

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАРАЖЕНИЯ ИНДЕЕК ВИРУСОМ ГРИППА A/DUCK/ALTAI/469/14 H5N1

В. Ю. Сосипаторова¹, Д. А. Алтунин², И. А. Чвала³, Н. С. Мудрак⁴, Д. Б. Андрейчук⁵

¹Биолог, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия, e-mail: sosipatorova@arriah.ru

²Ведущий биолог, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия, e-mail: altunin@arriah.ru

³Заместитель директора, кандидат ветеринарных наук, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия, e-mail: chvala@arriah.ru

⁴Главный научный сотрудник, доктор биологических наук, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия, e-mail: mudrak@arriah.ru

⁵Заведующий лабораторией, кандидат биологических наук, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия, e-mail: andreychuk@arriah.ru

РЕЗЮМЕ

Представлены данные по экспериментальному заражению 6-недельных индеек кросса Биг 6 эпизоотическим штаммом вируса гриппа A/duck/Altai/469/14 H5N1 (клада 2.3.2.1с). Для птиц, инокулированных интраназально в дозе 5,0 Ig ЭИД₅₀/0,5 см³, описаны особенности течения инфекционного процесса суказанием инкубационного периода и среднего времени гибели. Путем гистологического и иммуногистохимического исследований фрагментов органов респираторной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной, выделительной, лимфоидной и мышечной систем подопытных особей показаны патоморфологические изменения в организме птиц на тканевом и клеточном уровне. Анализ проведен на парных препаратах парафиновых срезов тканей экспериментально зараженных и здоровых индеек. Один образец был подвержен гистологическому окрашиванию с применением красителей гематоксилин и эозин, а его дубликат – иммуногистохимическому анализу с использованием в качестве первичных антител препарата поликлональных антител против рибонуклеопротеина вируса гриппа птиц. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования фотодокументированы и представлены в работе. Поражения в виде воспалений и некрозов различной степени тяжести выявлены в препаратах трахеи, легкого, мышечного желудка, железистого желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника, поджелудочной железы, головного мозга, мозжечка, сердца, почек, печени и селезенки индеек. Иммуногистохимический анализ показал наибольшее распространение антигена вируса гриппа в эндотелии сосудов головного мозга, нейронах Пуркинье мозжечка, в ацинарных клетках поджелудочной железы и в миокардиоцитах сердца. В ходе эксперимента было установлено, что вирус A/duck/Altai/469/14 H5N1 вызывал генерализованную форму инфекции у индеек с характерными для высокопатогенного гриппа клиническими и патологоанатомическими поражениями.

Ключевые слова: грипп птиц, H5N1, индейка, экспериментальное заражение, гистология, иммуногистохимия.

ВВЕДЕНИЕ

Высокопатогенный грипп птиц (ВГП), вызванный вирусом азиатской генетической линии (A/goose/Guangdong/1/1996 H5N1), получил эпизоотическое распространение и оказался способен вызывать заболевание различных видов птиц, а также млекопитающих. Циркулируя в популяции птиц, изоляты претерпевали значительные видоизменения и антигенные перестройки, в результате чего появилось 10 основных генетических групп вируса (0–9) и множество сублиний [6, 12].

Изоляты генетической клады 2.2, близкородственные вирусам, выделенным от водоплавающих птиц на озере Qinghai, вызывали вспышки болезни среди домашних и диких птиц в России в 2005–2007 гг. В 2008 г. в Приморском крае были выделены изоляты гриппа птиц A/H5N1 клады 2.3.2. Данная генетическая подгруппа получила распространение в Китае и Вьетнаме и дала начало ряду сублиний вируса [5, 7]. В России изоляты A/H5N1 клады 2.3.2.1 вызывали вспышки высокопатогенного гриппа в популяции диких птиц в Республике Тыва в 2009–2010 гг.

В 2014 г. при вспышках острой инфекции в частных птицеводческих хозяйствах Алтайского края впервые был выявлен новый реассортант ВГП сублинии 2.3.2.1с.

В 2015 г. очаги заболевания, вызванные вирусом A/H5N1 клады 2.3.2.1с, регистрировали в Сибирском и Южном регионах России среди птиц дикой фауны [5].

В мире изоляты данной генетической подгруппы в период с 2014 г. по настоящее время получили распространение в странах Юго-Восточной Азии, Западной Африки и Ближнего Востока, отмечены спорадические вспышки ВГП A/H5N1 в Западной Европе [6, 7]. При этом в течение 2017 г. и первой половины 2018 г. в Китае, Нигерии, Камеруне, Индии, Иране, Лаосе, Мьянме, Непале, Нигерии и Вьетнаме наблюдают социркуляцию штаммов вируса A/H5N1, A/H5N2, A/H5N3, A/H5N6 и A/H5N8, а также низкопатогенных подтипов гриппа птиц [5]. Такая эпизоотическая ситуация создает риск реассортации и мутации вируса, что может повлечь значительные изменения его биологических свойств.

Для России по-прежнему существует риск повторного заноса вируса A/H5N1 на территорию страны из эндемичных очагов по Восточно-Африканскому, Центрально- и Восточно-Азиатскому пролетным путям диких птиц, что вызывает опасения среди ветеринарных служб и владельцев птицеводческих хозяйств.

Производство мяса индейки – это активно развивающаяся в нашей стране птицеводческая отрасль:

RESULTS OF EXPERIMENTAL INFECTION OF TURKEYS WITH A/DUCK/ALTAI/469/14 H5N1 STRAIN OF AVIAN INFLUENZA VIRUS

V. Yu. Sosipatorova¹, D. A. Altunin², I. A. Chvala³, N. S. Mudrak⁴, D. B. Andreychuk⁵

¹Biologist, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia, e-mail: sosipatorova@arriah.ru

²Leading Biologist, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia, e-mail: altunin@arriah.ru

³Deputy Director, Candidate of Science (Veterinary Medicine), FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia, e-mail: chvala@arriah.ru

⁴Leading Researcher, Doctor of Science (Biology), FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia, e-mail: mudrak@arriah.ru

⁵Head of the Laboratory, Candidate of Science (Biology), FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia, e-mail: andreychuk@arriah.ru

SUMMARY

The data on experimental infection of 6-week-old Big-6 cross turkeys with an epidemic A/duck/Altai/469/14 H5N1 clade 2.3.2.1c strain of avian influenza virus are presented. The characteristics of the infection process in birds inoculated intranasally at a dose of 5.0 Ig EID₅₀/0.5 cm³ are described with an indication of the incubation period and the mean time of death. The pathomorphological changes at the tissue and cellular level are shown based on histological and immunohistochemical studies of fragments of respiratory, digestive, cardiovascular, nervous, excretory, lymphoid and muscular systems of experimental birds. The testing was carried out using paired preparations of paraffin-embedded tissue sections from experimentally infected and healthy turkeys. One sample was subjected to histological staining using hematoxylin and eosin dyes, and its duplicate was subjected to immunohistochemical assay using a preparation of polyclonal antibodies as primary antibodies against the ribonucleoprotein of avian influenza virus. The results of histological and immunohistochemical studies are photodocumented and presented in the paper. Inflammatory and necrotic lesions of varying severity are detected in the preparations of the trachea, lung, muscular stomach, glandular stomach, small intestine, large intestine, pancreas, brain, cerebellum, heart, kidneys, liver and spleen of turkeys. Immunohistochemical analysis showed the greatest distribution of the influenza virus antigen in the cerebral endothelium, cerebellar Purkinje neurons, acinar cells of the pancreas and in myocardiocytes of the heart. In the course of the experiment it was established that A/duck/Altai/469/14 H5N1 caused a generalized form of infection in turkeys with clinical and pathologic lesions characteristic of highly pathogenic avian influenza.

Key words: avian influenza, H5N1, turkey, experimental infection, histology, immunohistochemistry.

в 2017 г. товарное производство мясной продукции оценивалось в 222 тыс. т в убойном весе, к 2020 г. ожидается рост указанного показателя до 485 тыс. т [1]. При этом данный вид птиц очень восприимчив к вирусу А/Н5 [4, 8, 11, 13]. Так, в конце 2016 – начале 2017 г. в Ростовской области при вспышках ВГП А/Н5Н8 было уничтожено более 500 тыс. голов индеек [5].

Научный и практический интерес представляет изучение особенностей течения ВГП у индеек, вызванного изолятом А/Н5Н1 современной генетической подгруппы 2.3.2.1c А/duck/Altai/469/14 H5N1.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вирус. В работе использовали изолят вируса гриппа птиц А/duck/Altai/469/14 H5N1, выделенный из образцов биологического материала от домашней утки, поступивших в ФГБУ «ВНИИЗЖ» из Алтайского края в 2014 г. Вирусовыделение проводили в 10-суточных эмбрионах кур, свободных от патогенной микрофлоры (СПФ-КЭ). Из биологического материала готовили 10–20%-ю суспензию на фосфатно-буферном растворе (рН 7,2–7,4) и вводили в аллантаоисную полость КЭ в объеме 0,2 см³. От эмбрионов, погибших после 24 ч инкубации и более, отбирали экстраэмбриональную

жидкость (ЭЭЖ) с целью проведения последующих исследований. Для заражения индеек использовали вирусный материал, полученный после 2-го пассажа в 10-суточных СПФ-КЭ.

Экспериментальное заражение индеек. Неиммунных к вирусу гриппа птиц 6-недельных индеек кросса Биг 6 разделили на три группы: 1 – «наблюдение патологического процесса» (10 голов), 2 – «исследование патоморфологических изменений» (17 голов), 3 – «контроль» (6 голов). Индеек содержали в изолированных боксах со свободным доступом к корму и воде. Экспериментальное заражение птиц 1-й и 2-й групп проводили интраназально в объеме 0,25 см³ в каждый носовой ход в дозе 5,0 Ig ЭИД₅₀/0,5 см³. Птицам контрольной группы вводили ЭЭЖ от СПФ-КЭ аналогичным способом. Длительность опыта составила 5 сут, на протяжении которых осуществляли ежедневный клинический осмотр птиц, проводили вскрытие павших особей.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование. В ходе эксперимента от павших, убитых с диагностической целью и незараженных вирусом гриппа птиц индеек отбирали образцы внутренних органов: трахеи, легкого, мышечного желудка, железистого желудка, тонкого кишечника, толстого кишечника,

поджелудочной железы, мозга, мозжечка, сердца, почек, печени, селезенки и скелетных мышц размером 0,5 см³. Препараты фиксировали в смеси спирт-формол по Шафферу, через 48 ч осуществляли проводку и заливку материала в парафиновые блоки. С помощью ротационного микротома Microm HM340E готовили парные срезы тканей органов индеек толщиной 5 мкм. Один из препаратов подвергали окраске гематоксилин-эозином (Г-Э), другой – иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию. Подготовку образцов срезов к ИГХ-окрашиванию осуществляли по схеме, представленной в предыдущем исследовании, с некоторыми модификациями [2].

Этапы реакции осуществляли согласно протоколу к набору Reveal Biotin-Free Polyvalent DAB (Spring Bioscience, США) для ИГХ-исследования тканей. В качестве первичных антител использовали очищенную фракцию иммуноглобулинов G (IgG) сыворотки крови кролика против rNP вируса гриппа типа А.

Результаты ИГХ-реакции оценивали в крестах:

- антиген (Ag) вируса не обнаружен;
- + выявлены единичные очаги Ag вируса;
- ++ несколько очагов скопления Ag вируса;
- +++ множественные очаги скопления Ag вируса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения патогенеза инфекции у индеек, вызванной вирусом гриппа птиц A/duck/Altai/469/14 H5N1, за птицей был установлен ежедневный клинический контроль. В экспериментальной группе 1 каждой особи был присвоен порядковый номер с целью выявления

особенностей течения болезни и последующего расчета среднего времени гибели (MDT) [8].

На протяжении эксперимента ежедневно по одной птице из контрольной группы 3 подвергали диагностическому убою, проводили патологоанатомическое вскрытие и отбирали внутренние органы для последующей сравнительной оценки.

Клинические симптомы заболевания появились у индеек через 2 сут после введения вируса. Птицы были угнетены, некоторые стояли с опущенными вниз крыльями (парез). У половины индеек были слизистые истечения из носа, одышка, диарея с выделениями бело-желтого цвета (рис. 1, I).

Через 3 сут после начала эксперимента наблюдали выраженное нарушение систем кровообращения у подопытных особей: у 8 из 10 птиц, в том числе погибших, отмечали цианоз лап и шеи (рис. 1, II).

Развитие симптомов поражения нервной системы различной степени тяжести в виде дискоординации движений, треморов, парезов, нистагма глаз наблюдали у 7 из 10 индеек через 3–4 сут после заражения.

Эксперимент закончился через 5 сут после инокуляции индеек вирусом гриппа птиц A/duck/Altai/469/14 H5N1, в результате чего погибли все подопытные особи. Инкубационный период инфекции составил 2 сут, расчетное значение MDT – 3,8 сут.

Патологоанатомическое вскрытие павших и убитых в диагностических целях птиц показало следующие изменения внутренних органов: спленомегалия, геморрагический и экссудативный диатез множества внутренних органов, миокардиодистрофия и гидроперикардит,

Рис. 1. Клиническое состояние и патологоанатомические изменения внутренних органов индеек экспериментальной группы 1

I – взъерошенность оперения, опущенные вниз крылья (парез); II – цианоз лап; III – гидроперикардит; IV – кровоизлияния в поджелудочной железе.



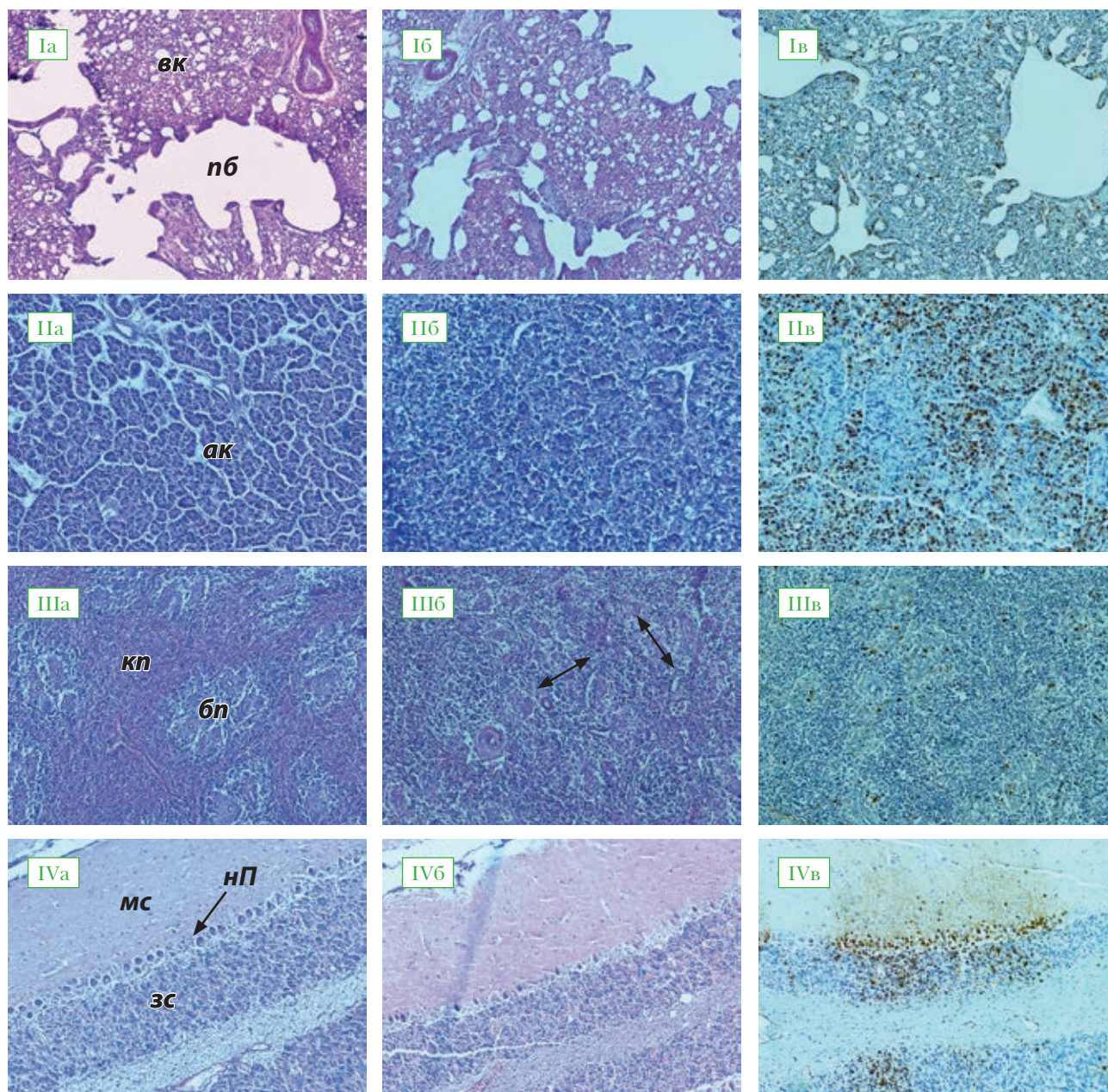


Рис. 2. Микрофотографии препаратов тканей индеек (3 сут эксперимента, увеличение $\times 100$)

I – легкие: пб – парабронх; вк – воздухоносные капилляры;
II – поджелудочная железа: ак – ацинарные клетки;
III – селезенка: бп – белая пульпа; кп – красная пульпа;
 † – область некроза;
IV – мозжечок: мс – молекулярный слой; зс – зернистый слой; нп – нейроны Пуркинью;
 а – контрольная группа, окраска Г-Э;
 б – опытная группа, окраска Г-Э;
 в – ИГХ-окрашивание ДАБ-гемотоксином.

кровенаполненность легких, нефрит, крупноочаговые кровоизлияния в поджелудочной железе, катаральное воспаление желудка и кишечника (рис. 1, III–IV).

Результаты предыдущих исследований об экспериментальном заражении некоторых видов птиц отряда курообразные изолятами гриппа птиц А/Н5N1, выде-

ленными на территориях Евразии и Африки в 2007–2012 гг., показали, что во всех случаях заболевание протекало стремительно с высокой летальностью для кур, индеек и перепелов (МДТ – от 2 до 6 сут) [3, 4, 8–13]. Клиническая картина и тяжелые поражения внутренних органов сопоставимы с результатами данного исследования, однако цианоз неоперенной части кожи в опубликованных работах отмечен не был.

В опытной группе 2 осуществляли отбор образцов внутренних органов от заболевших и погибших птиц – тканей респираторной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной, выделительной, лимфоидной и мышечной систем – начиная с первых суток после заражения. Для анализа патоморфологических изменений использовали не менее двух особей.

Гистологический анализ тканей индеек опытной группы 2 показал изменения во всех системах органов птиц, в наибольшей степени в кровеносной, нервной и пищеварительной. Поражения тканей представлены

Таблица
Результаты ИГХ-исследований тканей индеек, зараженных вирусом гриппа птиц A/duck/Altai/469/14 H5N1

Вид ткани	Локализация Аг вируса гриппа птиц	Концентрация Аг вируса гриппа птиц (ИГХ)
Респираторный тракт		
Трахея	Очаги геморрагий подслизистого слоя	+
Легкие	Стенки парабронхов и воздухоносных капилляров (рис. 2, Iв)	++
Пищеварительная система		
Железистый желудок	Эпителий кишечных желез	+
Поджелудочная железа	Ацинарные клетки (рис. 2, IIв)	+++
Тонкий кишечник	Эпителий ворсинок, просвет либеркюновых желез	++
Печень	Гепатоциты, эндотелий сосудов	+
Выделительная система		
Почки	Эпителий дистальных канальцев	+
Сердечно-сосудистая система		
Сердце	Кардиомиоциты	++
Лимфоидные органы		
Селезенка	Эндотелий лимфатических сосудов (рис. 2, IIIв)	++
Нервная система		
Мозжечок	Клетки Пуркинье (рис. 2, IVв)	+++
Мозг	Эндотелий сосудов	++
Скелетные мышцы	Распространение Аг не отмечено	–

некрозами различной степени тяжести и воспалениями.

Респираторный тракт. В трахеях выявляли очаговые геморрагии за счет инфильтрация эритроцитов в слизистую и подслизистую оболочки. В легких отмечали умеренный ателектаз воздухоносных капилляров (рис. 2, Iб).

Пищеварительная система. В железистом желудке просвет подслизистых кишечных желез сужен, в междольковом пространстве наблюдали очаги пролиферации лимфоцитов. В основании ворсинок тонкого кишечника выявляли очаги воспалительно-клеточной инфильтрации, в апикальной части – вакуолизацию эпителиальных клеток. В препарате поджелудочной железы регистрировали обширные области коагуляционного некроза эпителия ацинарных клеток (рис. 2, IIб).

Выделительная система. В почках наблюдали дилатацию почечных канальцев, некроз почечных телец с выходом наружу эритроцитов.

Сердечно-сосудистая система. В сердце отмечали дистрофию миокарда, обширные области некроза кардиомиоцитов, лимфоцитарно-плазмоцитарный инфильтрат.

Лимфоидные органы. Области белой и красной пульпы селезенки почти неразличимы ввиду множественных очагов некробиоза клеток лимфоидного ряда (рис. 2, IIIб).

Нервная система. В ткани головного мозга регистрировали вакуолизацию нейропиля, периваскуляр-

ный отек. В мозжечке отмечали некроз нейронов Пуркинье, встречали области геморрагий в молекулярном и зернистом слоях (рис. 2, IVб).

Выявленные поражения четко коррелировали с распространением Аг вируса гриппа птиц в образцах. В таблице представлены данные о локализации и концентрации Аг вируса гриппа птиц в исследуемых тканях индеек.

Наибольшее распространение Аг вируса гриппа птиц представлено в эндотелии сосудов головного мозга, нейронах Пуркинье мозжечка, в ацинарных клетках поджелудочной железы и в миокардиоцитах сердца.

Выявленные в исследовании патоморфологические изменения сопоставимы с результатами работ предыдущих лет по экспериментальным заражениям птиц отряда курообразные (*Galliformes*).

В 2015 г. при интраназальном введении вирусной суспензии изолята A/duck/Altai/469/14 H5N1 8-недельным цыплятам наблюдали схожую картину поражения тканей с локализацией Аг гриппа птиц в мозжечке, тонком кишечнике и трахее [2].

Экспериментальные данные И. В. Бахчина и соавт. (2014) по заражению 8-недельных цыплят вирусом A/grebe/Tuva/433/10 H5N1 (клада 2.3.2.1) показали размножение патогена преимущественно в тканях легких и в кишечнике кур [3].

В работе К. Bertran и соавт. (2013) при инокуляции 8-недельных перепелов вирусом A/grebe/Basque Country/06.03249/2006 H5N1 высокую концентрацию

Аг и соответствующие изменения регистрировали в тканях нервной, пищеварительной и сердечно-сосудистой систем [9].

Таким образом, высокая вирулентность вируса гриппа А/Н5N1 для курообразных остается важным биологическим свойством вируса на протяжении ряда лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные позволили сделать заключение, что вирус A/duck/Altai/469/14 H5N1 вызывает острую генерализованную форму инфекции у индеек с характерными для высокопатогенного гриппа клиническими и патологоанатомическими поражениями.

Иммуногистохимическое исследование показало накопление патогена в эндотелии сосудов, в клетках висцеральных органов, а также в ткани мозжечка и полушарий головного мозга. Распространение антигена вируса в наибольшей концентрации наблюдали в очагах некроза и воспаления пораженных тканей нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем.

Результаты представленного научного исследования по заражению индеек вирусом A/duck/Altai/469/14 H5N1 азиатской группы дополняют существующие литературные данные по изучению патобиологии природных изолятов гриппа птиц и показывают стабильно высокую патогенность клады 2.3.2.1с для данного вида птиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ганенко И., Белая А. Производство индейки по итогам 2017 года сократится на 2% // Агроинвестор. Рынки. Новости. – 2017. – URL: <http://www.agroinvestor.ru/markets/news/28938-proizvodstvo-indeyki-po-itogam-2017-goda-sokratitsy/>.
2. Изучение особенностей патологического процесса у кур, вызванного изолятом вируса гриппа птиц A/duck/Altai/469/14 H5N1 / В. Ю. Сосипаторова, Д. А. Алтунин, М. А. Циванюк, И. А. Чвала // Ветеринария сегодня. – 2016. – № 1 (16). – С. 51–54.
3. Патоморфологические изменения у кур при экспериментальном заражении вирусом гриппа птиц А/Н5N1 / И. В. Бахчин, И. А. Чвала, М. А. Волкова [и др.] // Вестник ветеринарии. – 2014. – № 1 (68). – С. 47–51.
4. Показатели летальности при экспериментальной и естественной инфекции, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа H5N1 / А. В. Зайковская, С. А. Леонов, Ю. Г. Юшков [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), ч. 1. – С. 224–227.
5. Animal Health in the Word. Avian Influenza Portal / OIE. – URL: <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/>.
6. Enhanced virulence of clade 2.3.2.1 highly pathogenic avian influenza A H5N1 viruses in ferrets / M. B. Pearce, C. Pappasa, K. M. Gustin [et al.] // *Virology*. – 2017. – Vol. 502. – P. 114–122; doi: 10.1016/j.virol.2016.12.024.
7. Highly pathogenic avian influenza H5N1 clade 2.3.2.1 and clade 2.3.4 viruses do not induce a clade-specific phenotype in mallard ducks / M. Ducatez, S. Sonnberg, J. C. Crumpton [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2017. – Vol. 98, No. 6. – P. 1232–1244; doi: 10.1099/jgv.0.000806.
8. Infection dynamics of highly pathogenic avian influenza and virulent avian paramyxovirus type 1 viruses in chickens, turkeys and ducks / E. W. Aldous, J. M. Seekings, A. McNally [et al.] // *Avian Pathol.* – 2010. – Vol. 39, No. 4. – P. 265–273; doi: 10.1080/03079457.2010.492825.
9. Pathobiology and transmission of highly and low pathogenic avian influenza viruses in European quail (*Coturnix c. coturnix*) / K. Bertran, R. Dolz, N. Busquets [et al.] // *Vet. Res.* – 2013. – Vol. 44 (1):23; doi: 10.1186/1297-9716-44-23.
10. Pathogenicity and transmission of H5N1 avian influenza viruses in different birds / R. Yuan, J. Cui, S. Zhang [et al.] // *Vet.*

Microbiol. – 2014. – Vol. 168, No. 1. – P. 50–59; doi: 10.1016/j.vetmic.2013.10.013.

11. Pathological findings of highly pathogenic avian influenza virus A/Duck/Vietnam/12/2005 (H5N1) in Turkeys / M. J. Mehrabanpour, H. Dadras, A. Khodakaram-Tafti [et al.] // *Intern. J. Poultry Sci.* – 2007. – Vol. 6, No. 9. – P. 679–683; doi: 10.3923/ijps.2007.679.683.

12. Phylogenetic and pathogenic analyses of three H5N1 avian influenza viruses (clade 2.3.2.1) isolated from wild birds in Northeast China / Z. Fan, Y. Ci, L. Liu [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 138–145; doi: 10.1016/j.meegid.2014.11.020.

13. Protective efficacy of H5 inactivated vaccines in meat turkey poult after challenge with Egyptian variant highly pathogenic avian influenza H5N1 virus / W. H. Kilany, E. M. Abdelwhab, A. S. Arafa [et al.] // *Vet. Microbiol.* – 2011. – Vol. 150, No. 1–2. – P. 28–34; doi: 10.1016/j.vetmic.2010.12.016.

REFERENCES

1. Ganenko I., Belaya A. Turkey production will decrease by 2% in 2017. *Agroinvestor. Markets. News.* URL: <http://www.agroinvestor.ru/markets/news/28938-proizvodstvo-indeyki-po-itogam-2017-goda-sokratitsy/> (in Russian).
2. Study of pathological process induced by A/duck/Altai/469/14 H5N1 isolate of the avian influenza virus. V. Yu. Sosipatorova, D. A. Altunin, M. A. Tzivanjuk, I. A. Chvala. *Veterinary Science Today*. 2016; 1 (16): 51–54 (in Russian).
3. Pathomorphological changes in chicken experimentally infected with A/H5N1 avian influenza virus. I. V. Bakhchin, I. A. Chvala, M. A. Volkova [et al.]. *Vestnik veterinarii*. 2014; 1 (68): 47–51 (in Russian).
4. Lethality parameters during experimental and natural infection induced by highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. A. V. Zaikovskaya, S. A. Leonov, Yu. G. Yushkov [et al.]. *Bulleten' VSNC SO RAMN*. 2012; 5 (87): 224–227 (in Russian).
5. Animal Health in the Word. Avian Influenza Portal. OIE. URL: <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/update-on-avian-influenza/>.
6. Enhanced virulence of clade 2.3.2.1 highly pathogenic avian influenza A H5N1 viruses in ferrets. M. B. Pearce, C. Pappasa, K. M. Gustin [et al.]. *Virology*. 2017; 502: 114–122; doi: 10.1016/j.virol.2016.12.024.
7. Highly pathogenic avian influenza H5N1 clade 2.3.2.1 and clade 2.3.4 viruses do not induce a clade-specific phenotype in mallard ducks. M. Ducatez, S. Sonnberg, J. C. Crumpton [et al.]. *J. Gen. Virol.* 2017; 98: 1232–1244; doi: 10.1099/jgv.0.000806.
8. Infection dynamics of highly pathogenic avian influenza and virulent avian paramyxovirus type 1 viruses in chickens, turkeys and ducks. E. W. Aldous, J. M. Seekings, A. McNally [et al.]. *Avian Pathol.* 2010; 39 (4): P. 265–273; doi: 10.1080/03079457.2010.492825.
9. Pathobiology and transmission of highly and low pathogenic avian influenza viruses in European quail (*Coturnix c. coturnix*). K. Bertran, R. Dolz, N. Busquets [et al.]. *Vet. Res.* 2013; 44 (1): 23; doi: 10.1186/1297-9716-44-23.
10. Pathogenicity and transmission of H5N1 avian influenza viruses in different birds. R. Yuan, J. Cui, S. Zhang [et al.]. *Vet. Microbiol.* 2014; 168 (1): 50–59; doi: 10.1016/j.vetmic.2013.10.013.
11. Pathological findings of highly pathogenic avian influenza virus A/Duck/Vietnam/12/2005 (H5N1) in Turkeys. M. J. Mehrabanpour, H. Dadras, A. Khodakaram-Tafti [et al.]. *Intern. J. Poultry Sci.* 2007; 6 (9): 679–683; doi: 10.3923/ijps.2007.679.683.
12. Phylogenetic and pathogenic analyses of three H5N1 avian influenza viruses (clade 2.3.2.1) isolated from wild birds in Northeast China. Z. Fan, Y. Ci, L. Liu [et al.]. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 29: 138–145; doi: 10.1016/j.meegid.2014.11.020.
13. Protective efficacy of H5 inactivated vaccines in meat turkey poult after challenge with Egyptian variant highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. W. H. Kilany, E. M. Abdelwhab, A. S. Arafa [et al.]. *Vet. Microbiol.* 2010; 150 (1–2): 28–34; doi: 10.1016/j.vetmic.2010.12.016.

Поступила 25.07.18
Принята в печать 16.08.18