

Тойм, лекц

Томуугийн цар тахал: бодит аюул, тэмцэх арга зам*

Д.Анхлан

ХБНГУ-ын Мюнстэр хот дахь дахь

Вестфалийн Вильхельмийн их сургууль, молекул вирус судлалын хүрээлэн
(Лекц)

Шинээр тархаж байгаа болон дахин сэргэж байгаа хүн, амьтны вирусийн гаралтай халдварт өвчний гаралт сүүлийн жилүүдэд улам өсөн нэмэгдэж байна. Шувууны томуугийн эмгэгтөрөх өндөр идэвхтэй А вирусийн (H5N1, H7N7 дэд хэв шинжүүд) халдвар, 2009 оны “гахайн томуу” гэж нэрлэгдэн шинээр дэгдсэн H1N1 вирусийн цартахлын өнөөгийн тархалтын байдал хүн төрөлхтөний эрүүл мэндэд учирч байгаа бодит аюул юм. Иймд дэлхийн улс орнууд энэ халдвартай үр дүнтэй тэмцэх, ялангуяа урьдчилан сэргийлэх тарилгад ихээхэн ач холбогдол өгч байна. Энэ зорилгод урвуу генетикийн арга технологийг одоо голлон хэрэглэх болов. Урвуу генетикийн арга нь томуугийн рекомбинант вирус түүнчлэн бусад сөрөг утаслаг РНХ-т вирусийн генийг хДНХ (сDNA)-ийн клоноос эсэд дамжуулах үндсийг тавьсан. Рекомбинант вирусийн биологын төрхийг нарийвчлан судлах, вирусийн өвчлөлөөс хүн, амьтныг хамгаалах өндөр идэвхтэй вакцинуудыг нэн шуурхай бүтээх илүү боломжыг энэхүү технологи олгож буй. Мөн энд XXI зууны томуугийн анхны цартахлын онцлог, одоогийн цартахлын цаашдын хандлага, эрт оношлож, эмчлэх, урьдчилан сэргийлэх талаархи зарим судалгааны үр дүнгээр товч мэдээлэл өгөхийг зорилоо.

Бид халдварт өвчний асуудлаа эцэслэн шийдчихлээ гэж АНУ-ийн халдварт өвчин судлалын төвийн (CDC) тухайн үеийн нэгэн захирал (William H. Stewart US Surgeon General, 1965 он) [1] бүр өнгөрсөн зууны 60-аад онд тунхаглаж байсан боловч харамсалтай нь энэ дэврүүн сайхан мөрөөдөл биелсэнгүй. Харин энэ хугацаанд дэлхий дахиныг хамарсан олон шинэ халдварт өвчний үүсгэгчийг таниж олоод байгаа буюу зарим устсан гэж үзэж байсан халдварт өвчин дахин сэргэж байна. Үүнд Марбург болон Эбола гэж уг өвчин анх танигдсан газрын нэрээр нэршигдэх болсон вирусийн гаралтай цусархаг чичрэг, 1981 оноос хүний дархлалын олдмол хомсдолын хам шинж (ДОХ)-ийн цартахал, баруун Нилийн болон Хэндра (Hendra virus), Нипа (Nipah virus) вирусүүдээр үүсгэгдсэн тархины үрэвсэл, SARS буюу корона вирусийн цочмог халдвар зэргийг дурдахад хангалттай.

2009 оны “гахайн томуу” гэж нэрлэгдэн шинээр

дэгдсэн H1N1 вирусийн цартахлын өнөөгийн тархалтын байдал (дэлхийн 214 оронд бүртгэгдсэн байгаа) (2) хүн төрөлхтөний эрүүл мэндэд учирч байгаа бодит аюул юм. Хэзээ, хаана томуугийн шинэ цартахал дэгдэхийг урьдчилан таах боломжгүй учраас хүн төрөлхтөн томуугийн болзошгүй цартахлын үргэлжийн аюулын дор амьдарч байна гэж ч үзэж болох юм. Тухайлбал, зүүн Азийн орнууд дахь тэжээвэр шувуу, хүмүүсийн дундах томуугийн эмгэгтөрөх өндөр идэвхтэй А вирусийн (H5, H7 дэд хэвшинжүүд) голомтлон дэгдэлт үүсгэж байгаатай холбогдсон түгшүүр улам л өсөн нэмэгдэж байна.

Томуу өвчин томуугийн А, В, С хэвшинжийн вирусүүдээр сэдээгдэнэ. Эдгээр хэвшинжүүд нь тэдгээр вирусийн ийлдэс болон удам зүйн ялгаагаар ангилагдана. Үүнээс А вирус нь хүний эмгэгт онцгой ач холбогдолтой. Томуугийн А вирус гадаргуудаа хемагглютинин (HA), нейраминидаз (NA) гэсэн 2 уурагтай. Одоогоор HA-ний 1-ээс 16 хүртэл болон NA-ын 1-ээс - 9 хүртэл гэсэн гадаргуугын уургийн дэд хэвшинжүүд мэдэгдэж байна. Эдгээр бүх дэд хэвшинж бүгд усны шувуудаас илэрсэн бол зөвхөн HA-ний 1-ээс - 3, NA-ын 1 - 2 гэсэн дэд хэвшинжийг хүнээс олж тогтоосон (3, 4).

Томуугийн А вирус 100 нм орчим (1 нанометр (нм) = 10⁻⁹ м буюу 1 метрийг сая хуваасны нэгтэй тэнцэх нэгж) хөндлөн огтлол бүхий бөмбөлөг хэлбэртэй, гадуураа липидэн бүрхүүлтэй. Томуугийн А, В вирусийн геном нь нэг утаст, сөрөг утгат РНХ-ийн 8 тусгаар генийн сэгмэнтээс (үүнд: PB2 ген (сэгмэнт-1), PB1 ген (сэгмэнт-2), PA ген (сэгмэнт-3), HA ген (сэгмэнт-4), NP ген (сэгмэнт-5), NA ген (сэгмэнт-6), M ген (сэгмэнт-7), NS ген (сэгмэнт-8) тогтдог. Томуугийн С - вирусийнх 7 байдаг. Эдгээр найман ген нийтдээ 11 уургийн нийлэгшлийг хариуцана. Томуугийн А вирус генетикийн хувьсамтгай чанараа аль нэг генийн цэгчилсэн мутацаар эсвэл ижил хэв шинжийн олон омгийн дунд РНХ-ийн 8 сегментийн шинээр хослох (reassortant шинж) зарчимаар олсон байна (3, 4).

Томуу зоонозын халдварт өвчин бөгөөд томуугийн А вирусээр үүсгэгдсэн зарим тохиолдол дэлхий нийтийг хамарсан цартахал (пандеми) болж

* 2010 оны 5-р сарын 10-нд их Британий нийслэл Лондон хотноо болсон “Монгол орны хөгжилд” сэдэвт гадаадад ажиллаж байгаа Монголчуудын чуулга уулзалтын Анагаах ухааны салбар хуралдаанд тавьсан илтгэлд тулгуурлан бэлтгэв.

тархах аюултай. Тархах зам нь: 1. шууд (ханиах, найтаах), 2. агаар дуслын замаар 3. бохир гараар (гар барих г.м) нөхцөлдөн дамжина.

- Томуугийн цартахлын үүсгэгч А вирусийн гарал, хувьсал

- Реассортмент гэж юу вэ?

Нэг эс, эсвэл нэг тусгаар организм томуугийн ижил хэвшинжийн 2 өөр вирусээр (Жишээ нь: томуугийн А вирусүүдийн НА-ний 16 дэд хэвшинжийн дотор г.м) давхар халдварлахад РНХ - ийн 16 сэгмэнтүүд шинээр холилдон солигдоно (Реассортант). Ингэснээр томуугийн А вирус 2^8 харин томуугийн С вирус 2^7 буюу А вирус $(256 - 2) = 254$ удамшлын хувилбар үүсэх бололцоотой болно (5).

Томуугийн цартахлыг өдөөгч реассортант омгуудийн биологийн гарал үүсэл юу байж болох бэ?

Цартахлын вирус үүсэхэд гахай онцгой үүрэгтэй байж магадгүй. Учир нь шувууны болон хүний томуугийн А вирусүүд зүйлийн саадаас хамааралгүй зөвхөн гахайны уушигны эсэд үржиж (репликац хийж) чадна. Иймд шувууны томуугийн вирус хүнд дамжихад гахай завсрын “холих сав” (mixing vessel) болох магадлал өндөр (5, 6). Гэхдээ шувууны вирусийн халдвар тун орон тохиолдолд хүнд шууд халдах боломжийг үгүйсгэж болохгүй.

Яагаад гахай заавал завсрын эзэн болж болох бэ?

Үүнд гахайн уушигны эсний бүтэц нэг талаас хариу өгнө. Энд хүнийх [алфа- (2,6)] мөн шувууных гэгдэх алфа-(2,3) холбоо агуулсан сиалын хүчлийн үлдэгдэл бүхий томуугийн вирусийн өвөрмөц рецепторийн аль алиныг агуулсан байдаг (7, 8). Зарим үндэслэлийг нэрлэвэл: Кида et al. нарын судлаачид хүн шувууны томуугаар хялбар өвдөхгүй бол гахай шувууны томуунд илүү мэдрэг байна гэдгийг судалгаагаар харуулсан (9). Нөгөө талаас „шувууны төст“ гахайн томуугийн А вирусүүд хүнээс зарим үед ялгагдсан (10) зэргийг харгалзан үзэх хэрэгтэй.

Цар тахлын голомт хаана байж болох вэ?

Томуугийн ихэнх цар тахалууд хятадын нутагт эхлэн үүссэн учраас цартахлын вирусийн гарааны цэг (epicenter) болдог гэж тархвар судлаачид үздэг (4). Тэгээд ч зүүн өмнөд Азийн зарим орнуудад тэжээмэл гахай, шувууг хамтдад нь нэг байранд (backyard) гэрийн нөхцөлд хүнтэй ойр байлгадаг уламжлалт аж ахуй эрхэлдэг нь томуугийн вирусийн холимог халдвар шинээр үүсэн гарах, улмаар энэ шинэ ре-ассортментаас зарим нь шигдэн шалгарч эдгээр зүйлийн хооронд дамжих замыг нөхцөлдүүлж байж болох юм (6).

Анх 2009 оны 4 дугаар сард гахайн томуу гэж олон нийтийн мэдээлэлийн хэрэгсэлээр түгээх болсон томуугийн шинэ H1N1 вирусийг Мексикт

илрүүлсэн билээ (11). Томуугийн цартахлын энэ шинэ үүсгэгч хэдийгээр гахайн томуугийн вирусээс гаралтай нь тогтоогдсон боловч мэдэгдэх болтол гахайнаас илрүүлээгүй тул гахайн томуу өдөөгч гэж шууд утгаар ойлгох нь буруу. Харин шувууны томуугаар өвдсөн хүн гэсэн ойлголт бол зөв зүйтэй тодорхойлолт юм. Энд байгальд шувуунаас анх ялгасан шувууны томуугийн вирус хүнд өвчин үүсгэж байгаа тохиолдол гэсэн утгыг илэрхийлэх болно. Аз болоход шувууны томуугийн вирус өдгөө хүн амын дунд цартахлын хэмжээ далайцтай халдвар үүсгээгүй байна. 1997 онд Хонконгт шувууны томуугийн H5N1 вирусийн халдвар 18 хүнд анх удаа илэрч, 6 хүн нь эндсэн (11). Тэр үер тус хотын амьд шувууны зах дээрхи бүх шувууг яаралтай нядалсан нь цаашдын халдвараас сэргийлсэн арга хэмжээ болсон. Гэвч одоог хүртэл үе үе томуугийн H5N1 вирусийн халдвар гарсаар байна. Ялангуяа зүүн өмнөд Азийн орнуудад голомтлон дэгдэж байгаа юм.

Хойд Америкийн орнууд дахь гахайнд 1990 оны эцсээр нутагшин тархаж байсан 3 өөр төрлийн реассортмент томуугийн H1N1 вирусээс гаралтай энэ вирус хүнд халдварлан хэдхэн долоо хоногийн дотор дэлхийн бүх тивийг хамарсан цартахлыг үүсгэсэн (11). Энэхүү цартахлын шинэ H1N1 вирус маш түргэн тархаж байгаа нь нэг онцлог юм. Зөвхөн ХБНГУ-ийн жишээн дээр үзэхэд (2010-04-30 өдрийн мэдээгээр) 226137 лабораторийн шинжилгээгээр батлагдсан халдвараас 253 нас баралт бүртгэгджээ (12). ДЭХБ-ын мэдээгээр энэ цар тахлын томуугийн улмаас 18156 хүн нас барсан (лабораторийн шинжилгээгээр батлагдсан тохиолдол) байгаа зэрэг нь яавч хөнгөн хэлбэрийн гэж үзэж болохгүй (2). Ихэвчлэн хүндрэх эрсдэл өндөр хүмүүст (чихрийн шижин өвчтөнүүд, жирэмсэн эмэгтэйчүүд, эмгэг хэлбэрийн таргалалттай хүмүүс болон бие султай г.м) вирусийн гаралтай уушигны хүнд явцтай үрэвсэл үүсгэн улмаар үхэлд хүргэж болно. Анхаарал татаж буй өөр нэг хандлага бол өвчлөгсөдийн насны бүтэцийн онцлог байдал. Ердийн гэдэг томуугийн улирлын дэгдэлтийн үед нас барагсадын 90% орчим нь 65 -аас дээшхи ахимаг насныхан байдаг бол гахайн томуугийн цартахлын үед өвөрмөц онцлогтой дүр зураг гарч байна. Германд гэхэд дээр дурдсан 253 нас баралтын 202 нь 60 хүрээгүй насныхан байгаа буюу нийт эндэгсэдийн 80%-ийг эзэлж байна (12). Монголд ч гэсэн төстэй хандлага гахайн томуугаар өвчлөгсөдийн насны ангилалд байгааг ХӨСҮТ дэхь Томуугийн үндэсний төвийн судалгаанд ажиглагдсаныг тэмдэглэх ёстой. Үүнд: 15 - 29 насны өсвөр үеийнхэн, залуучууд нийт хэвтэн эмчлүүлэгсэдийн 43,5% байхад 65-аас

дээш ахимаг настнууд дөнгөж 0,5%-ийг эзэлж байна (13). Зарим эмч, судлаачид энэ цартахлыг хөнгөн явцтай гэсэн ташаа ойлголт төрүүлж байгаа боловч ийм тохиолдол ч гэсэн олон сая хүний амь нас эрсдэх магадлалтай байдаг.

Өмнөх цартахлуудын түүхээс харахад өнгөрсөн XX зуунд томуугийн 3 - 4 цартахал гарсан. Испанийн томуу гэж түүхэнд алдаршсан анхны аймшигт цартахал томуугийн H1N1 вирүсээр үүсгэгдэн 1918-19 оны хооронд Европ, Ази болон Хойд Америкийг хамран нийтдээ 50 сая орчим хүн амь насаа алджээ. Ихэвчлэн 13-аас 35 хүртэл насны эрүүл, залуу хүмүүс өртсөн байна (11). Үүсгэгчийн гарал үүслийн талаар эцэслэн шийдсэн судалгааны ажил одоо болтол хомс байна. Бид удамшил хувьслын өвөрмөц төрхийг тогтоох харьцангуй синоним кодоны хэрэглээ (RSCU), кодоны эффе́ктив хэмжээ (ENC), болон филогенийн гарал тогтоох аргуудаар 1918 оны цартахлын омгийн геномыг харьцуулан судалсан. Эдгээр судалгааны үр дүн нь энэхүү “гахайн вирүстэй төстэй” H1N1 вирүс олон жилийн өмнө шувууны томуугийн бусад вирүсийн бүлгээс удамшлын шинж төрхөөрөө ялгаран салж хүн амын дунд удамшлын реассортант бус хэлбэрээр халдварлан тархах боломжтой болсон гэдгийг тууштай нотлож байна (14). Дараа нь Азийн томуу гэж нэрлэгддэг 1957 оны цартахал хүний томуугийн H2N2 вирүсээр үүсгэгдсэн бол хүний томуугийн H3N2 вирүс 1968 оны цартахлын үүсгэгч байсан. Энэхүү 1968 оны цартахлыг Хонконгын томуу гэж анх дэгдсэн газрын нэрээр нэрлэх болсон билээ. Сонирхолтой нь Хонконгын томуугийн үеээс хойш хүн амын дунд H2N2 вирүс дахин илрээгүй байна (4, 11). Харин тун саяхан 21 зууны анхны цартахал гахайн томуугийн вирүсээс үүсэлтэй гурван өөр реассортант H1N1 вирүсээр үүсгэгдсэн. Энэ вирүсний 5 ген гахайны вирүсийнх бол PB2 болон PA генүүд шувууны вирүсээс гаралтай, PB1 ген хүн амын дунд идэвхтэй эргэлдэж буй H3N2 омгоос үүдэлтэй болохийг тогтоосон (11). Харин 1957, 1968 онуудын цартахлын үүсгэгч H2N2, H3N2 вирүсүүд шувууны томуугийн вирүсийн ген агуулсан реассортант байсан. Үүнд: 1957 оны H2N2 вирүсийн 3 ген (HA, NA, PB1), 1968-оны H3N2 вирүсийн 2 ген (HA, PB1) нь шувууны томуугийн вирүсээс үүсэлтэйг Германы судлаач Шолтиссэк, АНУ-ын судлаач Каваока нар анх судалж байгальд тохиолддог реассортант хэлбэр болохыг баталжээ. Хүний томуугийн H2N2 вирүс 1968 оноос хойш илрэхээ болисон бол 1977 онд H1N1 вирүс 27 жилийн дараа гэнэт илрэн гарч дахин тархсан байна. “Оросийн томуу” гэж тэмдэглэгдсэн энэхүү цартахлын үеэр хүүхэд, 1957 оноос хойш төрсөн залуучууд голчлон өвдсөн бөгөөд H1N1 вирүсээр өдөөгдсөн (4). Эволюцийн өөрчлөлт харьцангуй бага энэ вирүс хаана оршин хадаглагдаж байсан бэ гэсэн асуулт зүй ёсоор гарч ирсэн. Үүний дараахан

1979/80 онуудад Монголд тэмээний ханиад гэж бүртгэгдсэн томуугийн дэгдэлт гарсан байна. Тэмээ бол томуугийн вирүсийн байгаль дахь эзэн биш юм. Оросын судлаач Ямникова, болон Монголын судлаач Бэх-Очир г.м эрдэмтэд тэмээний эдгээр омгууд 1978 онд Ленинград (тэр үеийн) хэт нил туяагаар идэвхгүйжүүлж бэлтгээд ЗХУ, БНМАУ-ийн (тэр үеийн) хүн амын дунд урьдчилан сэргийлэлтэнд хэрэглэж байсан реассортант вакцинээс үүдэлтэйг тогтоосон (15). Мөн энэ үеэр вакцин тариулсан хүүхдүүдийн дунд Улаанбаатар хотод хөнгөн явцтай томуугийн дэгдэлт ажиглагдсан байна (16). Судалгаагаар эмгэг төрөлт ихтэй эх омгоос реассортантын замаар эмгэг төрүүлэх чадваргүй реассортант омог гарах эсвэл хоруу чанар багатай омгоос хулганад хоруу чанар өндөртэй реассортант вирүс гаргаж болохыг өмнө нь судлаачид нээж өгсөн (17, 18). Иймд томуугийн вирүсийн генийн ямар зохилдолгоо нь ямар зүйлийн амьтанд эмгэг төрүүлэх реассортант үүсгэж болохыг урьдчилан тааж болохгүй билээ.

Томуугийн H1N1 вирүсүүдийг Монголд зөвхөн тэмээнээс төдийгүй хүнээс ялгаж чадсан (16). Бид (1995) молекул эпидемиологийн судалгаагаар дээр дурдсан реассортант томуугийн вирүсийн залгамж вирүсүүд 1991 он хүртэл илэрч байсан бөгөөд жилд дундажаар зөвхөн 1 - 2 аминхүчлийн солигдолтой байсаныг анх олж илрүүлсэн. Мөн 1991 оны өөр нэг омог вакцины омог биш бөгөөд зүүн өмнөд Азид тархаж байсан 1986 оны омогтой ойр төрөл болох нь тогтоогдсон болно. Монголд ягасан эдгээр омгуудад хувьсалын зогсонги явц эрс давамгайлсан нь сонирхолтой юм. Бидний ажиглалт дүгнэлт бол байгаль дахь томуугийн вирүсийн хувьсалын зэрэглэл нь тухайн вирүс орчиж буй газарт амьдарч байгаа хүн амын нягтрал, хүмүүсийн насны бүтэцээс хамаарч болохыг илэрхийлсэн явдал юм. Иймд тэр үеийн Монгол орны алслагдсан бөглүү нутагт олон жилийн дараа бараг өөрчлөлтгүй буюу хувьсалын зогсонги явц давамгайлсан томуугийн вирүс эргэн тархах чадвартай болсон гэж үзэж байна. Үүнтэй төстэй тохиолдол 1977 онд 1950 оны хуучин H1N1 омогт дахин илэрсэн бололтой (19, 20).

Аливаа томуугийн цартахлын үед ДЭХБ-аас баталсан тусгай заавар, зөвлөмжийг дэлхий даяар мөрдөнө. Аль болох эрт, түргэн оношлох нь аливаа өвчний эдгэрэлтийн хэтийн тавиланд төдийгүй халдвар тархахаас урьдчилан сэргийлэхэд ч их ач холбогдолтой билээ. Иймд халдварт өвчний оношлогоо, тандалт сэргийлэлтэнд лабораторийн шинжилгээний орчин үеийн арга технологийг өргөн нэвтрүүлэх шаардлага гарч байгаа юм. Энэ зорилгод дэлхийн олон улсууд вирүс судлалын уламжлалт аргуудаас гадна бодит хугацааны полимеразийн

гинжин урвалын (Real-Time PCR) шинжилгээг өргөн хэрэглэх боллоо. Ингэснээр ямар ч халдварын үүсгэгч, эх сурвалжыг илүү мэдрэг, хурдан тогтоож, дэгдэлтийг таслан зогсоох, вирусийн эсрэг эмчилгээний үр дүн, эмийн бодисийн тэсвэржилт г.м-ийг бодитой хянах боломжтой болж байна.

Одоогоор томуугийн эмчилгээнд дэлхий даяар хэрэглэж байгаа 4 эмийн бэлдмэл байна. Вирусийн ионы сувгийн (M2) уургийн саатуулуур болох амантадин (Symmetrel™), римантадин (Flumadine™) зэрэг эмүүд томуугийн зөвхөн А вирусийг саатуулах нөлөөтэй. Түүнээс гадна амантадин, римантадин нь гаж нөлөө ихтэй төдийгүй, эдгээр бэлдмэлд тэсвэржилттай болсон томуугийн А вирусийн мутантууд амархан үүсдэг. Нейраминидаз уургийн идэвхижлийг саатуулах үйлчлэлтэй занамивир (Relenza™), GlaxoSmith-Kline (Англи), оселтамивир (Tamiflu™) гэсэн Roche (Швейцар) фирмүүдийн эдгээр бодисууд томуугийн А, В вирүст сонгомол адил үйлчилгээтэй учир эмчилгээ, урьдчилан сэргийлэх зорилгод голлон ашиглаж байна. Иймд өндөр хөгжилтэй орнууд өөрийн иргэдээ томуугийн болзошгүй цартахлын аюул эрсдэлээс хамгаалах, сэргийлэх зорилгоор эртнээс тодорхой түн хэмжээгээр захиалан нөөцлөх хандлага түгээмэл боллоо. Аливаа улсын төр засгийн зүгээс халдварын эсрэг авах шуурхай авах арга хэмжээний нэг нь энэ билээ.

Урьдчилан сэргийлэх нь эмчлэхээс бага зардалтайгаас гадна илүү үр дүнтэй байдаг. Ялангуяа вирусийн халдварт өвчнөөс сэргийлэхэд вакцинжуулалт шийдвэрлэх үүрэг гүйцэтгэнэ. 1940-өөд оны үеэс томуугийн вакциныг үйлдвэрлэн хэрэглэх болсноос хойш вакцинжуулалт нь халдвараас сэргийлэх гол үрдүнтэй стратеги болсоор байна. П. Палеа (АНУ, Нью-Йорк) (21) болон Г. Хобом (ХБНГУ, Гизсэн) (22) нарын судлаачид 1990 оноос эхлэн нэвтрүүлсэн урвуу генетикийн арга нь томуугийн рекомбинант вирус түүнчлэн бусад сөрөг утаслаг РНХ-т вирусийг генийн нь хДНХ (сDNA)-ийн клоноос эсэд бүтээх үндсийг тавьжээ. Рекомбинант вирусийн биологын төрхийг нарийвчлан судлах, вирусийн өвчлөлөөс хүн, мал амьтаныг хамгаалах өндөр идэвхтэй вакцинуудыг нэн шуурхай бүтээх илүү боломж олгож буй энэхүү технологийг одоо өргөн хэрэглэж байна. Ихэнх лабораторид түгээмэл ашиглаж буй урвуу генетикийн РНХ-полимераза I гэх зарчмыг Г. Науманн et al., (23) анх бичсэний дараа Э. Хоффманн et al., (24) РНХ-полимераза I, II гэсэн зарчимд тулгуурлан улам сайжруулан нийтлүүлжээ. Саяханаас Ё. Каваока (25) тэргүүтэй судлаачид вакцин үйлдвэрлэх уг вирусийг 4-плазмидаас бүтээх дээд зэргээр хянагдсан технологийг санаачилсан.

Саяхан Монгол улсын Анагаах Ухааны Академи,

ХБНГУ-ын Мюнстэр хотын Их сургуулийн Молекул вирус судлалын хүрээлэнтэй хамтран ажиллах гэрээ байгуулаа. Энэ судалгааны гэрээний дагуу тухайн орнуудын хүн ам, мал амьтны дунд идэвхтэй эргэлтэнд байгаа томуугийн вирусийг илрүүлэн, ялгасан омгийн молекулын төрхийг нарийвчлан дүйн тогтоох, хүн, мал эмнэлгийн салбарт ажиллаж байгаа эмч, судлаачидын мэргэжил дээшлүүлэх ажлууд төлөвлөгдсөн. Цаашилбал энэ төслийн дагуу эх орны вакцин, биобэлдмэл, эмийн үйлдвэрүүдэд урвуу генетикийн болон бусад дэвшилтэт технологи өргөн нэвтрүүлэхээр зорьж байна.

Ашигласан ном зүй:

1. <http://www.actionbioscience.org/newfrontiers/morse.html>
2. http://www.who.int/csr/don/2010_06_11/en/index.html
3. Wright PF, Neumann G, Kawaoka Y. (2007); Othomyxoviruses. In Fields Virology, 5th edn, pp. 1691–1740. Edited by D. M. Knipe & P. M. Howley. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
4. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. (1992); Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56: 152-179.
5. Scholtissek C. (1998); Genetic reassortment of human influenza viruses in nature. *Blackwell Science, Oxford, England*.
6. Scholtissek C, Naylor E. (1988); Fish farming and influenza pandemics. *Nature* 331, 215
7. Russell CJ, Webster RG. (2005); The genesis of a pandemic influenza virus. *Cell* 123(3): 368-371.
8. Matrosovich M, Tuzikov A, Bovin N, Gambaryan A, Klimov A, Castrucci MR, Donatelli I, Kawaoka Y. (2000); Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals. *J Virol* 74(18): 8502-8512.
9. Kida H, Ito T, Yasuda J, Shimizu Y, Itakura C, Shortridge KF, Kawaoka Y, Webster RG. (1994); Potential for transmission of avian influenza viruses to pigs. *J Gen Virol*. 75 (Pt 9):2183-8.
10. Rimmelzwaan GF, de Jong JC, Bestebroer TM, van Loon AM, Claas EC, Fouchier RA, Osterhaus AD. (2001); Antigenic and genetic characterization of swine influenza A (H1N1) viruses isolated from pneumonia patients in The Netherlands. *Virology*. 282 (2):301-6.
11. Taubenberger JK, Kash JC. (2010); Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe* 7: 440-451.
12. http://influenza.rki.de/Wochenberichte/2009_2010/2010-15.pdf.
13. Nymadawa P. (2010); A(H1N1) 2009 Pandemic Influenza in Mongolia: Lessons and Challenges

Symposium „Influenza Pandemics in Asia: Lessons and Challenges“ Tokyo

14. Anhlan D, Grundmann N, Makalowski W, Ludwig S, Scholtissek C. (2010); Origin of the 1918 pandemic H1N1 influenza A virus as studied by codon usage patterns and phylogenetic analysis (submitted)

15. Yamnikova SS, Mandler J, Bekh-Ochir ZH, Dachtzeren P, Ludwig S, Lvov DK, Scholtissek C. (1993); A reassortant H1N1 influenza A virus caused fatal epizootics among camels in Mongolia. *Virology*. 197 (2):558-63

16. Нимадава П. (1989); Заболеваемость вирусными инфекциями и популяционный иммунитет к вирусам (на примере монгольской народной республики) Доклад обобщающий опубликованные работы на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва

17. Rott R, Orlich M, Scholtissek C. (1979); Correlation of pathogenicity and gene constellation of influenza A viruses. III. Non-pathogenic recombinants derived from highly pathogenic parent strains. *J Gen Virol*. 44(2):471-7.

18. Scholtissek C, Vallbracht A, Flehmig B, Rott R. (1979); Correlation of pathogenicity and gene constellation of influenza A viruses. II. Highly neurovirulent recombinants derived from non-neurovirulent or weakly neurovirulent parent virus strains. *Virology*. 95(2):492-500.

19. Anhlan D. (1995); Molekularepidemiologische Untersuchungen an menschlichen Influenza-A-Viren des Subtyps H1N1 aus der Mongolei. *Dissertation, Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen*

20. Anhlan D, Ludwig S, Nymadawa P, Mendsaikhan J, Scholtissek C. (1996); Previous H1N1 influenza A viruses circulating in the Mongolian population. *Arch Virol.*;141(8):1553-69

21. Enami M, Luytjes W, Krystal M, Palese P. (1990); Introduction of site-specific mutations into the genome of influenza virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 3802-5

22. Zobel A, Neumann G, Hobom G. (1993); RNA polymerase I catalysed transcription of insert viral cDNA. *Nucleic Acids Res* 21, 3607-14

23. Neumann G, Watanabe T, Ito H, Watanabe S, Goto H, Gao P, Hughes M, Perez DR, Donis R, Hoffmann E, Hobom G, Kawaoka Y. (1999); Generation of influenza A viruses entirely from cloned cDNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 9345-50

24. Hoffmann E, Neumann G, Kawaoka Y, Hobom G, Webster RG. (2000); A DNA transfection system for generation of influenza A virus from eight plasmids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 6108-13

25. Horimoto T, Kawaoka Y. (2006); Strategies for developing vaccines against H5N1 influenza A viruses. *Trends Mol Med* 12, 506-14