

DOI: 10.33454/1728-1261-2024-1-21-26  
УДК 616.517-002-097.3:578.832.1

## О роли инфицирования вирусами гриппа А и В как предполагаемого триггера аутоиммунного воспалительного процесса при псориазе

А. В. Некипелова<sup>1</sup>, Н. М. Климкович<sup>1</sup>, К. П. Топалов<sup>1</sup>, Э. М. Кулешова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

<sup>2</sup> ФБУ Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия

## On the role of infection with influenza A and B viruses as the alleged trigger of the autoimmune inflammatory process in psoriasis

A. V. Nekipelova<sup>1</sup>, N. M. Klimkovich<sup>1</sup>, K. P. Topalov<sup>1</sup>, E. M. Kuleshova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Postgraduate Institute for Public Health Workers of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

<sup>2</sup> Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, Khabarovsk, Russia

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А. В. Некипелова – ORCID: 0000-0002-2278-5801; e-mail: nekipelova1@gmail.com

Н. М. Климкович – ORCID: 0009-0007-3138-7948; e-mail: klimcovichs@rambler.ru

К. П. Топалов – ORCID: 0000-0002-3934-1030; e-mail: ktopalov@mail.com

Э. М. Кулешова – ORCID: 0009-0005-9199-8244; e-mail: kuleshova@internet.ru

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

A. V. Nekipelova – ORCID: 0000-0002-2278-5801; e-mail: nekipelova1@gmail.com

N. M. Klimkovich – ORCID: 0009-0007-3138-7948; e-mail: klimcovichs@rambler.ru

K. P. Topalov – ORCID: 0000-0002-3934-1030; e-mail: ktopalov@mail.com

E. M. Kuleshova – ORCID: 0009-0005-9199-8244; e-mail: kuleshova@internet.ru

### Резюме

В статье даны результаты серологических исследований устойчивости иммунной прослойки населения Хабаровского края к различным антигенным серовариантам зоонозных и человеческих вирусов гриппа А и В у 108 больных, страдающих псориазом, и у 33 здоровых людей (группа контроля).

Исследования показали определенную взаимозависимость высоких титров антител к вирусам гриппа у больных псориазом.

**Ключевые слова:** псориаз, заболеваемость, вирусы гриппа

### Abstract

The article outlines the results of serological studies of the stability of the immune stratum of the Khabarovsk Krai to various antigenic serialists of the zoono and human viruses of influenza A and B in 108 psoriasis patients, and in 33 healthy people (control group).

Studies have shown a certain interdependence of high antibodies to influenza viruses in patients with psoriasis.

**Keywords:** psoriasis, incidence, influenza viruses

Хабаровский край в эпидемиологическом аспекте является неблагоприятной территорией по заболеваемости псориазом. Псориаз имеет тенденцию к распространению: общая и первичная заболеваемость населения псориазом на территории Хабаровского края выше, чем в целом по Российской Федерации и в Дальневосточном федеральном округе [1].

По данным официальной государственной статистики, заболеваемость псориазом в Хабаровском крае составила в 2020–2022 годах в среднем 94,8 случая на 100 тысяч населе-

ния, что превышает показатели по ДФО и РФ – 59,6 и 58,8 случая соответственно [2]. Такая ситуация с заболеваемостью населения Хабаровского края псориазом вызывает озабоченность, требует поиска причин роста и разработки необходимых профилактических мероприятий для ее снижения [3, 4, 5].

Известно, что различные инфекционные заболевания, в том числе простудные, могут спровоцировать проявление симптомов псориаза. В некоторых случаях именно инфекционные заболевания становятся толчком для пер-

вичной манифестации псориатического процесса. Установлено, что в сезон гриппа и простуды у пациентов с псориазом увеличивается частота рецидивов [6, 7, 8].

Экспериментальные данные предполагают вирусную природу псориаза, но для подтверждения этой точки зрения необходимо выделить и идентифицировать вирус [9].

По данным литературы, немаловажную роль в заболеваемости псориазом играет изучение роли триггерных факторов как пускового механизма псориатического аутовоспалительного процесса, в качестве которых при определенных условиях может выступать вирус гриппа [10, 11, 12, 13].

#### **Цель исследования**

Изучение роли инфекционных циркулирующих в крае патогенов (вирусов гриппа) как один из возможных триггеров псориаза.

#### **Материал и методы**

Объектом лабораторных серологических исследований послужила сыворотка крови больных с диагнозом «псориаз», с использованием стандартных антигенов вирусов гриппа А и В человека, а также зоонозных вирусов гриппа птиц, полученных в лаборатории, где проводились исследования (патент SU 1740416 А1). В качестве контрольного материала использовалась сыворотка крови пациентов, не страдающих псориазом и не стоящих на диспансерном учете по какому-либо заболеванию. Каждая сыворотка крови тестировалась на антигены к вирусам гриппа 18 антигенами, включая вирусы гриппа А (человеческие и зоонозные), вирусы гриппа В человека.

Для проведения иммунологических исследований сыворотки крови пациентов в основной и контрольной группах наблюдения использовалась реакция торможения гемагглютинации (РТГА) с эритроцитами петуха. РТГА используется в практической вирусологии при исследовании специфического иммунного ответа на вирусы гриппа, так как вирусы гриппа обладают агглютинационной активностью с эритроцитами. При этом, если в сыворотке крови есть гомологичные антигены к стандартным антигенам, образуется комплекс антиген + антигено, который нейтрализует инфекционную и гемагглютинирующую активность вируса.

При проведении реакции торможения гемагглютинации сыворотки крови в разведениях 1 : 8; 1 : 16; 1 : 32; 1 : 64; 1 : 128; 1 : 256; 1 : 512 добавлялись антигены вирусов гриппа А и В после подбора необходимой дозы антигена вируса (4-АЕ), и после экспозиции в течение 30 минут добавлялись эритроциты петуха. Эритроциты петуха являются индикатором наличия вируса в смеси. В реакции тормо-

жения гемагглютинации при наличии специфических антител к определенным антигенам вируса образуется комплекс антиген + антигено, который тормозит агглютинацию специфического вируса. Визуально агглютинация эритроцитов в лабораторном тесте представлена в виде зонтика, торможение агглютинации – в виде пуговки. Если отмечается торможение агглютинации (пуговка) в лунке с титром сыворотки 1 : 8 с соответствующим антигеном вируса, а в лунке с титром сыворотки 1 : 16 регистрируется агглютинация (зонтик), значит, титр антител к соответствующему серотипу вируса гриппа равен 1 : 8 и т.д.

Всего в основной группе наблюдения было проведено 1944 иммунологических тестирования сывороток крови на антигены к вирусам гриппа от 108 пациентов, страдающих псориазом; в контрольной группе – 594 исследования от 33 пациентов, не страдающих псориазом. Все пациенты из основной группы наблюдения находились на госпитализации по поводу псориаза в стационаре Краевого кожно-венерологического диспансера Хабаровска.

При проведении иммунологических исследований в состав антигенов вирусов гриппа вошли 10 типовых стандартных антигенов гриппа А1 и А3 человека с дрейфовыми вариантами вирусов Н1N1 (А/Нsw1Texas/1/77; А/Н0N1/Ленинград/36; А/Н1N1/СССР/042/77; А/Нsw1/New Jersey/76; А/Н1N1/СССР/77; А/Н0N1/Шклявер/48; А/Н1N1/Клим/49, Шким; А/Н1N1/FM/1/47, Фенист); Н3N2 (А/Н3N2/Chalmers; А/Н3N2/СССР/Пан/52); с семью «своими» антигенами гриппа птиц (получены в лаборатории): (Н3N3; Н3N6; Н5N3; Н13N3/Хабаровск; Н13N3/Хабаровск, Пекин; Н13N6/Хабаровск; Н3N8), а также вируса гриппа В человека (Викторианская линия).

Каждая сыворотка тестировалась в шести двукратных разведениях сыворотки в титрах: 1 : 8; 1 : 16; 1 : 32; 1 : 64; 1 : 128; 1 : 256. В связи с отсутствием возможности использования парных сывороток крови за положительный результат принималось шестикратное разведение сыворотки 1 : 256 и выше, так как в данном случае только высокие титры антител могли служить в качестве лабораторного маркера недавнего инфицирования обследованных вирусами гриппа. Во всех группах наблюдения титр антител к вирусам гриппа более 1 : 256 принимался на лабораторный маркер недавнего инфицирования.

В состав основной группы наблюдения и контрольной группы вошли пациенты и здоровые люди, проживающие на территории Хабаровского края (таблица).

**Сравнительные результаты серологического обследования в РТГА  
на антитела к вирусам гриппа человека и животных А и В в высоких титрах  
у больных псориазом и в контрольной группе наблюдения**

№	Стандартные антигены вируса гриппа А и В человека и животных	Выявлено положительных антител к антигенам вирусов гриппа в группе пациентов с псориазом		Выявлено положительных антител к антигенам вирусов гриппа в группе контроля	
		абс	% ± t	абс	% ± t
<b>I</b>	<b>Зоонозные</b>				
1	A(H3N3) /Тайвань/86/ утка, косатка, крячка/1365/ Гонконг, птичий	59	3,0 ± 0,4*	–	–
2	A/H3N6/FW, индюк/ Массачусетс, птичий	36	1,9 ± 0,3*	–	–
3	A(H5N3) HPAI, крячка, речная чайка / Ю. Африка, птичий	2	0,1 ± 0,1	1	0,2 ± 0,2
4	A/H3N2/СССР/0169/69 A/H13N3/Хабаровск/906 речная чайка, птичий	71	3,7 ± 0,4*	4	0,7 ± 0,3*
5	A/H0N1) M/2/36 A/H13N3/Хабаровск, Пекин / 1696, утка, птичий	10	0,5 ± 0,2	2	0,3 ± 0,2
6	A(H3N3) крячка A/H13N6/Хабаровск/867/87, сизая чайка, птичий	2	0,1 ± 0,1	2	0,3 ± 0,2
7	A/H1N1/Прага A/H3N8, /H7N7, конский	82	4,2 ± 0,5	22	3,7 ± 0,8
	Всего обнаружено антител к зоонозным вирусам	262	13,5 ± 0,8*	31	5,2 ± 0,9*
<b>II</b>	<b>A(H1N1) A1 человека</b>				
8	A/Hsw1 Texas/1/77	37	1,9 ± 0,3*	0	–
9	A/H0N1/Ленинград/36	12	0,6 ± 0,2*	0	–
10	A/H1N1/СССР/042/77	56	2,9 ± 0,4*	8	1,3 ± 0,5*
11	A /Hsw1/New Jersey/76	65	3,3 ± 0,4	25	4,2 ± 0,8
12	A/H1N1/СССР/77	47	2,4 ± 0,3	13	2,2 ± 0,6
13	A/H0N1/Шклявер/ 48, свиной	18	0,9 ± 0,2	4	0,7 ± 0,3
14	A/H1N1/Клим/49, Шким, свиной	16	0,8 ± 0,2*	0	–
15	A/H1N1/FM/1/47, Фенист, свиной	92	4,7 ± 0,5*	4	0,7 ± 0,3*
	Всего обнаружено антител к вирусам гриппа человека H1N1(A1)	343	17,6 ± 0,9*	54	9,1 ± 1,2*
<b>III</b>	<b>A(H3N2) A3 человека</b>				
16	A/H3N2/Chalmers	100	5,1 ± 0,5	21	3,5 ± 0,8
17	A/H3N2/СССР/Пан/52	75	3,9 ± 0,4*	2	0,3 ± 0,2*
	Всего обнаружено антител к вирусам гриппа человека H3N2(A3)	175	9,0 ± 0,6*	23	3,9 ± 0,8*
<b>IV</b>	<b>В/Ленинград человека</b>				
18	В/Ленинград (Викторианская линия)	89	4,6 ± 0,5*	17	2,9 ± 0,7*
	Результаты исследований а/г (+) в Т > 1 : 256	869	44,7 ± 1,1*	125	21,0 ± 1,7*
	Всего проведено исследований 108 больных с 18 антигенами вирусов гриппа	1944		594	

\* p &lt; 0,05

### Результаты и обсуждение

Всего было проведено 2538 исследований с 18 различными антигенами вирусов гриппа человека и животных, из них 1944 исследования были проведены пациентам с диагнозом «псориаз» и 594 исследования здоровым людям (контрольная группа). Установлено, что антитела к различным антигенным серотипам вирусов гриппа в высоких титрах у пациентов с диагнозом «псориаз» были выявлены достоверно в 2 раза чаще, чем в контрольной группе:  $44,7 \pm 1,13$  % и  $21,0 \pm 0,4$  % соответственно.

Особый интерес вызвала сравнительная характеристика специфичности противогриппозных антител у пациентов, страдающих псориазом, и в контрольной группе. Серологическая структура результатов исследования иммунной прослойки у больных псориазом показала, что первое место по выявлению антител заняли вирусы гриппа A1(H1N1) человека: антитела к ним выявлялись у 17,6 % пациентов (в контрольной группе – у 9,1 %). Полученные результаты по изучению иммунной прослойки населения Хабаровского края не противоречили эпидемиологической ситуации по гриппу в стране в тот период времени, когда проводились исследования: эпидемический подъем гриппа был вызван вирусами гриппа человека серотипов A(H1N1).

Совершенно неожиданные результаты были получены при изучении иммунной прослойки больных псориазом к зоонозным (птичьим) вирусам гриппа A: у 13,5 % пациентов были выявлены антитела к зоонозным вирусам гриппа – это в 2,6 раза чаще, чем в контрольной группе (5,2 %). Однако, по данным статистической отчетности того времени, напряженной эпидемиологической ситуации, связанной с циркуляцией зоонозных вирусов

и случаев заболеваний в Хабаровском крае, не регистрировалось. В контрольной группе наблюдения лица, имеющие антитела к зоонозным вирусам, составили всего 1,59 % от общего количества исследований.

У 9,0 % пациентов с диагнозом «псориаз» в крови определялись антитела в разведении 1 : 256 к человеческим вирусам гриппа H3N2(A3), что в 2,3 раза чаще, чем в контрольной группе. Антитела к вирусам гриппа В у пациентов с диагнозом «псориаз» выявлялись у 4,6 %, в контрольной группе – у 2,9 %. Таким образом, у пациентов с диагнозом «псориаз» антитела ко всем серотипам вирусов гриппа в высоких титрах выявлялись достоверно чаще, чем в группе контроля (рисунок).

Высокие титры вирусов гриппа человека A1/H1N1/ у 17,6 % больных псориазом свидетельствовали об инфицировании вирусами гриппа и, возможно, именно они могли спровоцировать манифестацию псориазического процесса и последующую госпитализацию больных в специализированный стационар.

Что касается зоонозных (птичьих) вирусов гриппа, то по распространенности их циркуляции именно страны Азии (в том числе Китай) являются наиболее неблагоприятными территориями в эпидемиологическом плане [14]. Близость Хабаровского края к границам азиатских стран, где чаще циркулируют зоонозные вирусы гриппа, вызывая заболевания у людей, возможно, является одним из природных триггеров псориаза в крае. Именно среди этой группы больных псориазом был выявлен высокий процент серопозитивных антител к вирусам птичьего гриппа по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные свидетельствуют о циркуляции зоонозных вирусов у пациентов с псориазом в крае и соответствуют общей

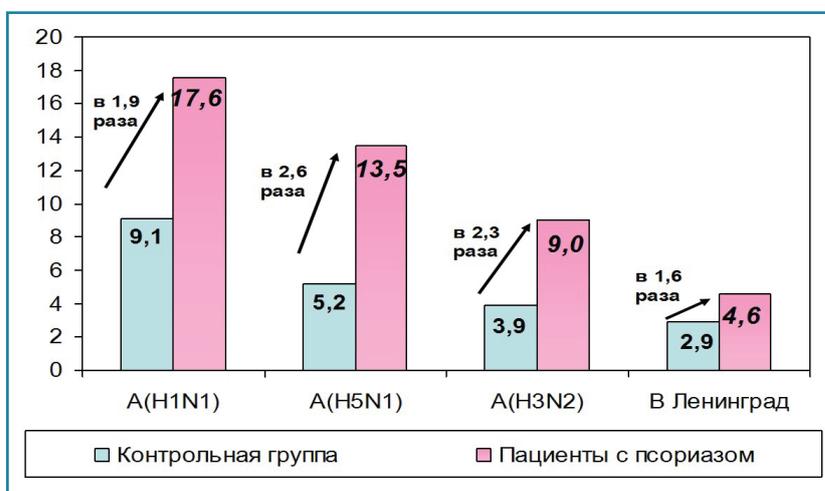


Рисунок. Частота выявления серопозитивных антител к вирусам гриппа человека и животных в процентах у пациентов с псориазом и в контрольной группе

эпидемической ситуации по птичьему гриппу в странах Юго-Восточной Азии, где в этот период времени регистрировались вспышки данной инфекции.

Следовательно, категория больных псориазом, по нашим данным, оказалась наиболее уязвимой по инфицированию всеми вирусами гриппа, в том числе зоонозными, по сравнению с группой контроля. Возможно, инфицирование этими вирусами спровоцировало обострение кожного процесса при псориазе.

По данным изучения иммунной прослойки к зоонозным вирусам гриппа установлено, что, несмотря на отсутствие официальных случаев заболевания птичьим гриппом в крае, эти вирусы всё же циркулировали в человеческой популяции. Факт высокой частоты инфицирования зоонозными вирусами гриппа больных псориазом заслуживает особого внимания и может быть оценен как один из природных триггеров псориаза на территории Хабаровского края.

#### Выводы

Антитела к вирусам гриппа человека и животных в высоких титрах среди пациентов, страдающих псориазом, встречались достоверно в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Антитела к зоонозным вирусам гриппа в высоких титрах среди пациентов с псориазом в 2,6 раза превышали частоту выявления аналогичных антител в контрольной группе.

По данным официальной статистики, случаи зоонозного гриппа на территории Хабаровского края на момент проведения исследований не регистрировались, хотя в тот период был зарегистрирован подъем заболеваемости птичьим гриппом в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, находящихся рядом с краем.

Из-за близости к странам Азии циркуляцию зоонозных вирусов на территории Хаба-

ровского края можно оценивать как один из триггерных природных факторов заболеваемости псориазом.

Больные псориазом являются группой повышенного риска по заболеваемости гриппом, что, в свою очередь, может привести к обострению основного заболевания.

Больные псориазом нуждаются в проведении обязательной профилактической вакцинации от гриппа в межэпидемический период при отсутствии противопоказаний (активный воспалительный процесс на коже).

Нежелательны туристические поездки больных псориазом в страны, где регистрируется повышенная циркуляция зоонозных штаммов вирусов гриппа.

Больным псориазом нежелательно выбирать профессии, связанные с возможностью контактов с животными (птицей) – носителями зоонозных вирусов гриппа.

Учитывая тревожные данные официальной статистики по заболеваемости населения Хабаровского края псориазом, складывается впечатление, что природный азиатский триггер, связанный с циркуляцией вирусов гриппа, особенно зоонозных, является не единственной причиной. Наверное, существуют и другие факторы: уровень радиации, загазованность воздуха, кислородное голодание, дефицит микроэлементов, стрессы и т.д.

Таким образом, процесс поиска по изучению триггеров псориаза в Хабаровском крае не закончен. Возможно, внедрение полимеразной цепной реакции (ПЦР) в практику обязательного обследования пациентов с псориазом позволит обнаружить наличие инфекционных агентов (зоонозных и других вирусов гриппа) как триггеров аутоиммунного воспалительного процесса при псориазе и оценить аналогичные данные в условиях современного периода.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Некипелова А. В., Топалов К. П. Динамика распространённости и заболеваемости псориазом за период 2010–2019 гг. в Хабаровском крае // *Здравоохранение Дал. Востока*. 2022. № 3. С. 30–35.

Nekipelova AV, Topalov KP. The dynamics of prevalence and incidence of psoriasis for the period of 2010–2019 in the Khabarovsk Krai. *Zdravookhraneniye Dal'nego Vostoka*. 2022;3:30–35. (In Russ.).

2. *Заболеваемость всего населения России в 2020–2022 годах: стат. материалы*. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021–2023. 6 ч.

The incidence of the entire population of Russia in 2020–2022: statistics data. М.: TsNIOIZ of the Ministry of Health of Russia, 2021–2023. (In Russ.).

3. *Диагностика, лечение и реабилитация псориаза: учеб. пособие для использования в образоват. учреждениях, реализующих осн. проф. образоват. программы высш. образования подгот. кадров высш. квалификации по прогр. ординатуры по специальности 31.08.32 «Дерматовенерология» и программы доп. проф. образования по указанной специальности: рекомендовано Координац. советом по обл. образования «Здравоохранение и медицинские науки» / М-во здравоохранения Хабар. края, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», каф. дерматовенерологии и косметологии: сост. А. В. Некипелова. Хабаровск: Ред.-изд. центр ИПКСЗ, 2022. 104 с.*

Diagnosis, treatment and rehabilitation of psoriasis: guidelines manual for use in education. institutions

implementing the Professional Education Programs of higher educational training by A.V. Nekipelova, Khabarovsk. Publishing Center of IPKSZ, 2022. (In Russ.).

4. Особенности заболеваемости населения псориазом в Хабаровском крае / А. В. Некипелова и др. // Тезисы научных работ XXII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов, г. Москва, 20–23 сент. 2022 г. М., 2022. С. 8–9.

Features of the incidence of the population with psoriasis in the Khabarovsk Territory. Nekipelova AV et al. Theses of scientific works of the XXII All-Russian Congress of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Moscow, 20–23 September, 2022. М., 2022. (In Russ.).

5. Пат. SU 1 740 416 A1. Штамм вируса гриппа A/H13 N6/ для получения диагностического антигена и диагностических сывороток / Деменев В. А., Ямникова С. С., Кулешова Э. М., Львов Д. К., Росляков Г. Е. № С12N 7/00; заявл. 19.07.90; опубл. 15.06.92. Бюл. № 22.

Pat. SU 1 740 416 A1. Strain of the influenza virus A/h13 N6/ for obtaining diagnostic antigen and diagnostic serums/ Demenev VA, Yamnikova SS, Kuleshova EM, Lvov DK, Roslyakov GE. No. C12N 7/00; declared 07/19/90; published. 06/15/92. Bull. No. 22. (In Russ.).

6. Ahmad L., Mostoway S., Sancho-Shimizu V. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2018. Vol. 6. P. 155. DOI 10.3389/fcell.2018.00155

7. *Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians*. URL: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Accessed March 5, 2020).

8. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology* / D. K. Lvov et al. New York: Academic Press, 2014. 452 p.

9. О вирусной этиологии псориаза / В. Ф. Корсун и др. // *Вестн. дерматологии и венерологии*. 1999. № 4. С. 9–11.

On the viral etiology of psoriasis. Korsun VF et al. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 1999;4:9–11. (In Russ.).

10. Грипп сезонный: информ. бюл. ВОЗ. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (accessed: 03.10.2023).

Seasonal Influenza. Information Newsletter. WHO. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(Seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(Seasonal)). Accessed October 3, 2023.

11. Первый прорыв нового для России генотипа 2.3.2 высоковирулентного вируса гриппа А/Н5N1 на Дальнем Востоке / Д. К. Львов и др. // *Вопр. вирусологии*. 2008. Т. 53, № 5. С. 4–8.

The first breakthrough of the new in Russia genotype of 2.3.2 of the high-winged flu virus A / H5N1 in the Far East / Lvov DK et al. *Voprosy virusologii*. 2008;53(5):4–8. (In Russ.).

12. *Клиническая онкология* / под ред. П. Г. Брюсова, П. Н. Зубарева. СПб. : СпецЛит, 2012. 455 с.

*Clinical oncology*. Edited by P. G. Bryusova, P.N. Zubareva. SPb. : SpetsLit, 2012. (In Russ.)

13. *Медицинская вирусология* / под ред. Д. К. Львова. М. : МИА, 2008. 656 с.

*Medical virology*. Edited by D.K. Lvov. М. : MIA, 2008. (In Russ.).

14. Щелканов М. Ю. Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии (2005–2009 гг.) : дис. ... д-ра биол. наук : 03.02.02 / Щелканов Михаил Юрьевич ; Науч.-исслед. ин-т вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН. М., 2010. 488 с.

Shchelkanov MYu. The evolution of the highly virulent virus of influenza A (H5N1) in the ecosystems of Northern Eurasia (2005–2009): Dissertation of Doctor of Biol. Sciences: 03.02.02 / Shchelkanov Mikhail Yuryevich; D.I. Ivanovsky Scientific and Research. Institute of Virology of RAMS. М., 2010. (In Russ.).