinacijama antigene strukture, mogu da uslove pandemiju i/ili panzootiju neviđenih razmera, pri čemu treba imati na umu i da u pojedinim populacijama, kako ljudi tako i životinja, mortalitet može da bude veoma visok. Ono što je sigurno jeste da su ptice i svinje rezervoari virusa, ali i žive epruvete u kojima se virus menja, prilagođava vrsti-domaćinu i izlazi iz kruga date vrste-domaćina ka ljudima ili drugoj nekoj vrsti. To znači da kod gripa ne postoji tipično oboljenje za neku od vrsta (ptičji i svinjski) već se radi o infektivnoj bolesti koja je karakteristična za nekoliko vrsta i koja ima potencijal da utiče ne samo na brojnost populacije ljudi i životinja već i na socio-ekonomske prilike u regionima sveta.*

*Ključne reči: influenza, virusi, imunitet, pandemija*

\* Rad primljen za štampu 20. 01. 2010. godine

\*\* Dr sci. med. vet. Miroslav A. Valčić, redovni profesor, dr sci. med. vet. Sonja Radojičić, vanredni profesor, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Baogradu, R Srbija

## Uvod / Introduction

Grip ili influenza je veoma kontagiozno akutno oboljenje koje zahvata gornje i donje partije respiratornog trakta, a za koje se zna još od antičkih vremena. Kod inficiranih jedinki, simptomi se javljaju naglo. Nagla pojava epidemija (i epizootija) respiratornih oboljenja koja traju nekoliko nedelja i njihovo naglo nestajanje, omogućavaju nam da jasno razlikujemo nekoliko masovnih epidemija u toku istorije ljudske civilizacije. Prvi pisani podaci datiraju iz 412. godine pre nove ere, kada je Hipokrat opisao epidemiju oboljenja koje je po opisu simptoma odgovaralo gripu. Sve do današnjih dana, epidemije su se često ali neredovno pojavljivale. U nekim periodima vremena, čak se činilo da je influenza iskorenjena. Međutim, posle više od 70 godina izučavanja biologije virusa i samog gripa kao oboljenja, može se zaključiti da se u pravilnim vremenskim razmacima javljaju epidemije i epizootije sezonskog gripa. Pandemije se javljaju u nepravilnim vremenskim razmacima i relativno često.

Termin influenza se po prvi put spominje u Italiji, sredinom 18. veka kada se verovalo da oboljenje nastaje pod uticajem (influence) mijazmi (prljavog vazduha) iz vazduha i astroloških znakova. Naravno, danas se zna da je grip nastao kao rezultat prenosa virusa sa životinja na čoveka i to pre oko 6000 godina kada su obavljene prve domestikacije divljih vrsta životinja (Brothwell i Sandison, 1967).

Iako se čini da je simptomatologija gripa relativno blaga, treba naglasiti da se radi o oboljenju kod koga se ne može isključiti fatalan ishod. Naime, smatra se da su od gripa umrli milioni ljudi u toku proteklih vekova. Naročito je bila snažna pandemija u toku 1918. i 1919. godine, krajem Prvog svetskog rata. Smatra se da je tada od "španske groznice" umrlo između 20 i 40 miliona ljudi (Reid i sar., 2001).

Ako analiziramo podatke koji mogu da se dobiju od "seroarheologije", može da se zaključi da je prva zvanično registrovana epidemija (1889 – 1890) bila uzrokovana virusom koji je nazvan Azijskim i koji je imao antigenu formulu H2N2. Ova kombinacija osnovnih antigenih struktura virusa se često sreće kod vodenih ptica. Epidemija iz 1900. godine bila je izazvana sojem virusa koji je nalikovao tzv. Hong Kong virusu i koji je sličan virusu koji izaziva oboljenje kod konja (H2N8). Ono što je od posebnog značaja jeste da je epidemiju krajem Prvog svetskog rata izazvao virus koji je potekao iz svinja i čija je antigena formula H1N1.

Sve do 1933. godine, kada je obavljena izolacija virusa, bilo je nemoguće odrediti o kojem se antigenom sastavu virusa uzročnika gripa radi. Od tada, značajne antigene promene mogu da se vremenski lociraju u pojedine godine koje označavaju nagle promena antigene strukture virusa. Naime, do 1957. godine dominantan je bio virus H1N1, koji te godine ustupa mesto virusu H2N2. Slede 1968. godina, kada se pojavio Hong Kong virus (H3N2), i 1977. godina (ponovono pojavljivanje H1N1). Godine 1997. i 1999. kao i 2005. pojavljuje se

takozvani "ptičji" virus čija je antigena formula H5N1 (Sharp i sar., 1997). Krajem 2009. godine na scenu ponovo stupa H1N1

### Virus

Uzročnik gripa spada u ortomiksoviruse, a koren reči potiče iz grčkog jezika. Naime, *myxa* na grčkom jeziku znači sluz, što ukazuje na afinitet ovih virusa za mukopolisaharide i glikoproteine, koji se naročito nalaze u vidu sijalinske kiseline na površini ćelija sluznica. Danas razlikujemo tri tipa ovih virusa: A, B i C. Razlika između ovih tipova se odnosi na:

- prijemčivost (virusi tipa A izazivaju oboljenja životinja i ljudi, a oni tipa B i C su prevashodno izazivači oboljenja ljudi),
- površinske glikoproteine (tip A ima veću varijabilnost nego B i C) i
- morfološke i molekulske karakteristike koje ukazuju na veću sličnost tipa A i tipa B u odnosu na tip C koji poseduje samo sedam segmenata RNK.

Ortomiksovirusi poseduju RNK negativnog polariteta. Virusni genetski materijal je organizovan u osam segmenata kod A i B tipova, što je od naročite važnosti za menjanje antigenih karakteristika i pojavu novih sojeva virusa. RNK virusa poseduje deset gena (Steinhauer i Skehel, 2002).

Sa morfološkog stanovišta, radi se o virusu sferičnog oblika, prečnika oko 120 nm, a od posebnog značaja su filamentozne strukture nalik na antene koje se radijalno prostiru u virusnu okolinu. Ove strukture čine sloj koji okružuje virusnu česticu i mogu da se podele u dve grupe. Prvu čine molekuli hemaglutinina (H), a drugu neuraminidaze (N). Ove štapičaste strukture su za virusnu česticu vezane preko sloja lipida koji potiče od ćelije u kojoj se virus umnožavao.

Za biologiju virusa gripa od posebnog značaja su dva glikoproteina membrane. Hemaglutinin je ravnomerno distribuiran i čini oko 25 posto proteina površine virusa. Njegova uloga je da omogući priljubljanje virusne čestice za ćelijske receptore. Ovaj glikoprotein uslovljava i spajanje virusnog omotača sa intracelularnom membranom što omogućava ulazak virusnog nukleokapsida u citoplazmu. Specifična antitela koja se sintetišu protiv ovog antigena neutrališu aktivnost virusa sa jedne strane, a varijabilnost hemaglutinina je osnov stalne evolucije virusa uzročnika gripa.

Drugi, ali ne i manje značajan glikoprotein virusa je neuraminidaza (N). Ovaj enzim je neravnomerno raspoređen po površini virusa. Između ostalog, on onemogućava agregaciju virusnih čestica van ćelija, ometa blokirajući efekat mukopolisaharida sluznica respiratornog trakta i olakšava pomeranje virusa po površini ćelije (Enami i Enami, 1996). Na posletku, neuraminidaza cepa vezu između virusa i ćelijske membrane omogućavajući mu da napusti ćeliju u kojoj se umnožavao (Palese i sar., 1974). Hemaglutinin je osnovni antigen virusa u smislu sinteze neutralizacionih antitela. U poređenju sa njime, neuraminidaza je slabiji imunogen i neutralizaciona antitela na ovaj molekul su slabija. Međutim, shodno

svojoj kompleksnoj ulozi u biologiji virusa, i antitela koja su specifična za neuraminidazu značajno doprinose neutralizaciji virusnih čestica (Huang i sar., 1980).

Za antigenost virusa gripa, od značaja je i treći tzv. nukleoprotein (NP). Na osnovu njega, vrši se determinacija A, B i C ortomiksovirusa. Ovaj protein, koji se u toku infekcije nagomilava u jedru inficirane ćelije, ima nekoliko funkcija u biologiji virusa, a naročito u replikaciji i transkripciji. Molekuli nukleoproteina su podeljeni u pet grupa (Bean, 1983). Dve su karakteristične za ptičje viruse, dve za viruse konja, a jedan je karakterističan za viruse koji napadaju ljude i svinje. Smatra se da ova specifičnost nukleoproteina predstavlja osnovu njihove prijemčivosti pojedinim vrstama životinja (Snyder i sar., 1987).

Posle ulaska virusa u ćeliju, slede kompleksni procesi replikacije virusnog genetskog materijala (jedro), sinteze virusnih strukturnih komponenti (citoplazma) i na kraju formiranje zrele virusne čestice. Virus uzročnik influence je neobičan u odnosu na ostale RNK viruse po tome što se celokupni proces sinteze nukleinske kiseline obavlja u jedru inficirane ćelije. Dakle, jedro inficirane ćelije je mesto formiranja nukleokapsida virusa ali istovremeno i mesto reasortiranja i varijacija. Omotač virusa se formira na površinskoj membrani inficirane ćelije (Johnson i Chiu, 2000).

Reproduktivni ciklus virusa započinje vezivanjem za proteine ili lipide na površini prijemčive ćelije, a koji sadrže sijalinsku kiselinu. U ćeliju, virus ulazi procesom endocitoze. U intracitoplazmatskoj vezikuli u kojoj se nalazi virus dolazi do smanjivanja pH što uslovljava spajanje virusne membrane sa membranom vezikule, što kao posledicu ima oslobađanje virusnog nukleokapsida u citoplazmu ćelije. Nukleokapsid, koji poseduje jednu kopiju RNK<sup>-</sup>, veći broj kopija nukleoproteina i P-proteina, biva transportovan u jedro inficirane ćelije. Pod dejstvom virusne RNK polimeraze, negativno orijentisan molekul RNK biva kopiran u informacionu virusnu RNK. Tom prilikom se koriste prajmeri koji su ćelijskog porekla. Ovako u jedru sintetisana virusna iRNK, prelazi u citoplazmu gde se odvija translacija i sinteza virusnih proteina (H, N i M2) na ribozomima koji se nalaze na endoplazminom retikulumu ćelije. Ovi proteini prate put koji je uobičajen za sekretorne proteine ćelije domaćina, pri čemu hemaglutinin i neuraminidaza bivaju glikolizovani. Svi ostali virusni proteini sintetišu se na ribozomima inficirane ćelije pomoću informacionih RNK virusa. Neki od ovih proteina (PA, PB1, PB2 i NP), vraćaju se u jedro gde učestvuju u sintezi celokupnog molekula RNK, pozitivnog polariteta. Posle toga, a na osnovu ovog molekula, obavlja se sinteza kopija virusne RNK, negativnog polariteta. Obe virusne RNK (pozitivnog i negativnog polariteta) sintetišu se u vidu nukleokapsida. Neke od novosintetisanih virusnih RNK<sup>-</sup>, ponovo ulaze u ciklus sinteze informacionih RNK. Specifični virusni proteini (M1 i NS1) se transportuju u jedro. Prekidanje proizvodnje virusnih informacionih RNK nastaje onda kada se M1 virusni protein veže za virusnu RNK<sup>-</sup>. Ova veza, zajedno sa NEP\* proteinom, koji omogućava transport molekula iz jedra, izaziva prenošenje nove generacije nukleokapsida u citoplazmu inficirane ćelije.

---

\* NEP: Nuclear export protein

Paralelno sa ovim procesom, molekuli hemaglutinina, neuraminidaze i M2 proteina, bivaju preneseni do plazma membrane i inkorporisani u nju. Virusni nukleokapsidi, zajedno sa M1 i NEP proteinima, bivaju prebačeni do plazma membrane na kojoj se već nalaze inkorporisani H i N proteini. Na taj način, na površini ćelije obavlja se kompletno formiranje virusa koji pupljenjem napušta ćeliju u kojoj se umnožavao (Flint i sar., 2004).

**Izmena antigenog sastava / *Changes in antigen composition.*** Ovo je osobina virusa uzročnika gripa zbog koje se za sada nije moguće uspešno boriti protiv i/ili kontrolisati ovu bolest. Sama činjenica da se radi o prvom virusu koji je analiziran kvantitativnim genetskim metodama ukazuje na to od kakvog je značaja poznavanje i donekle predviđanje antigenih karakteristika uzročnika gripa (Burnet i Edney, 1951).

Prva ispitivanja promena antigenog sastava virusa gripa pokazala su da su rekombinacije gena bile daleko češće nego kod drugih virusa koji izazivaju oboljenja u životinjskom carstvu, a čija je karakteristika izmena antigenosti. Kasnije je potvrđeno da je razlog za ovaj fenomen segmentovanost genetskog materijala virusa influence (Pons, 1976). U suštini, radi se o mehanizmu razmene celih segmenata virusa. To znači da ako dva virusa inficiraju jednu ćeliju, što se u prirodi često dešava, oni će slobodno razmenjivati osam segmenata RNK. Ovaj fenomen razmene se naziva **reasortiranje**. Kao rezultat ove razmene, nastaju nove generacije virusa sa najrazličitijim kombinacijama gena, a samim tim i antigenim karakteristikama. Danas se smatra da od svih virusa koji napuste ćeliju u kojoj su se umnožavala dva virusa, 27 posto poseduje reasortirane virusne čestice. Reasortiranje kao pojam treba razlikovati od tradicionalnog pristupa genetskih rekombinacija\*. Smatra se da daleko veća učestalost reasortiranja genetskog materijala u poređenju sa mehanizmom rekombinacije gena igra ključnu ulogu u složenim procesima izmena antigena virusa influence.

Reasortiranje kao posledicu ima izmenu antigenog sastava, što u osnovi znači da dolazi do značajnih izmena tj. supstitucija aminokiselina u proteinskim lancima koji čine antigenu strukturu virusa. Za ovakve viruse se kaže da poseduju strukturnu plastičnost. To znači da u ukupnom broju virusa koji se nalaze u jednom inficiranom organizmu, veliki broj virusnih čestica ima do te mere izmenjenu antigenu strukturu da na njih ne deluju neutralizaciona antitela. Otuda je reinfekcija imunih jedinki (samim tim i ljudi) moguća i, štaviše, česta (Xu i sar., 2001).

Važno je napomenuti da reasortiranje može da se odigra samo u okviru tipova virusa. To znači da nema razmene genetskog materijala između virusa tipa A i B ili C.

Virus uzročnik gripa može uspešno da se umnožava u kulturi ćelija. Osnovni način proizvodnje vakcina jeste umnožavanje na embrioniranim ko-

\* Genetske rekombinacije DNK ili RNK nastaju kao posledica krosing overa ili mehanizama kojima se kopiraju geni.

košjim jajima, a citopatogeni efekat izaziva u brojnim drugim ćelijskim linijama poreklom od većeg broja životinjskih vrsta (Frank i sar., 1979).

Izolovani su neki miksovirusi iz krpelja, ali je njihov značaj u epidemiologiji i epizootiologiji nejasan (Fuller i sar., 1987).

### **Patogeneza gripa / *Flu pathogenesis***

Većina informacija koja se odnosi na patogenezu gripa dobijena je ispitivanjem infekcije kod **ljudi**. Međutim, imajući u vidu biologiju ovog virusa, moguća je ekstrapolacija scenarija infekcije i na ostale prijemčive vrste životinja koje su od ekonomskog značaja.

Sa inficirane osobe, virus se na prijemčivu osobu prenosi prevažno kontaminiranim aerosolima u kojima se nalaze partikule ne veće od 2 mikrona i koje mogu dopreti do donjih segmenata pluća. Smatra se da se u većini slučajeva infekcija širi kašljem i kihanjem, ali se ne može isključiti ni prenos virusa direktnim kontaktom.

Veliki broj ćelija u prijemčivom domaćinu poseduje receptore za virus. Međutim, uzročnik gripa je relativno izbirljiv u odnosu na ćelije u kojima će se umnožavati. Veza molekula hemaglutinina sa terminalnim segmentima sijalinske kiseline na prijemčivim ćelijama je relativno slaba. Moglo bi se reći da je afinitet ove veze relativno slab. Ali, veliki broj molekula hemaglutinina i istovremeno velika gustina negativno električno nabijenih molekula sijalinske kiseline čini vezu virusa i ćelije veoma čvrstom tj. aviditet ovakve veze je značajan. Sa druge strane, hemijska priroda hemaglutinina i sijalinske kiseline i razlike koje se pojavljuju između vrsta (ptice i čoveka na primer) značajno utiču na prijemčivost vrsta na pojedine sojeve virusa gripa. Te iste razlike utiču i na tkiva koja će podržavati patogeno delovanje virusa. Tako na primer, avijarni sojevi virusa uspešno se umnožavaju u intestinalnom traktu. Kod ljudi to nije slučaj (Han i sar., 2001).

Prva replikacija virusa odigrava se u ćelijama epitela koje poseduju cilije. Virus se umnožava u ćelijama duž respiratornog trakta, a najintenzivnija replikacija je oko 48 sati posle infekcije. Šest do osam dana posle inficiranja samo neznatne količine virusa mogu da se dokažu u respiratornom traktu. Najveća količina virusa se izlučuje četvrtog i petog dana od inficiranja. Izlučivanje virusa je duže kod mlađih jedinki. U prvih nekoliko dana dominiraju simptomi oštećenja respiratornog trakta, a kasnije se ispoljavaju simptomi sistemske infekcije uslovljene oslobađanjem citokina (Mims i sar., 2001).

Najčešće se kao posledica delovanja virusa nalaze simptomi oštećenja respiratornog trakta i to kako gornjih tako i donjih segmenata. Kod dece se javljaju bol u abdomenu, povraćanje, otitis media i miozitis. Često se na oštećenja izazvana virusom, nasele bakterije u kom slučaju se razvija bakterijska pneumonija.

U nekim slučajevima, tokom infekcije ljudi dolazi do oštećenja CNS-a i to u vidu influenza encefalopatije sa smrtnim ishodom i post-influenca encefalitisa (Delorme i Middleton, 1979).

Influenca virus, tip A može da inficira čoveka ali i veći broj ekonomski značajnih životinjskih vrsta. Tip B je do sada izolovan samo iz čoveka. Za tip C se do nedavno smatralo da inficira samo ljude. Međutim, 1983. godine ovaj tip virusa je izolovan iz obolelih svinja (Guo i sar., 1983).

Veliki broj vrsta **ptica** je prijemčiv na virus gripa. Naročito se često virus može izolovati iz vodenih vrsta ptica kao što su patke, guske ili galebovi. Simptomi mogu da variraju, ali infekcija sa većinom izolata virusa obično prolazi bez simptoma. Međutim, postoje neki sojevi virusa koji izazivaju fatalno sistemsko oboljenje sa čestim nervnim simptomima. Virusi koji izazivaju oboljenja kod ptica sa visokim mortalitetom često poseduju H5 ili H7 tip hemaglutinina (Nestorowicz i sar., 1987).

Virus se umnožava u ćelijama respiratornog trakta, ali i u intestinalnom traktu što je od naročitog značaja s obzirom na to da se velika količina virusa izlučuje preko fecesa ptica. Naime, relativna otpornost virusa, njegovo umnožavanje u intestinalnom traktu i izlučivanje preko fecesa je jedna od karakteristika virusa influence ptica. Smatra se da i period kliconoštva može da traje duže, i preko 30 dana. U prirodi, virus se održava vijabilnim u zamrznutim vodama jezera gde sačeka novi talas prijemčivih prica selica koje se vrata u proleće. Od posebnog značaja za održavanje virusa u prirodi su patke koje najčešće asimptomatski obole pa se smatra da se u ovom slučaju radi o međusobnoj adaptaciji virusa i ove vrste ptica. To sa druge strane znači da patke zauzimaju važno mesto u prirodnoj istoriji virusa gripa.

**Svinje** su prijemčive na nekoliko različitih varijanti virusa gripa, a najčešće mogu da se izoluju H1N1 i H3N2. Od naročitog značaja je prva varijanta, koja može da bude zastupljena ne samo kod svinja već i kod ljudi i ptica. Međutim, druga varijanta takođe može da se izoluje iz obolelih osoba.

Oboljenje po simptomima nalikuje na ono kod ljudi. Štaviše, u nekoliko navrata, virus H1N1 je izolovan istovremeno i iz ljudi i iz svinja na istoj farmi. Smatra se da oko 20 posto seropozitivnih slučajeva radnika u klaničnoj industriji inficirano virusom koji je bio prisutan u svinjama koje su upućene na klanje (Dacso i sar., 1984). Što se svinja tiče, smatra se da je oko četvrtina svih svinja na svetu bila barem jednom inficirana virusom gripa. Istovremeno, korigovano je ranije shvatanje da je influenza svinja sezonsko oboljenje.

Od 1980. godine epizootije gripa svinja u Evropi bile su izazivane virusom H1N1 koji je više bio sličan ptičjim izolatima nego izolatima iz svinja Severne Amerike. Zabeležen je morbiditet 100 posto i mali mortalitet, a epizootiološki aspekt gripa svinja se još više komplikovao ponovnim unosom virusa H1N1 iz Severne Amerike i povremenim prenosom virusa H1N1 sa ljudi na svinje.

Virus gripa se retko izoluje iz **konja**. Za ovu vrstu su karakteristična dva influenza virusa tipa A: H7N7 i H3N8 koji daje jače izražene simptome u od-

nosu na prvi. I kod konja su simptomi infekcije vezani za promene u respiratornom traktu, a zabeležene su i promene u vidu intersticijalnog miokarditisa, gnojnog faringitisa, sinuzitisa i hronične bronhopneumonije.

Prenošenje virusa gripa u populaciji konja dešava se u toku sajмова i sportskih događaja. Influenca konja se kontroliše vakcinama, ali za razliku od imuniteta kod ljudi, zaštita kod konja ne traje više od tri meseca. Razlog za to svakako nije imunogenost i potencija vakcine već se radi o jedinstvenoj osobini konja kao vrste da slabije odgovori na vakcinalni imunogen influenza virusa (Mumford i sar., 1983).

Pored navedenih vrsta, virus influence može da inficira i ostale, ekonomski manje značajne vrste kao što su primati, lasice, mnogobrojne vrste divljih ptica, foke, kitove itd.

### **Ishod gripa / *Flu outcome***

Grip je respiratorno oboljenje koje je jedinstveno i po tome što se za njega vezuje visok stepen mortaliteta među inficiranim jedinkama, pa i među ljudima. Što se tiče morbiditeta, postoji dobna predispozicija. Prijemčivije su osobe mlađe od 20 godina. Međutim, mortalitet je značajno veći kod starijih osoba. Iste karakteristike gripa važe i za oboljenja koja se nalaze i kod ostalih prijemčivih vrsta. Ipak, neke epidemije su bile neobične i sa izuzetno velikim mortalitetom. Tu se izdvaja pandemija 1918. i 1919. godine. Naravno, ne može se isključiti uticaj spoljašnjih nepovoljnih faktora (Prvi svetski rat) kao i nedostatak antibiotika. Međutim, broj umrlih koji se merio desetinama miliona ljudi, podseća na periode kada je Evropom, ali i svetom, harala kuga ljudi.

Različiti nespecifični činioci mogu da utiču na ishod bolesti. Kod ljudi to su kardiovaskularna oboljenja, pušenje, pulmonalne smetnje, metabolički poremećaji, neoplazije i graviditet. U najrizičniju grupu spadaju osobe starije od 65 godina koje imaju neku od smetnji na kardiovaskularnom ili respiratornom traktu. Ispitivanja su pokazala da se polovina svih smrtnih slučajeva nalazi u populaciji osoba sa smetnjama ove prirode a koje obolele osobe na neki način (terapija) drže pod kontrolom (Barker i Mullooly, 1980).

### **Imunitet / *Immunity***

Imunitet protiv gripa se zasniva na specifičnim imunskim mehanizmima protiv glikoproteinskih komponenti spoljašnjeg omotača virusa. U odnosu na zaštitu od homolognog soja virusa, imunitet je veoma dugotrajan i solidan (traje decenijama). U slučaju manjih antigenih izmena (drift) imunitet u populaciji traje nekoliko godina (Frank i sar., 1987).

Od urođenih mehanizama odbrane od virusa gripa najznačajniju ulogu imaju interferoni. Radi se o citokinima koji prvi stupaju u borbu sa virusima i čiji se efekat ogleda u inhibiciji penetracije virusa u ćeliju, sprečavanju sinteze vi-



rusnih informacionih RNK i sinteze virusnih proteina i sprečavanju replikacije virusnog genetskog materijala. Na posletku, funkcija interferona se ogleda i u inhibiciji formiranja zrelih virusnih čestica i sprečavanju virusa da napusti ćeliju u kojoj se umnožavao (Ryman i sar., 2000). Sa druge strane, virus influence poseduje protein (NS1) koji može da inhibira sintezu interferona.

U odbrani od virusa, najznačajniji su specifični imunoglobulini i to za molekul hemaglutinina. Anti HA antitela neutrališu virusnu infektivnost. Anti NA antitela deluju kada je infekcija već otpočela tako što sprečavaju širenje virusa u okviru respiratornog trakta. Od naročitog značaja je takozvani sekretorni imunitet. Naime, radi se o imunoglobulinima klase A, koji su od ključnog značaja za zaštitu sluznica. Pored blokade virusnih receptora (H i N molekuli), ova antitela mogu da blokiraju virusnu replikaciju u unutrašnjosti inficirane epitelne ćelije sluznice. Naime, da bi se našla na površini sluznica, IgA antitela moraju da prođu kroz epitelne ćelije. Tom prilikom, ona mogu da stupaju u interakciju sa virusnim antigenima koje se nalaze unutar ćelije (Lamm, 1997).

Ćelijski imunitet takođe značajno doprinosi odbrani od infekcije, pri čemu su i u ovom slučaju receptori na T-limfocitima specifični za dva osnovna virusna antigena (H i N). Oporavak od infekcije zavisi od sinteze interferona i ćelijskog imunog odgovora.

#### **Vaccine / Vaccines**

Imunoprofilaksa gripa se obavlja samo kod ljudi. U nekim periodima vaccine su se koristile i za profilaksu oboljenja kod konja, međutim, slab imunitet koji ova vrsta razvija posle vakcinacije uslovio je da se na tržištu retko nalaze vaccine protiv influence konja.

Vakcinacija je za sada najznačajnija mera kojom se smanjuju morbiditet i mortalitet izazvani virusom influence (gripa) ljudi. Izračunato je da u SAD-u obolevanje ljudi od gripa državu košta oko 12 milijardi dolara. Ova suma je daleko veća od cene vakcina, koja iznosi oko jedan dolar po dozi.

Kod ljudi se koriste inaktivisane vaccine i to od cele virusne čestice ili preparati koji sadrže pojedine segmente virusa (split vakcina). Vakcinalni soj virusa se proizvodi u alantoisnoj šupljini embrioniranih kokošnjih jaja. Virus se u vakcinama u kojima se nalaze cele virusne čestice, inaktiviraju formalinom. U proizvodnji takozvane split vaccine, virus se inaktiviraju formalinom, a onda se hemijskim putem razara čestica virusa. U toku tog procesa, razlaže se lipidna komponenta omotača virusa. U suštini, nema razlike između imunskog odgovora na oba ova preparata.

Proteini omotača virusa se menjaju i to na način koji je već opisan (drift i shift), a kao posledica umnožavanja virusa ne samo u populaciji ljudi već i u različitim životinjskim vrstama. Iz tog razloga, adekvatna zaštita od jedne kombinacije (H i N) antigena jedne godine ne znači da će vakcinisana osoba biti zaštićena od tzv. sezonskog gripa i naredne godine. Najčešće se u vakcini nalaze

tri antigene varijante virusa. Na primer: H1N1, H3N2 i virus tipa B uzročnika gripa. Međutim, tačan sastav i antigena struktura procenjuju se svake sezone. Naime, shodno ranijim iskustvima, farmaceutske kompanije zajedno sa ekspertima Svet-ske zdravstvene organizacije i uz konsultaciju sa stručnjacima iz laboratorija koje prate kretanje izmene antigenog sastava virusa procenjuju koji bi od tipova i subtipova virusa verovatno mogao da izazove sezonski grip.

Ključni faktor u proizvodnji vakcine protiv gripa je vreme. Odluka o kom tipu virusa se radi treba da se donese nekoliko meseci pre nego što počne sezona gripa. Svaka greška u procesu koji počinje predviđanjem antigenog sastava a završava se gotovim proizvodom, može ugroziti stotine miliona ljudi. Čak i kada se pravilno odabere tip virusa, mogu nastati problemi kao što je onaj iz 1997. godine, kada je virus H5N1 bio suviše patogen za pileće embrione. Naime, prilikom umnožavanja, virus je brzo ubijao pileće embrione pa nije bilo moguće proizvesti dovoljne količine virusnog imunogena (Mortara i sar., 1998). Kasnije, od 2003. pa do 2005. godine, pokazalo se da je virus sa istim antigenim karakteristikama (H5N1) izazvao značajno uznemirenje epidemiologa u svetu.

Efikasnost inaktivisane vakcine protiv influence značajno varira. Smanjena je efikasnost između 60 i 90 posto kod zdrave dece i odraslih do 65 godina starosti i to posle ekspozicije homologom divljem soju virusa. Uopšteno je shvatanje da su inaktivisane vakcine vrlo imunogene kod mlađih odraslih ljudi. Smanjena imunogenost je zabeležena kod imunosuprimiranih osoba i osoba koje imaju hronične bolesti. Naročito su u opasnosti one osobe koje pate od hroničnih oboljenja srca i respiratornog trakta. Kod vakcinisanih osoba zaštita je posledica prisustva anti-hemaglutinin i anti-neuraminidaza specifičnih antitela. Međutim, imunizacija može da izazove i ograničenu stimulaciju sinteze takozvanog mukoznog imuniteta i aktivaciju citotoksičnih T-limfocita.

### **Terapija gripa / *Flu therapy***

Grip je jedna od retkih virusnih infekcija za koju postoje specifični lekovi (De Clercq, 2002). Terapija gripa se sprovodi samo kod ljudi, a mehanizam antivirusnog delovanja može da bude inhibicija oslobađanja virusne čestice od omotača (amantadin, koji deluje samo na virus tipa A i rimantadin). Postoje i inhibitori virusne neuraminidaze a mehanizam delovanja preparata (zanamivir i oseltamivir) se zasniva na blokiranju aktivnog mesta u enzimu (Jackson i sar., 2000). Zanamivir i oseltamivir su efikasni u slučaju infekcije virusom (gripa) kako tipa A tako i tipa B. Naime, kao posledica stabilnosti molekula neuraminidaze, tačnije mehanizma delovanja ovog molekula kod ova dva tipa virusa, oba preparata mogu da posluže za terapiju gripa kod ljudi koji je izazvan virusom tipa A i tipa B (Varghese i sar., 1995).

### **Epizootologija – epidemiologija gripa / *Flu epizootiology – epidemiology***

Moglo bi se reći da je u slučaju virusa uzročnika influence najprimitivnije posmatrati virus, sa jedne strane, a sa druge strane ne praviti značajne razlike među prijemčivim vrstama životinja pa samim tim i ljudi. Virusi uzročnici gripa kod različitih vrsta životinja su jedinstveni po tome što značajno antigeno variraju, a njihovi površinski antigeni menjanje svoje strukture vrše preko drift-shift mehanizama. Naime, drift kao pojam u virusologiji predstavlja neznatne izmene antigene strukture u molekulima hemaglutinina i neuraminidaze. Antigeni shift predstavlja značajne izmene antigene strukture u ovim molekulima.

Osnovni razlog za manje antigene izmene hemaglutinina (drift) jeste prisustvo imunih seruma u populaciji prijemčivih vrsta. U laboratorijskim uslovima ovakve izmene mogu da budu iznuđene uzgajanjem virusa u kulturi ćelija pri čemu se u medijum dodaju monoklonska antitela koja neutrališu molekul hemaglutinina (H) datog virusa. Inaktivacijom H–molekula, preživljavaju one varijante virusa za koje se data monoklonska antitela ne vezuju. Jasno je da se antigeni drift virusa uzročnika gripa javlja kao posledica tačkastih mutacija. Međutim, izmena u jednoj aminokiselini proteinskog lanca ima mali uticaj na antigenost oba molekula: hemaglutinina i neuraminidaze. Smatra se da se mutacije događaju i tokom prenošenja virusa sa jedne osobe (jedinke) na drugu. Ekstremna heterogenost humoralnog imunskog odgovora na virus gripa kao i ograničeni reper-toar imunoglobulina protiv virusa kod mladih jedinki (i dece), predstavljaju ključne faktore u selekciji varijanti virusa sa promenama u jednom jedinom epitopu (Wang i sar., 1986).

Prva značajna izmena antigenog sastava virusa uzročnika gripa za-beležena je 1933. godine kada je virus H2N2 zamenjen podtipom virusa H1N1. Naredne izmene su se dešavale 1968. (H3N2), 1977. (H1N1), 2005. (H5N1) i ne-davno H1N1. Većina ovih izmena se dešava u "živim epruvetama" na dalekom isto-toku. U nekim slučajevima, a na osnovu podataka o genetskom materijalu, može da se očekuje izmena H–molekula od H2 ka H5. Međutim, teško je razumeti da se izmene dešavaju od H3 ka H2, osim ako se izmene dešavaju kao posledica reasortiranja gena virusa koji cirkulišu u populacijama ptica i svinja (Webster i sar., 1971). Takođe, ustanovljeno je da se reasortiranja gena mogu da dogode i prilikom prelaska virusa sa jedne osobe na drugu (Cox i sar., 1983).

Smatra se da je u nastanku takozvanog Hong Kong virusa gripa, gen za hemaglutinin potekao od virusa koji je karakterističan za ptice (Kida i sar., 1987) i koji se nije menjao još od početka 20. veka. Isto tako, virus donor H–molekula, može poteći od konja (H3N8). Analiziranjem ovih podataka može se zaključiti da se značajne izmene u virusima uzročnicima gripa dešavaju kao posledica, pored ostalog, i mehanizama reasortiranja gena između virusa gripa ljudi i virusa koji izazivaju influence drugih vrsta životinja.

Poreklo virusa koji izazivaju pandemiju može da bude pojava novih vi-rusa koji su u dužem vremenskom periodu bili sakriveni u nekom "epizooti-

ološkom džepu". Ovakvo sakriveno mesto može da bude zamrznut region Rusije, sačuvan virus u nekoj divljoj vrsti životinja ili virus koji se nalazio u populaciji prijemčivih vrsta životinja (i ljudi) u formi integrisanog genetskog materijala.

Treći način kako se pojava novih virusa može objasniti jeste pojava virusa ptica ili životinja koji mogu da inficiraju ljude. Ovakvo preskakanje virusa sa jedne na drugu vrstu se dešava u prirodi, pri čemu u najvećem broju slučajeva nova vrsta predstavlja takozvanu slepu ulicu za virus. S obzirom na to da za ovakvo preskakanje virusa treba da se dese drastične izmene genetskog materijala, novi virus najčešće nema kapacitet da se adaptira na novu vrstu i pređe sa jedne na primer osobe na drugu. Međutim, kada se to i desi, nastaju pandemije koje mogu da u savremenim uslovima ugroze zdravlje stotina miliona i dovedu do fatalnog ishoda gripa kod velikog broja ljudi.

Najverovatnije je da svaki od navedenih mehanizama doprinosi manje ili više nastanku značajnih (shift) izmena antigenih karakteristika a samim tim i biološkim osobinama virusa gripa (Bean i sar., 1980).

Ako je po definiciji biološki agens (virus) onaj mikroorganizam koji može da ubije, izazove oboljenje ili na bilo koji način onespособi populaciju ljudi, biljke i domestificirane životinje onda može da se zaključi da je virus gripa značajan i kao način kako da se namerno nanese šteta u nekim regionima sveta. Kriterijum na osnovu koga bi jedan virus bio upotrebljen kao biološki agens, jeste letalitet veći od 30 posto. Međutim, virus gripa ne treba da izazove veliki procenat letaliteta pa da nanese značajne štete u jednoj državi. Ako se u obzir uzme prijemčivost značajnih domestificiranih vrsta životinja i njihova prijemčivost na virus uzročnik gripa, može da se nasluti da neki namerno modifikovani virus može da izazove značajne ekonomske štete (Anderson i sar., 2003).

### **Diskusija i zaključak / Discussion and conclusion**

Virusi koji izazivaju pandemije gripa mogu da se klasifikuju u H i N podtipove. Od 1989. godine, šest puta su se pojavljivali virusi sa podtipom molekula hemaglutinina koji se nije javljao godinama i koji je ulazio u ljudsku populaciju. Tri H podtipa se ciklično pojavljuju. Podtip H2 se unosi u populaciju gripa 1989. godine, H3 se javlja 1900. godine, a H1, 1918. godine. Na ponovno pojavljivanje H2 podtipa, čekalo se do 1957. godine a H3 virus se javio 1968. godine. Ponovno pojavljivanje H1 podtipa virusa desilo se 1977. godine. Svako unošenje ovih podtipova molekula hemaglutinina, uslovljavalo je pandemiju novim kombinacijama H i N antigena.

Ove dramatične promene H i N podtipova virusa izazivača gripa bile su posledica međusobnih razmena segmenata genetskog materijala virusa sisara i ptica. Opšta je karakteristika da virusi tipa A koji dobro rastu u ćelijama poreklom od ptica nisu efikasni u inficiranju ćelija sisara a samim tim i ljudskih ćelija. Ovo važi i u suprotnom smeru. Virus influenza koji su adaptirani na ćelije sisara, teško

moгу da inficiraju ćelije ptica. Međutim, ovo shvatanje koje, istini za volju, ima prilično uporište u nauci, danas je pod velikim znakom pitanja. U novije vreme, tačnije 1997. godine, bilo je primera lakog direktnog prenosa virusa sa ptica na ljude, pri čemu je tom prilikom izolovan virus sa antigenom kombinacijom (H5N1), koja do tada nije nikada bila registrovana. Naime, ovaj podtip virusa je do tada bio uvek izolovan iz domaćih vrsta ptica u toku epizootije klasične kuge (influenca) živine. Do tada, nijedna osoba na svetu nije posedovala specifičnu zaštitu (imunitet) na ovu kombinaciju antigena virusa pa je ova činjenica značajno uticala na tok infekcije sa jedne strane, ali i na zabrinutost na globalnom nivou. U tom trenutku, izgledalo je da jedino što ometa pojavu teških pandemija jeste relativna nesposobnost ovakvih virusa da lako cirkulišu u populaciji ljudi.

Još uvek nije dovoljno razjašnjeno zašto je virus koji je izazvao pandemiju 1918. i 1919. godine bio toliko virulentan. Po pravilu, uobičajeni mortalitet u populaciji ljudi je oko 0.1 posto. Međutim, u toku te pandemije, mortalitet je iznosio 2.5 posto. Prateći podatke koji su nam dostupni u toku proteklog veka, može se zaključiti da i današnji virusi značajno ne zaostaju kada je reč o virulenciji za ljude. Naime, ispitivanja koja su obavljena 2002. godine u SAD, pokazala su da u proseku godišnje u SAD od gripa umre 36 000 ljudi.

Virusolozi su ukazali na to da se selekcija nekih kombinacija antigenih karakteristika H i N molekula lakše obavlja u populacijama ptica nego kod sisara. Verovatno se između ostalog radi o kraćem biološkom periodu života i reprodukcije i, shodno tome, bržoj pojavi prijemčive populacije. Iznenaduje podatak da se genom virusa koji izaziva bolest kod ptica, za razliku od ljudskih i svinjskih virusa, nije značajno menjao u proteklih 60-tak godina. Avijarni tipovi virusa mutiraju i podložni su reasortiranju u frekvencijama koje su iste kao i za ostale viruse gripa. Međutim, kod ptičjih virusa opstaju samo one varijante virusa koje imaju takozvane neutralne mutacije. Otuda se smatra da su virusi u pticama u evolutivnoj stazi, tj. ptice predstavljaju stabilne rezervoare za sekvence virusnih RNK koje kasnije mogu da se rekombinuju i formiraju varijante virusa koji će inficirati ostale vrste životinja pa i ljude (Steinhauer i Skehel, 2002). Isto tako, od značaja je činjenica da se ptičji i ljudski virusi gripa bez obzira na H i N kombinaciju, lako umnožavaju u drugim vrstama domaćih (i divljih) životinja. To se naročito odnosi na svinje. Posebne karakteristike tkiva farinksa i grla svinja, odnosno prisustvo receptora kako za ptičje tako i za viruse gripa svojstvene ljudima uslovljavaju da se oba virusa nesmetano umnožavaju u ovoj vrsti. Otuda su svinje dobri neselektivni domaćini za mešane infekcije avijarnim i ljudskim virusima pri čemu nastaje reasortiranje H i N segmenata. Kao posledica toga, nastaju novi virusi koji mogu da dovedu do pandemije.

Na prvi pogled, moglo bi se zaključiti da su ove kombinacije ljudskih, ptičjih i svinjskih virusa (infekcija) izuzetno retke. Međutim, gusta populacija ljudi, naročito na jugoistoku Azije, ali i u drugim delovima sveta, u okviru koje se svakodnevno obavljaju efikasni kontakti ljudi sa svinjama i živinom (naročito pataka), ukazuje na to da je mogućnosti da se dva virusa različitih antigenih karak-

teristika često nađu u jednom organizmu velika. Dokaz za ovo su svakako pandemije koje su otpočele u Kini (1957, 1968, ali i 2005). Međutim, jugoistok Azije svakako nije jedini region koji treba posmatrati kao lonac u kome se mešaju virusi uzročnici pandemija. Nedavno proglašena pandemija gripa izazvana virusom H1N1 koji je potekao od svinja u Meksiku ukazuje na to da guste populacije svinja i živine (naročito ćuraka) u Evropi sa jedne strane i značajne migracije divljih ptica (pataka i gusaka) sa druge, mogu da predstavljaju centre interspecijes transfera virusa (Ito i sar., 1998).

Ono što je sigurno jeste da su ptice i svinje rezervoari virusa, ali i žive epruvete u kojima se virus menja, prilagođava vrsti-domaćinu i izlazi iz kruga date vrste-domaćina ka ljudima ili drugoj nekoj vrsti.

Pandemija SIDE je nešto što je uzdrvalo epidemiologe sveta u poslednjih nekoliko decenija. Smatra se da će uprkos pronalasku relativno efikasnih anti-retrovirusnih lekova, u narednih nekoliko godina umreti oko 50 miliona ljudi od sindroma izazvanog virusom HIV-a. Ovo su svakako alarmantne činjenice, ali pravu opasnost po ljudsku vrstu, može se reći za civilizaciju uopšte, u stvari predstavljaju dobro adaptirani virusi koji stalno evoluiraju i koji su već prisutni u prijemčivim vrstama. Virus uzročnik gripa je svakako jedan od njih. Njegova pojava svake godine ne pokazuje nikakvu tendenciju smanjivanja opasnosti, a geni koji regulišu pandemijski potencijal i virulenciju su već prisutni i cirkulišu u populaciji virusa. Sa druge strane, razvoj ljudskog društva značajno utiče na to da smo kao nikada do sada u opasnosti od pandemije kakva je bila zabeležena 1918. i 1919. godine. Ne tako davne 1997. godine, virus koji je nazvan Hong Kong i čija je antigena formula H5N1 imao je sposobnost direktnog prenosa na ljude. Alel za H5 antigen do tada nije postojao kod virusa koji su inficirali ljude pa niti jedna osoba na planeti nije bila otporna na ovaj virus. Ogroman broj ostalih različitih kombinacija gena virusa uzročnika gripa ukazuje na to da će jedna takva pandemija da se desi. Ipak, praćenje virusa gripa, ne samo u populaciji ljudi već i u vrstama koje su prijemčive, a koje značajno doprinose njegovoj evoluciji, olakšaće predviđanje mogućih scenarija i pravilno reagovanje u cilju zaštite.

**NAPOMENA / ACKNOWLEDGEMENTS:**

Rad je finansiran sredstvima Projekta TP20110 Ministarstva za nauku Republike Srbije: "Razvoj i implementacija standarda dobrobiti i biosigurnosti u cilju unapređenja tehnologije proizvodnje goveda i svinja".

**Literatura / References**

1. Anderson NG *et al.* Global screening for human viral pathogens. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 768-73.
2. Barker WH, Mullooly JP. Influenza vaccination of elderly persons. Reduction in pneumonia and influenza hospitalization and deaths. *JAMA* 1980; 244: 2547-9.
3. Bean WJ Jr. *et al.* Recombination of human influenza A viruses in nature. *Nature (London)* 1980; 284: 638-40.

4. Bean WJ. Correlation of influenza A virus nucleoprotein with host species. *Virology* 1983; 133: 438-42.
5. Brothwell D, Sandison AT. Diseases in Atiquity. Charles C. Thomas, Publisher, Springfield III, 1967.
6. Burnet FM, Edney M. Recombinant viruses obtained from double infections with the influenza A viruses EL and NeuroWS. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1951, 39: 353-62.
7. Cox NJ *et al.* Laboratory based surveillance of influenza A (H1N1) and A (H3N2) viruses in 1980-81: Antigenic and genomic analyses. *Bull WHO* 1983; 61: 143-52.
8. Dacso CC *et al.* Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 833-5.
9. De Clercq E. Strategies in the design of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 13-25.
10. Delorme L, Middleton PJ. Influenza A virus associated with acute encephalopathy. *Am J Dis Child* 1979; 133: 822-4.
11. Enami M, Enami K. Influenza virus hemagglutinin and neuraminidase stimulate the membrane association of the matrix protein. *J Virol* 1996; 70: 6653-7.
12. Flint SJ *et al.* Single-cell reproductive cycle of influenza A virus. In: Principles of Virology (molecular biology, pathogenesis and control of animal viruses), ASM Press, Washington, D.C. 2004, p. 814.
13. Frank AL *et al.* Comparison of different tissue cultures for isolation and quantitation of influenza and parainfluenza viruses. *J Clin Microbiol* 1979; 10: 32-6.
14. Frank AL *et al.* Influenza B virus reinfection. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 576-86.
15. Fuller FJ *et al.* Complete nucleotide sequence of the tick-borne, orthomyxo-like Dhori/Indian/1313/61 virus nucleoprotein gene. *Virology* 1987; 160: 81-7.
16. Guo Y *et al.* Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. *J Gen Virol* 1983; 64: 177-82.
17. Han X *et al.* Membrane structure and fusion-triggering conformational change of the fusion domain from influenza hemagglutinin. *Nat Struct Biol* 2001; 8: 715-20.
18. Huang RTC *et al.* The function of the neuraminidase in membrane fusion induced by myxoviruses. *Virology* 1980; 107: 313-9.
19. Ito T *et al.* Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998; 72: 7367-73.
20. Jackson H *et al.* Management of influenza: use of new antivirals and resistance in perspective. *Clin Drug Investig* 2000; 20: 447-54.
21. Johnson JE, Chiu W. Structures of virus and virus-like particles. *Curr Opin Struct Biol* 2000; 10: 229-35.
22. Kida H *et al.* Antigenic and genetic conservation of H3 influenza in wild ducks. *Virology* 1987; 159: 109-19.
23. Lamm ME. Interaction of antigens and antibodies at mucosal surfaces. *Annu Rev Microbiol* 1997; 51: 311-40.
24. Mims CA *et al.* Mims' Pathogenesis of infectious Disease. 5<sup>th</sup> ed. Academic Press. Orlando. Fla, 2001.
25. Mortara L *et al.* Selection of virus variants and emergence of virus escape mutants after immunization with an epitope vaccine. *J Virol* 1998; 72: 1403-10.
26. Mumford J *et al.* Studies with inactivated equine virus A/Equine/New Market/79 (H3N8). *J Hyg Comb* 1983; 90: 385-95.

27. Nestorowicz A *et al.* Molecular analysis of the hemagglutinin genes of Australian H7N7 influenza viruses: Role of passerine birds in maintenance or transmission? *Virology* 1987; 160: 411-8.
28. Palese P *et al.* Characterization of temperature sensitive influenza virus mutant defective in neuraminidase. *Virology* 1974; 61: 397-410.
29. Pons MW *et al.* A reexamination of influenza single- and double- stranded RNAs by gel electrophoresis. *Virology* 1976, 69, 789-92.
30. Reid AH *et al.* The 1918 Spanish influenza: integrating history and biology. *Microbes Infect* 2001; 3: 81-7.
31. Ryman KD *et al.* Alpha/beta interferon protects adult mice from fatal Sindbis virus infection and is an important determinant of cell and tissue tropism. *J Virol* 2000; 74: 3366-78.
32. Sharp GB *et al.* Co-infection of wild ducks by influenza A viruses: distribution patterns and biological significance. *J Virol* 1997; 71: 6128-35.
33. Snyder MH *et al.* The avian influenza virus nucleoprotein gene and a specific constellation of avian and human virus polymerase genes each specify attenuation of avian-human influenza A/Pintail/79 reassortant viruses for monkeys. *J Virol* 1987; 61: 2857-63.
34. Steinhauer DA, Skehel JJ. Genetics of influenza viruses. *Annu Rev Genet* 2002; 36: 305-32.
35. Varghese JN *et al.* Three dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. *Protein Sci* 1995; 4: 1081-7.
36. Xu X *et al.* Virus infections: escape, resistance, and counterattack. *Immunity* 15: 867-70, 2001.
37. Wang ML *et al.* Comparative analyses of the specificities of anti-influenza hemagglutinin antibodies in human sera. *J Virol* 1986; 57: 124-8.
38. Webster RG *et al.* The in vivo production of "new" influenza A viruses. *Virology* 1971; 44: 317-28.

**ENGLISH**

**INFLUENZA – FLU**

**M. A. Valčić, Sonja Radojčić**

In epidemiology or in epizootiology, there are some infectious diseases that have potential for significant reduction of the susceptible species population. Over the past few decades, epidemiologists were concentrated on diseases that were "modern" and made front-page news in tabloids. One should recall diseases like bovine spongiform encephalopathy, SARS and AIDS syndromes. However, we should always be aware of the most dangerous diseases such as our old friend, influenza, or simply, flu. In the past decade, we heard about "bird" or "swine" influenza. It is the same disease for different animal species as well as for man. Influenza owes its characteristics to specific virus biology as well as to the epidemiology-epizootiology characteristics of the susceptible species. Antigenic changes that took place thanks to reassortment mechanisms of the viral gene segments cause the onset of the new antigenic combinations of the hemagglutinin and neuraminidase molecules. As a result, new H and/or N antigenic formulas appear for the first



time in totally susceptible animal and human populations. That means that in such circumstances, no person in the world is immune to the virus. In that case, such a virus can cause a pandemic with disastrous consequences since influenza is a disease with significant mortality, especially in some segments of the human (as well as animal) population. Birds and swine are virus reservoirs, but these species are at the same time live test tubes in which the virus resides, changes and adapts itself not only to the original species but to other species as well. That means that there is no "bird" or "swine" flu. Influenza is an infection of several important animal species as well as man that have potential not only for the reduction of the population size but, in case of the human population, for influencing social and economic life.

Key words: influenza, virus, immunity, pandemic

## РУССКИЙ

### ГРИПП – ИНФЛЮЭНЦА

**М. Валчич, Соня Радоичич**

В инфектологии хоть дело идёт о людях или животных как пациентах, существуют заболевания, которые могут значительно уменьшить популяцию восприимчивых видов. Всячески, что внимание инфектологов в истекших несколько десятилетий направлено к тем заболеваниям, которые могут своим явлением "наполнить" первые страницы таблоида. Надо вспомнить спонгиозные энцефалопатии, SARS-а или синдрома СПИД-а. Между тем, исторически смотрено одно из самых опасных заболеваний есть старый добрый знакомый, грипп или инфлюэнца. В истекшем десятилетии говорилось о "птичьем" и "свином" гриппе. Но, дело идёт об одном заболевании для больше видов, которое свои характеристики бывает в долгу с одной стороны биологии вирусов а с другой, эпидемиологическо-эпизоотологическим характеристикам восприимчивых видов. Изменения антигенных структур, случающиеся, благодаря механизмам реассортирования сегментов генов обуславливают явление новых комбинаций типичных антигенных молекул вирусов (гемагглютининов и нейроминидаза). Как результат, эти изменения могут дать те комбинации Г и Н молекул, которые в первый раз являются в природе, что значит, что ни одна особа ни индивидуум восприимчивых видов не иммунные. Тем самым вирусы с такими комбинациями антигенной структуры, могут обусловить пандемию и/или панзоотию невиданных размеров при чём иметь в голову и что в некоторых популяциях как людей так и животных смертность может быть значительная. То, что наверно это, что птицы и свиньи вместилища вирусов, но и живые пробирки в которых вирус меняется, приспособляется виду-хозяину и выходит из круга данного вида - хозяина к людям или другому некоторому виду. Это значит, что у гриппа не существует типичное заболевание для некоторой из видов ("птичий" и "свиной") уже дело идёт о инфекционной болезни, которая характерная для нескольких видов и которая имеет потенциал влиять не только на численность популяции людей животных уже и на социо-экономические обстоятельства в регионах мира.

Ключевые слова: инфлюэнца, вирусы, иммунитет, пандемия