

Ptasia grypa – aspekty epidemiologiczne

ELŻBIETA SAMOREK-SALAMONOWICZ, HANNA CZEKAJ, WOJCIECH KOZDRUŃ

Pracownia Diagnostyki Chorób Wirusowych Drobiu Państwowego Instytutu Weterynaryjnego
– Państwowego Instytutu Badawczego, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy

Samorek-Salamonowicz E., Czekał H., Kozdruń W.

Avian influenza: epidemiological aspects

Summary

Influenza, which affects people and animals, is caused by type A influenza viruses, a member of the Orthomyxoviridae family. The viruses are characterized by a considerable antigen variability. Two kinds of the variability are known: antigenic shift and antigenic drift. Type A viruses appear in populations of birds worldwide. They may be pathogenic for some birds and non-pathogenic for others. Infected wild water fowl, migratory and marine birds which show no clinical signs are the largest natural reservoir for all types of influenza viruses and they are the main source of infection for domestic birds and other animals. The influenza is zoonosis. H5N1 influenza virus strain was initially transmitted directly to humans in Asia in 1997. The virus has subsequently appeared at the end of 2003 in Hong Kong and it has been diffused to several countries of Asia. According to WHO, the total number of affected persons in these countries on December 07, 2005 was 137 of which 70 of them died. In 2005 avian influenza was noticed in Russia, Kazakhstan, Mongolia, Romania and Turkey. In these countries no infections in humans were observed. According to WHO, FAO and OIE the avian influenza appearing in many Asian countries and expanding to the West is a serious threat for human health.

Keywords: avian influenza, H5N1 strain

Grypa, czyli influenza występująca u ludzi i zwierząt, jest chorobą o etiologii wirusowej. Wywołują ją RNA wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae*. Wyróżnia się trzy typy antygenowe wirusów grypy: A, B i C. Wirusy grypy typu A występują u ludzi, świń, koni i ptaków. Są najważniejsze z punktu widzenia epidemiologicznego. Mają symetrię helikalną, charakteryzują się polimorfizmem, oprócz cząstek sferycznych o średnicy 80-100 nm spotykane są formy nitkowate o długości nawet 1000 nm. Genom wirusa grypy składa się z ośmiu segmentów pojedynczej nici kwasu RNA. Poszczególne segmenty o różnej masie cząsteczkowej kodują polipeptydy strukturalne i niestrukturalne. Genom jest osłonięty otoczką, której część wewnętrzna zbudowana jest z białka, tzw. białka rdzeniowego M, określanego także jako M1, a zewnętrzna z lipidów. Widoczne są liczne wypustki o długości około 10-12 nm stanowiące antygeny powierzchniowe. Około 80% stanowi hemaglutynina (HA), główny antygen powierzchniowy, a 20% stanowi neuraminidaza (NA). Ponadto stwierdza się niewielkie ilości białka M2 tworzącego kanały jonowe (18, 21).

Hemaglutynina (HA) pod względem chemicznym jest glikoproteiną. Ma kształt pałeczki o trójkątnym przekroju (trimer). Została zidentyfikowana dzięki zdolności aglutynowania krwinek czerwonych. HA jest kodowana przez czwarty segment łańcucha RNA. Pod-

czas i po translacji ulega znacznym modyfikacjom. Po przecięciu proteolitycznym w endosomach powstają dwa polipeptydy HA1 i HA2 połączone mostkiem dwusiarczkowym. HA warunkuje wirulencję zależną od miejsca przecięcia HA do HA1 i HA2, jest odpowiedzialna za związanie wirusa z receptorami komórkowymi, którymi są niektóre glikoproteiny lub/i gangliozydy zawierające kwasy sialowe, a więc odgrywa ważną rolę w procesie przyłączania i wnikania wirusa do komórki gospodarza (15). Ułatwia fuzję wirionu z błonami komórkowymi. Posiada determinanty antygenowe indukujące powstawanie przeciwciał neutralizujących. Jednakże zmienność HA jest głównym czynnikiem pozwalającym na uniknięcie neutralizacji wirusa i zabezpieczenia przed zakażeniem (16, 21). Stwierdzono występowanie 16 rodzajów HA oznaczanych cyframi arabskimi od 1 do 16 (8).

Neuraminidaza (NA) jest enzymem glikoproteinowym kodowanym przez segment szósty genomu wirusa. Jest to białko transbłonowe, modyfikowane łańcuchami glikanowymi. Rozkłada kwas neuraminowy znajdujący się w receptorach komórkowych swoistych dla wirusa grypy, bierze udział w pierwszej fazie zakażenia, ułatwiając przyłączanie cząstek wirusa. Główną rolę spełnia przy uwalnianiu wirusów potomnych z zakażonych komórek, ułatwiając ich odzepianie od błon komórkowych. Jest zakotwiczona N-końcem

w błonie lipidowej, a na powierzchni cząsteczki wirusa widoczna jest w kształcie grzyba (tetramer). Podobnie jak HA jest bardzo zmienna, co pozwala na uniknięcie odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Znanych jest 9 subtypów NA oznaczanych od 1 do 9 (12, 21).

Wirusy grypy cechują się znaczną zmiennością antygenową. Znane są dwa rodzaje zmienności: reasortacja genowa, nazywana skokiem antygenowym (antigenic shift) oraz przesunięcie antygenowe (antigenic drift) (14, 15).

Reasortacja, czyli skok antygenowy, może wystąpić, gdy komórka gospodarza zostanie jednocześnie zakażona przez dwa różniące się od siebie szczepy wirusa grypy. Dochodzi wówczas między nimi do wymiany poszczególnych segmentów RNA, co jest przyczyną poważnych zmian antygenowych na powierzchni wiriona. Skok antygenowy może dotyczyć każdego z ośmiu segmentów genomu wirusa. Potencjalnie może wystąpić 256 różnych genetycznie szczepów potomnych. Wymiana segmentów genomu jest również możliwa pomiędzy szczepami wirusa pochodzącymi od różnych gatunków zwierząt. Równoczesne zakażenie komórki szczepem ludzkim i ptasim może doprowadzić do powstania nowych podtypów różnych od już istniejących. Powstający wirus posiada część segmentów pochodzących z genomu od jednego szczepu, a część od drugiego szczepu (21). Wirus taki ma znaczną przewagę selekcyjną nad wirusami rodzicielskimi, ponieważ układ immunologiczny gospodarza nie jest w stanie szybko go rozpoznać i wyeliminować. W efekcie może stać się podtypem dającym początek epidemii, a nawet pandemii (14, 16).

Zmienność antygenowa wirusów grypy może odbywać się również na drodze przesunięcia antygenowego. Dotyczy ono drobnych zmian w segmentach kodujących antygeny powierzchniowe. Polimeraza RNA zależna od RNA jest enzymem dokonującym licznych pomyłek, polegających na wstawianiu błędnych zasad podczas syntezy potomnych łańcuchów RNA. Polimerazy RNA nie mają tzw. własności korektorskich i nie potrafią usunąć błędnie wstawionych zasad. W wyniku tego powstają mutacje punktowe prowadzące do pojawiania się nowych wariantów antygenowych uprzednio występujących subtypów (14). Tego typu zmiany są mniej groźne, ponieważ zmiany antygenowe są niewielkie i zwykle zachowana jest częściowa kompetencja immunologiczna gospodarza. Szczepy wirusowe, u których obserwuje się dryft antygenowy zwykle nie powodują epidemii, lecz tylko ograniczone zachorowania. Przesunięcie antygenowe jest procesem stałym i ciągłym, natomiast skok antygenowy pojawia się nagle co 10-30 lat (12, 16, 21).

Wirusy grypy A są znacznie rozprzestrzenione w populacjach ptaków na całym świecie. Występują u wielu gatunków ptaków domowych, a także u ptaków dzikich. Izolowano je również od ptaków ozdobnych. Wirusy grypy ptasiej patogenne dla jednego gatunku

ptaków mogą nie być patogenne dla innych gatunków. Dzikie ptaki wodne, wędrowne, morskie zakażone bezobjawowo stanowią największy naturalny rezerwuuar wszystkich subtypów wirusów grypy i są głównym źródłem zakażenia ptaków domowych i innych gatunków zwierząt (1, 17).

Patogenność wirusów grypy ptaków (Avian influenza – AI) jest bardzo zróżnicowana. Jednakże słabo patogenne szczepy (LPAI) w wyniku mutacji szybko mogą stać się szczepami wysoce zjadliwymi i wywołać influencję ptaków o wysokiej zjadliwości (HPAI) (1, 12), nazywaną do 1981 r. klasycznym pomorem drobiu. Według obecnie obowiązującego nazewnictwa „klasyczny pomór drobiu” zastąpiono nazwą „ptasia grypa”.

Zakażenie ptaków następuje drogą poziomą przez kontakt bezpośredni z chorymi lub zakażonymi bezobjawowo ptakami. Możliwe jest także zakażenie od innych zwierząt. Do zakażenia może dojść również przez kontakt pośredni poprzez kurz, pył, zakażone sprzęty oraz przez zwierzęta bytujące na fermie czy też obsługę. Okres inkubacji choroby jest krótki i może wynosić od kilku godzin do 3 dni, w zależności od gatunku i rodzaju ptaka, subtypu i dawki wirusa zakażającego oraz drogi zakażenia (1, 16).

Zakażenia ptaków wirusami grypy mogą powodować bardzo zróżnicowany przebieg, obraz kliniczny i anatomopatologiczny (2). Zachorowalność i śmiertelność ptaków może dochodzić do 100% po zakażeniu szczepami należącymi do podtypu H5 i H7 (1, 19).

Wirus ptasiej grypy bytuje w środowisku. Przeżywanie jego umożliwiają działające osłaniająco cząstki organiczne. Infekcyjność wirusów w kale ptaków wynosi 30-35 dni w 4°C i około 7 dni w 20°C. Jeden gram zakażonego pomiotu jest w stanie zakazić około 1 mln ptaków. Stosowanie środków dezynfekcyjnych skutecznie niszczy wirusy w środowisku (1, 2, 12).

Grypa ptasia stanowi zoonozę. Transmisja międzygatunkowa wirusów grypy A odbywa się najprawdopodobniej za pośrednictwem dzikich, wędrownych ptaków wodnych, które stanowią najważniejsze ogniwo w ekologii grypy na świecie (16). Wprowadzenie metod biologii molekularnej do badań wirusologicznych pozwoliło na jednoznaczne wykazanie „ptasięgo” pochodzenia wielu szczepów izolowanych od ssaków, w tym od ludzi (9, 17). W latach 1918/1919 pojawił się szczep wirusa grypy H1N1. Został on przeniesiony do człowieka od świń, uprzednio zakażonych wirusem ptasim. Wywołał pandemię, tzw. hiszpankę, w wyniku której zmarło ponad 30 mln osób (20). Kolejne pandemie wydarzyły się w 1957 i 1968 r. Stwierdzono, że odpowiedzialne za nie szczepy Asian 57 i Hong Kong 68 powstały w wyniku reasortacji antygenowej pomiędzy ludzkimi i ptasimi szczepami. Wirus Asian/57 będący subtypem H2N2 posiadał trzy segmenty (HA, NA i PB1) z wirusa ptasiego i spowodował zgon około 1 mln osób, natomiast wirus Hong Kong/68 subtyp H3N2 posiadający segment HA i PB1

z wirusa występującego u kaczek, uśmiercił około 700 000 osób (9, 14).

Do 1996 r. uważano, że u ludzi grype wywołują wirusy posiadające hemaglutyniny H1, H2 i H3 specyficzne dla receptorów znajdujących się na powierzchni komórek ludzkich (21). Natomiast hemaglutyniny subtypów H5 i H7 występujących u ptaków nie mają zdolności łączenia się z tymi receptorami (1, 21). Natomiast u świń wykazano dwa typy receptorów swoistych zarówno dla szczepów ludzkich, jak i ptasich. Dlatego też świnię spełniają rolę ogniwa pośredniego i stanowią „mikser”, w którym powstaje nowy zarazek przeważnie wysoce patogenny dla ludzi (14, 17).

W marcu 1997 r. w trzech fermach drobiu w pobliżu Hongkongu, stwierdzono występowanie HPAI, padło wówczas 4500 kurcząt. Wyizolowany szczep oznaczono jako wirus grypy A subtyp H5N1 (3). Następnie w maju w tym samym roku w Hongkongu zmarł 3-letni chłopiec z ostrymi objawami ze strony układu oddechowego. Wirus wyizolowany z tchawicy chłopca określono jako szczep H5N1. Wszystkie 8 segmentów RNA pochodziło ze szczepu ptasiego (17, 19). Po raz pierwszy wirus grypy ptasiej został przeniesiony bezpośrednio z ptaków na człowieka (18). U ludzi odnotowano wówczas 18 zachorowań potwierdzonych zarówno izolacją wirusa H5N1, jak i badaniem serologicznym. Sześć osób zmarło. Źródłem infekcji we wszystkich przypadkach był ścisły kontakt z chorymi ptakami (17). W obawie przed epidemią, pod koniec 1997 r. władze Hongkongu wydały nakaz zlikwidowania ptaków. W ciągu doby zabito 1,5 mln kur, kaczek i gęsi (19).

Na przełomie lat 1999/2000 w fermach drobiu we Włoszech wystąpiła epidemia grypy o wysokiej patogenności. Czynnikiem etiologicznym był szczep H7N1, który ze szczepu o małej patogenności na skutek mutacji stał się szczepem o wysokiej zjadliwości. Zachorowania notowano u kurcząt, kur, indyków, bażantów, perliczek, strusi i kaczek. Zlikwidowano 14 mln ptaków. Nie notowano transmisji wirusa na człowieka (2). Następna epidemia HPAI zagroziła Europie wczesną wiosną 2003 r. Zaczęła się w Holandii, która zgłosiła do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE) podejrzenie wystąpienia grypy w 6 fermach. W ciągu tygodnia zidentyfikowano czynnik etiologiczny, okazał się nim szczep H7N7. Ubojowi poddano około 30 mln ptaków, czyli około 1/3 populacji drobiu w Holandii (11). Podczas tej epidemii zostali zaatakowani ludzie. U 89 osób mających ścisły kontakt z drobiem obserwowano zapalenie spojówek i objawy grypopodobne wywołane przez wirus H7N7. Zmarł lekarz weterynarii wizytujący zakażoną fermę (22). Epidemii wywołaną przez szczep H7N7 notowano również w Belgii i w Niemczech. W Belgii zlikwidowano

Tab. 1. Liczba przypadków chorobowych i zgonów ludzi wg WHO (7 grudzień 2005 r.)

Data	Kambodża		Chiny		Indonezja		Tajlandia		Wietnam		Łącznie	
	CH*	Z**	CH*	Z**	CH*	Z**	CH*	Z**	CH*	Z**	CH*	Z**
26.12.03–10.03.04	0	0	0	0	0	0	12	8	23	16	35	24
19.07.04–08.10.04	0	0	0	0	0	0	5	4	4	4	9	8
16.12.04–obecnie	4	4	5	2	13	8	5	2	66	22	93	38
Łącznie	4	4	5	2	13	8	22	14	93	42	137	70

Objaśnienia: * – liczba przypadków chorobowych, ** – liczba zgonów

wano około 3 mln, a w Niemczech około 80 000 drobiu (11). Nie notowano zachorowań u ludzi.

Wirus grypy ptasiej H5N1 ponownie zaatakował pod koniec 2003 r. W grudniu 2003 r. do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt wpłynął raport z Południowej Korei, donoszący o wystąpieniu choroby u ptaków w pobliżu Seulu. Przyczyną był wirus H5N1, genotypowo różniący się nieco od wirusa występującego w 1997 r. (10, 23). Natychmiast zlikwidowano 1,8 mln kurcząt i kaczek. Jednakże choroba pojawiła się znowu na początku stycznia 2004 r. Nie notowano infekcji u ludzi (10, 23). Następnie wirus H5N1 zaatakował drób w Wietnamie. Influenza ptaków o wysokiej patogenności nigdy wcześniej nie była notowana w tym kraju. Straty wyniosły blisko 30 mln ptaków. Mimo podjęcia drastycznych środków i wybijania wielu stad sytuacja wciąż jest bardzo poważna (24). W 2005 r. odnotowano nową już trzecią falę choroby. Służby sanitarne i weterynaryjne zwróciły się do OIE z prośbą o międzynarodową pomoc i przysłanie ekspertów. Choroba pojawiła się u ludzi. Od początku 2004 r. do chwili obecnej w Wietnamie zachorowały 93 osoby, zmarły 42. Podczas trzeciej fali epidemii zaatakowane zostały świnię, a nawet cywety (24, 26).

Influenza drobiu pojawiła się także w Kambodży. W próbkach pobranych od padłych ptaków stwierdzono obecność wirusa H5N1. Pierwszy raport informujący o przeniesieniu infekcji na człowieka pojawił się dopiero w marcu 2005 r. Do tej pory zachorowały i zmarły 4 osoby (26, 29). Grype ptasią stwierdzono również w jednej fermie kur niosek w Japonii. Ptaki zlikwidowano. Nie było doniesień o zakażeniu ludzi.

Dramatyczny przebieg grypy był notowany w Tajlandii. W tym kraju choroba nigdy nie występowała. Pierwsze ogniska choroby wystąpiły w styczniu 2004 r. Padło lub zostało zlikwidowanych łącznie około 30 mln ptaków. Pojawiły się zachorowania u ludzi i zwierząt. W ciągu ośmiu miesięcy zachorowały łącznie 22 osoby, a 14 zmarło. Zanotowano i potwierdzono pierwszy przypadek transmisji wirusa z człowieka na człowieka. Obserwowano także śmiertelne infekcje kotów, tygrysów i lampartów w ogrodach zoologicznych (28, 29).

W Indonezji w wyniku grypy ptasiej wywołanej przez szczep H5N1 padło lub zlikwidowano 4,7 mln ptaków. Odnotowano 13 zachorowań i 8 przypadków

śmiertelnych u ludzi (27). Choroba wystąpiła także w Chinach i Laosie. W Chinach notowane są nowe bardzo liczne ogniska grypy u ptaków, epidemia się rozszerza ze wschodu na zachód (26). Notowane są zachorowania ludzi, do tej pory zachorowało 5 osób, a 2 osoby zmarły (29).

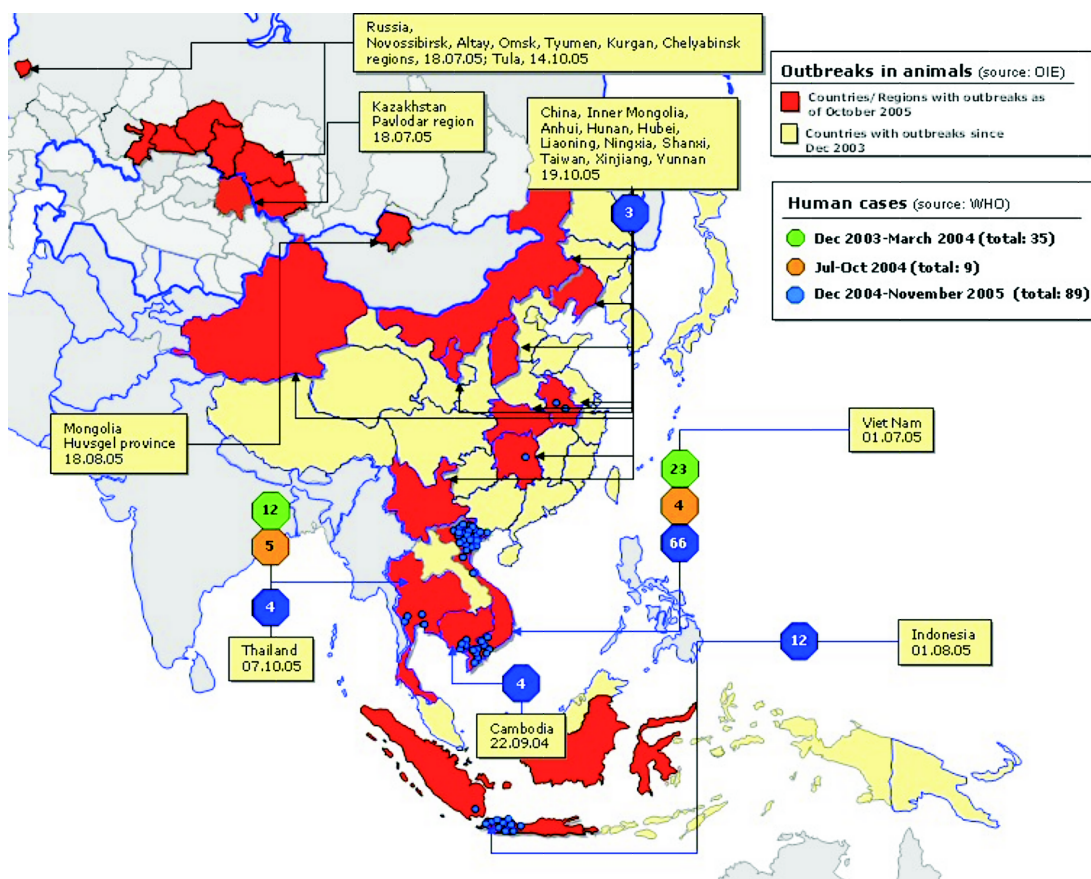
W tab. 1 przedstawiono dane dotyczące liczby zachorowań i zgonów u ludzi na skutek ptasiej grypy. Wszystkie przypadki są potwierdzone izolacją wirusa H5N1 (29).

Pod koniec czerwca 2005 r. skierowano do OIE oficjalny raport z Rosji i Kazachstanu powiadamiający o rozszerzeniu geograficznego zasięgu wirusa H5N1. Wirus zaatakował ptaki migrujące, wodne, które przeniosły infekcję na ptaki domowe poprzez wspólne źródło wody. Choroba wystąpiła w sześciu rejonach Rosji, leżących w południowej i południowo zachodniej Syberii w rejonie Nowosybirsk, Altaju, Omska, Tiumenu, Kurganu i Czelabińska. W październiku zostały zaatakowane ptaki domowe w obwodzie tulskim, 280 km od Moskwy. W ciągu czterech miesięcy od stwierdzenia pierwszych przypadków ptasiej grypy w Rosji zlikwidowano około 150 tysięcy ptaków (4, 13). Pomimo tego sytuacja nie została opanowana, doszło do pojawienia się nowych ognisk. Nie notowano przypadków zakażenia ludzi.

Pod koniec sierpnia 2005 r. mongolskie władze weterynaryjne podały wiadomość o wykryciu wirusa H5N1 u wielu dzikich ptaków, w tym łabędzi i dzikich gęsi. Wirus prawdopodobnie przedostał się z syberyjskiej części Rosji i Kazachstanu (4, 13).

Komisja Europejska poinformowała na początku października 2005 r. o pojawieniu się ptasiej grypy w Rumunii (5). Zaatakowane zostały kury i kaczki w wioskach leżących w delcie Dunaju, niedaleko granicy z Bułgarią i Ukrainą. Następnie wirus H5N1 wykryto u padłych łabędzi i dzikich kaczek. W Turcji odnotowano przypadki ptasiej grypy w stadzie indyków, hodowanych na otwartej przestrzeni (5).

W połowie października greckie ministerstwo rolnictwa wysłało raport o podejrzeniu wystąpienia pta-



Ryc. 1. Występowanie ptasiej grypy u ludzi i ptaków latach 2004-2005 (wg WHO, dane z 2 grudnia 2005 r.)

siej grypy u ptaków na wyspie Chios na Morzu Egejskim. Obawy te nie zostały potwierdzone (6). W Chorwacji znaleziono podejrzane martwe patki i potwierdzono obecność szczepu H5N1. Istnieją uzasadnione obawy, że wirus posuwa się w głąb Europy.

Eksperti z trzech międzynarodowych organizacji zajmujący się sprawami zdrowia, a mianowicie ze Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), z Organizacji Narodów Zjednoczonych do Spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO) oraz Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt oświadczyli, że ptasia grypa, występująca w wielu państwach azjatyckich i rozszerzająca się na zachód, może stanowić w skali świata poważne zagrożenie dla zdrowia ludzkości. Zagrożenie to jest realne, gdyż – jak wiadomo – w Azji z powodu ścisłych kontaktów ludzi z wieloma gatunkami zwierząt, jak również ogromnego zagęszczenia, istnieją korzystne warunki do międzygatunkowej transmisji wirusów i powstawania nowych subtypów (17, 22, 25). Shortridge (16) uznaje południową Azję za światowe epicentrum grypy.

Kraje zaatakowane przez wirus H5N1 w latach 2004/2005 przedstawiono na schematycznej mapie świata (ryc. 1).

Według raportu FAO na skutek HPAI w okresie 2004/2005 w Azji padło lub zlikwidowano około 5 bilionów sztuk drobiu. Straty finansowe są ogromne i obecnie sięgają kilkuset, a nawet kilku tysięcy milio-

nów dolarów. Ocenia się, że koszty poniesione w przypadku wystąpienia ptasiej grypy w Europie środkowej będą wynosiły około 100 milionów euro.

Piśmiennictwo

1. *Alexander D. J.*: A review of avian influenza in different bird species. *Vet. Microbiol.* 2000, 74, 3-13.
2. *Capua J., Mutinelli F., Marangon S., Alexander D. J.*: H7N1 avian influenza in Italy (1999-2000) in intensively reared chickens and turkeys. *Avian Path.* 2000, 29, 537-543.
3. *Cohen J.*: The flu pandemic that might have been. *Science* 1997, 277, 1600-1601.
4. *Coulombier D., Paget J., Meijer A., Ganter B.*: Highly pathogenic avian influenza reported to be spreading into western Russia. *Surveillance Report.* 18 August 2005.
5. European Commission. Information on suspicion of avian influenza in Romania and Turkey. 13 October 2005.
6. European Commission. Greece says it is „fully secured” against avian flu threat. 25 August 2005.
7. *Hayden F., Croisier A.*: Transmission of avian influenza viruses to and between humans. *J. Infect. Dis.* 2005, 192, 1-4.
8. *Fouchier R., Munster V., Wallensten A.*: Characterization of a novel influenza A virus haemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *J. Virol.* 2005, 79, 2814-2822.
9. *Kawaoka Y., Krauss S., Webster R. G.*: Avian to human transmission of the PB1 gene of influenza A virus in the 1957 and 1968 pandemics. *J. Virol.* 1989, 63, 4603-4608.
10. *Li K. S., Guan Y., Wang H. L.*: Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004, 430, 209-213.
11. Official Journal of European Commission. Avian influenza (AI) in the Netherlands, Belgium and Germany – chronology of main events – update 4 June 2003.
12. OIE. Terrestrial Animal Health Standards Commission: Avian influenza – Brief review, December 2003, App. III.
13. OIE. Highly pathogenic avian influenza in Russia – follow-up report no 1. 5 August 2005.
14. *Scholtisek C.*: Molecular evolution of influenza viruses. *Virus Genes* 1995, 11, 209-215.
15. *Senne D. A., Panigraphy B., Kawaoka Y., Pearson J. E., Suss J., Lipkind M., Kaida H., Webster R. G.*: Surveys of the haemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the cleavage site as a marker of pathogenicity potential. *Avian Dis.* 1996, 40, 425-437.
16. *Shortridge K. F.*: The influenza conundrum. *J. Med. Microbiol.* 1997, 46, 813-815.
17. *Shortridge K. F., Gao P., Guan Y., Jto T., Kawaoka Y., Markwell D., Takada A., Webster R. G.*: A review of interspecies transmission of influenza viruses: the Hong Kong perspective. *Proc. Europ. Soc. Vet. Virology, Symposium in influenza viruses of wild and domestic animal.* 15-18 May 1999 Ghent. *Vet. Microbiol.* 2000, 74, 141-147.
18. *Szewczyk B., Gromadzka B., Binkowska-Szewczyk K.*: Budowa i molekularne mechanizmy patogenności wirusów grypy, [w:] *Influenza ptaków zagrożenie dla ptaków i ludzi.* Monografia. PIWet, Puławy 2004, 20-25.
19. *Suarez D. L., Perdue M. L., Cox N., Rowe T., Bender C., Huang J., Swaine D. E.*: Comparison of highly virulent H5N1 influenza A viruses isolated from humans and chickens from Hong Kong. *J. Virol.* 1998, 72, 6678-6688.
20. *Taubenberger J. K., Reid A. H., Kraft A. E.*: Initial genetic characterization of the 1918 „Spanish” influenza virus. *Science* 1997, 275, 1793-1796.
21. *Webster R. G.*: Influenza viruses (Orthomyxoviridae), [w:] *Granoff F., Webster R. G.* (red.): *Encyclopedia of Virology.* T. 2. Academic Press, San Diego 1999, 824-829.
22. WHO. Epidemic and pandemic. Alert and Response. Avian influenza („bird flu”) and the significance of its transmission to humans. 15 January 2004.
23. WHO. Epidemic and pandemic. Alert and Response. H5N1 avian influenza: a chronology of key events, 12 February 2004.
24. WHO. Epidemic and pandemic. Alert and Response. Avian influenza: situation in Viet Nam. 7 March 2005.
25. WHO. Report by the Secretariat: Avian influenza and human health, 8 April 2004.
26. WHO. Epidemic and pandemic. Alert and Response. Geographical spread of H5N1 avian influenza in birds – update 28. Situation assessment and implications for human health. 18 August 2005.
27. WHO. Epidemic and pandemic. Alert and Response. Avian influenza – situation in Indonesia – update 32. 29 September 2005.
28. WHO. Epidemic and pandemic. Alert and Response. Avian influenza – situation in Thailand – update 35. 20 October 2005.
29. WHO. Epidemic and pandemic. Alert and Response. Confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1). 09 December 2005.

Adres autora: prof. dr hab. Elżbieta Samorek-Salamonowicz, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy; e-mail: elsam@piwet.pulawy.pl