

DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108

УДК 616.98:578.8(571.6)

Л.Н. Яшина¹, Н.А. Сметанникова¹, Г.Г. Компанец², Н.И. Здановская³, Л.И. Иванов³**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАТОГЕННЫХ ХАНТАВИРУСОВ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИИ, 2015–2018 гг.**¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Российская Федерация;²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова», Владивосток, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция», Хабаровск, Российская Федерация

Патогенные хантавирусы, принадлежащие к семейству *Hantaviridae* рода *Orthohantavirus*, широко распространены во многих регионах мира и являются возбудителями геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Европе и Азии. На Дальнем Востоке России возбудителями ГЛПС являются три хантавируса: Хантаан (HTNV), Амур (AMRV) и Сеул (SEOV) – при этом в регионе циркулирует еще семь хантавирусов, значение которых в патологии человека остается неисследованным. **Цель работы** – генетическое типирование возбудителей ГЛПС, циркулировавших на Дальнем Востоке России в 2015–2018 гг. **Материалы и методы.** Для исследования использована кровь 64 больных ГЛПС, проживающих на территории Еврейской АО, Приморского и Хабаровского краев. Все образцы проанализированы методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием и филогенетическим анализом. **Результаты и обсуждение.** Генотипированы 19 РНК изолятов хантавирусов от больных ГЛПС. Возбудителями заболевания явились три патогенных хантавируса: HTNV (13 РНК изолятов), AMRV (3 изолята), SEOV (3 изолята). Установлено, что среди исследованных образцов вирус HTNV представлен тремя генетическими вариантами, вирус AMRV – двумя вариантами, вирус SEOV – одним вариантом, более близким к штаммам из Юго-Восточной Азии, чем из приграничных стран.

Ключевые слова: хантавирус, ГЛПС, Дальний Восток.

Корреспондирующий автор: Яшина Людмила Николаевна, e-mail: yashina@vector.nsc.ru.

Для цитирования: Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Компанец Г.Г., Здановская Н.И., Иванов Л.И. Молекулярная эпидемиология патогенных хантавирусов на Дальнем Востоке России, 2015–2018 гг. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 4:102–108. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108L.N. Yashina¹, N.A. Smetannikova¹, G.G. Kompanets², N.I. Zdanovskaya³, L.I. Ivanov³**Molecular Epidemiology of Pathogenic Hantaviruses in the Far East of Russia, 2015–2018**¹State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol’sovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;²G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, Russian Federation;³Khabarovsk Plague Control Station, Khabarovsk, Russian Federation

Abstract. Human pathogenic hantaviruses, belonging to the family *Hantaviridae*, genus *Orthohantavirus*, are disseminated worldwide and cause hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Europe and Asia. In the Far East of Russia Hantaan (HTNV), Amur (AMRV) and Seoul (SEOV) viruses are etiologic agent of HFRS, while the human pathogenic potential of other seven hantaviruses, circulating in this region, has not been researched adequately yet. **Objective of the study** was genetic identification of hantaviruses, associated with HFRS in the Far East of Russia during 2015–2018. **Materials and methods.** Blood samples of 64 HFRS patients from Jewish Autonomous Region, Khabarovsk and Primorsky Territories were analyzed for hantavirus RNA using reverse transcription polymerase chain reaction. **Results and discussion.** A total of 19 viral RNA isolates from HFRS patients were genetically typed. Etiologic agents of HFRS were three pathogenic hantaviruses: HTNV (13 isolates), AMRV (3 isolates), SEOV (3 isolates). Three genetic lineages were identified among HTNV, two lineages among AMRV. One genetic variant of SEOV virus was identified among HFRS patients, which was more close to the strains from South-Eastern Asia than to those from the neighboring countries.

Key words: hantavirus, HFRS, Far East.*Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Lyudmila N. Yashina, e-mail: yashina@vector.nsc.ru.

Citation: Yashina L.N., Smetannikova N.A., Kompanets G.G., Zdanovskaya N.I., Ivanov L.I. Molecular Epidemiology of Pathogenic Hantaviruses in the Far East of Russia, 2015–2018. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; 4:102–108. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108

Received 29.10.19. Revised 25.11.19. Accepted 26.11.19.

Хантавирусы, принадлежащие к семейству *Hantaviridae* рода *Orthohantavirus*, широко распространены во многих регионах мира и являются возбудителями двух клинически различных форм заболевания человека: геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Европе и Азии и хантавирусного кардиолегочного синдрома (ХЛС) в

Северной и Южной Америке [1]. Патогенные хантавирусы, природным резервуаром которых являются различные виды грызунов, вызывают заболевания человека различной степени тяжести с летальностью до 12 % для ГЛПС и 40 % для ХЛС. Оба заболевания являются острыми лихорадочными инфекциями, как правило, вызванными вдыханием аэрозолей

или пыли, контаминированной выделениями грызунов. Для ГЛПС характерны почечные нарушения и геморрагические проявления, которые варьируют от петехий до тяжелых внутренних кровотечений. ХЛС проявляется в форме пневмонии и сердечно-сосудистых нарушений.

ГЛПС регистрируется в различных географических регионах Российской Федерации и занимает одно из первых мест среди всех природно-очаговых заболеваний человека в России с регистрацией в отдельные годы от 4605 до 20921 случая (информация Госкомсанэпиднадзора, 1997–2007 гг.). Показано, что основным возбудителем ГЛПС на территории Европейской части России является вирус Пуумала (PUUV), циркулирующий в популяциях рыжих полевков, и 3 % случаев ГЛПС ассоциированы с вирусом Добрава-Белград (DOBV), носителями которого являются два вида мышей рода *Apodemus* – *A. agrarius agrarius* и *A. ponticus* [2, 3]. На Дальнем Востоке заболевание ГЛПС характеризуется значительной тяжестью по сравнению с заболеваемостью на европейской территории, тяжелые и средне-тяжелые формы в регионе составляют более 80 % [4].

Ранее при молекулярно-генетическом исследовании образцов крови больных ГЛПС из очагов Приморского и Хабаровского краев установлено, что возбудителями ГЛПС являются три вида хантавирусов [5]. Наряду с генетическими вариантами известных хантавирусов Хантаан (HTNV) и Сеул (SEOV), выявлен новый для рода *Hantavirus* вид – Амур (AMRV), названный по месту его выделения.

РНК изоляты вируса AMRV выделены от больных со средней и тяжелой формой ГЛПС в тех же очагах, где одновременно циркулировал HTNV. На основании сравнения нуклеотидных последовательностей фрагментов РНК, изолированных из крови больных ГЛПС и органов грызунов (носителей вируса), природным резервуаром вируса AMRV установлена восточно-азиатская мышь (*A. peninsulae*) [6].

Проведенные исследования по выявлению нового патогенного вируса на территории Дальнего Востока России привлекли значительный интерес зарубежных и российских исследователей. В последующих работах установлено широкое распространение вируса AMRV на территории Китая и Кореи [7, 8]. Кроме того, показано, что новый вирус является и новым серотипом. Отличие вируса AMRV от HTNV подтверждено при исследовании штаммов, выделенных от больных и грызунов в реакции нейтрализации [9]. Совокупность полученных нами и другими исследователями данных подтвердила принадлежность вируса AMRV к новому виду рода *Hantavirus*. Установлено, что доля вируса AMRV в структуре заболеваемости ГЛПС в Приморском крае России составляла 56 % [4]. Анализ РНК изолятов от *A. peninsulae*, отловленных на территории Приморского и Хабаровского краев, выявил циркуляцию четырех филогенетически различающихся вариантов вируса AMRV. В 2017 г. международный комитет по таксономии вирусов принял но-

вые критерии межвидового различия хантавирусов, следствием которых стало включение вируса AMRV в состав вида *Hantaan orthohantavirus*, как отдельного генетического варианта [10].

Исследование изолятов хантавируса, циркулирующего в популяциях полевой мыши (*A. agrarius*) показало, что природным резервуаром дальневосточного варианта вируса HTNV являлась полевая мышь *A. agrarius manchuricus*. Этот вывод согласуется с результатами, полученными при исследовании *A. agrarius manchuricus* на территории Кореи и Китая [7, 11].

При анализе материала от серых крыс (носителей вируса SEOV) и больных ГЛПС установлено, что генетический вариант из Владивостока имел общее происхождение с вариантом вируса, циркулирующего в странах Юго-Восточной Азии (Камбоджа, Вьетнам и Сингапур) [12].

Изучено генетическое многообразие хантавирусов, циркулирующих в других видах мелких млекопитающих Дальнего Востока, для которых не установлена связь с заболеваниями человека. Долгое время считалось, что источником генетически различающихся вирусов Хабаровск (KHAV) и Владивосток (VLAV), циркулирующих на территории Дальнего Востока, является дальневосточная полевка (*Microtus fortis*) [13]. Сравнительный анализ РНК изолятов вирусов, циркулирующих в популяциях полевков рода *Microtus*, и митохондриальной ДНК носителей вируса показал, что у вирусов имеются разные природные резервуары: *M. fortis* для вируса VLAV и *M. maximowiczii* для вируса KHAV [14]. Эти данные подтверждены результатами исследований вирусов на территории Китая и Внутренней Монголии [15]. Циркуляцию KHAV и VLAV на территории Амурской области, Еврейской автономной области (АО) и Хабаровского края поддерживают *M. maximowiczii* и *M. fortis* соответственно. В Приморском крае циркулирует вирус VLAV, хантавирус KHAV в этом регионе не обнаружен.

На территории азиатской части континента носителями PUUV-подобного вируса являются красно-серые и красные полевки [16]. Ранее показано, что в красно-серых полевках на острове Хоккайдо в Японии циркулирует вирус HOKV [17]. Получено молекулярное доказательство циркуляции вируса HOKV среди *Myodes rufocanus* на Дальнем Востоке России и в Сибири [18]. Согласно новым критериям, вирус HOKV отнесен к виду *Puumala orthohantavirus* [10], однако до сих пор не решен вопрос о его значении в патологии человека.

В последнее десятилетие хантавирусы выявлены в новых природных резервуарах: насекомоядных и рукокрылых [19]. На Дальнем Востоке в популяциях бурозубок рода *Sorex* установлена циркуляция четырех видов хантавирусов: Лена (LENV), Артыбаш (ARTV), Кенкеме (KКMV) и Якеши (YKSV) [20]. Значение новых хантавирусов в патологии человека не изучено.

Целью исследований явился генетический анализ патогенных хантавирусов, циркулировавших на Дальнем Востоке в 2015–2018 гг. Использован подход, потенциально позволяющий выявлять в образцах все циркулирующие в дальневосточном регионе вирусы: патогенные вирусы (HTNV, AMRV и SEOV) и вирусы с неисследованным патогенным потенциалом (HOKV, KHAV, VLAV, LENV, ARTV, KKMV и YKSV).

Материалы и методы

Клинический диагноз «ГЛПС» или «подозрение на ГЛПС» у больных из очагов Дальнего Востока подтвержден увеличением титров специфических иммуноглобулинов в парных сыворотках крови с использованием антигенов вирусов HTNV, SEOV и PUUV. Специфические антитела определяли непрямой методом флуоресцирующих антител (НМФА), используя диагностикум ГЛПС поливалентный культуральный, выпускаемый ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» (Москва).

Для исследования вирусов, возбудителей ГЛПС, в период 2015–2018 гг. отобрано 64 образца крови больных ГЛПС из очагов Приморского (7), Хабаровского (57) краев и Еврейской АО (1). Основным критерием отбора стал лабораторно подтвержденный диагноз ГЛПС и наличие образцов крови, взятых не позднее 16 дней после начала заболевания. От всех больных, участвующих в исследовании, получено информированное согласие.

Сгустки крови больных ГЛПС помещали в стабилизирующий раствор RNeasy (QIAGEN GmbH, Германия) для последующего выделения РНК и ее анализа методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР).

Вирусную кДНК синтезировали с использованием обратной транскриптазы RevertAid Premium (Thermo Scientific, США) и родоспецифического праймера HPS (5'-TAGTAGTAGACTCC). Продукты двухраундовой амплификации получали с использованием серии праймеров по стандартному протоколу с использованием Hot start Taq ДНК-полимеразы производства фирмы «Сибэнзим» (Новосибирск). Серия праймеров и условия проведения реакции описаны ранее [21].

Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью алгоритма MUSCLE в программе MEGA7. Для построения филогенетических деревьев использован метод максимального правдоподобия (Maximum Likelihood) с моделью эволюции Tamura-Nei. Вычисления проводили для 1000 итераций.

Результаты и обсуждение

Все образцы протестированы методом ОТ-ПЦР с использованием родоспецифических праймеров

для L-сегмента генома [21]. РНК хантавирусов выявлена в 19 образцах (таблица). Полученные нуклеотидные последовательности фрагмента L-сегмента генома депонированы в банке данных GenBank под номерами MK189282–MK189300.

Анализ последовательностей L-сегмента (позиции 2969–3314) генома новых РНК изолятов от больных ГЛПС показал их принадлежность к трем видам хантавирусов HTNV, AMRV, SEOV, ранее выявленных от больных ГЛПС и их природных носителей на Дальнем Востоке России и в соседних странах – Китае и Корее [5, 7, 8] (рисунок). Вирус HTNV обнаружен у 13 больных ГЛПС. Филогенетический анализ выявил наличие трех генетических вариантов вируса среди новых РНК изолятов (рисунок). Установлено, что вирусные последовательности варианта HTNV-1 относятся к дальневосточному генетическому варианту HTNV и отличаются от опубликованных РНК изолятов вируса на 1,6–3,2 % по нуклеотидным последовательностям L-сегмента (0–1,7 % по кодируемому аминокислотным), тогда как от большинства штаммов вируса HTNV из Китая и Кореи – на 12,3–20,3 % (1,7 %). Один из опубликованных китайских изолятов из приграничной провинции Фуян близок к варианту HTNV-1, различие нуклеотидных последовательностей не превышает 4,1 %, а кодируемые аминокислотные последовательности идентичны. Все РНК изоляты варианта HTNV-1 выявлены от больных ГЛПС – жителей Хабаровского края. Ко второму варианту HTNV-2 отнесены два РНК изолята (1543 и 1721), отличающиеся от изолятов варианта HTNV-1 двумя и одной заменой соответственно, в кодируемой последовательности РНК-зависимой РНК полимеразы. Единственный новый РНК изолят из Еврейской АО (1516) отнесен к варианту HTNV-3. Нуклеотидная последовательность близка (0,3 % различий) к ранее идентифицированному изоляту Dubovoe JAO 424-19-15 (GenBank) из того же региона, тогда как различие с РНК изолятами вариантов HTNV-1 и HTNV-2 составило 3,8–6,0 %, при этом не выявлено различий в аминокислотных последовательностях.

Среди РНК изолятов вируса AMRV выявлено два генетических варианта. Изолят 7219 из Надеждинского района Приморского края, отнесенный к варианту AMRV-1, был близок к штамму H8205, изолированному от больного ГЛПС из Китая. Изоляты 1858 и 7194 из Хабаровского и Приморского краев отнесены к варианту AMRV-2. Различие нуклеотидных последовательностей двух вариантов составляло 12,0–13,6 %. Эти цифры сравнимы с различиями вариантов AMRV-1 и AMRV-2 с остальными штаммами вируса AMRV из Китая и Кореи – 11,3–15,2 %. При этом аминокислотные последовательности всех российских и китайских изолятов на анализируемом участке были идентичными.

Три изолята вируса SEOV, относящиеся к ранее идентифицированному варианту VDV [12], филогенетически близки со штаммами вируса из Юго-

Описание образцов крови от больных ГЛПС из ЕАО, Хабаровского и Приморского краев России и результаты тестирования
 Description of blood samples from HFRS patients from Jewish Autonomous Region (JAR), Khabarovsk and Primorsky Territories of Russia and results of testing

№ пациента Patient's No	Место жительства / Residence	Возраст (лет) Age (years)	Дата заболевания (мес.год) Date of infection (month.year)	нМФА Indirect fluorescent antibody method	ОТ-ПЦР RT-PCR
2015					
1532	Хабаровск / Khabarovsk	59	11.15	1:4096	HTNV
2016					
503	Хабаровский край / Khabarovsk Territory	36	05.16	1:16000	HTNV
1721	Хабаровск / Khabarovsk	52	10.16	1:1024	HTNV
1722	Хабаровск / Khabarovsk	32	10.16	1:16384	HTNV
1723	Хабаровск / Khabarovsk	29	10.16	1:1024	HTNV
1739	Хабаровск / Khabarovsk	78	10.16	1:512	HTNV
1799	Хабаровск / Khabarovsk	67	11.16	1:16384	HTNV
1805	Хабаровск / Khabarovsk	62	10.16	1:4096	HTNV
1858	Хабаровский край / Khabarovsk Territory	61	11.16	1:512	AMRV
1923	Хабаровск / Khabarovsk	32	12.16	1:1024	HTNV
2017					
1516	ЕАО / JAR	67	10.17	1:256	HTNV
1543	Хабаровск / Khabarovsk	42	10.17	1:1024	HTNV
1612	Хабаровск / Khabarovsk	30	11.17	1:1024	HTNV
1619	Хабаровск / Khabarovsk	30	12.17	1:256	HTNV
2018					
7139	Приморский край / Primorsky Territory	н.д. / n.d.	03.18	1:1024	SEOV
7152	Владивосток / Vladivostok	н.д. / n.d.	04.18	1:512	SEOV
7194	Владивосток / Vladivostok	н.д. / n.d.	06.18	1:512	AMRV
7219	Приморский край / Primorsky Territory	н.д. / n.d.	07.18	1:512	AMRV
7259	Владивосток / Vladivostok	н.д. / n.d.	08.18	1:2048	SEOV

Примечание: н.д. – нет данных.
 Note: n.d. – no data available.

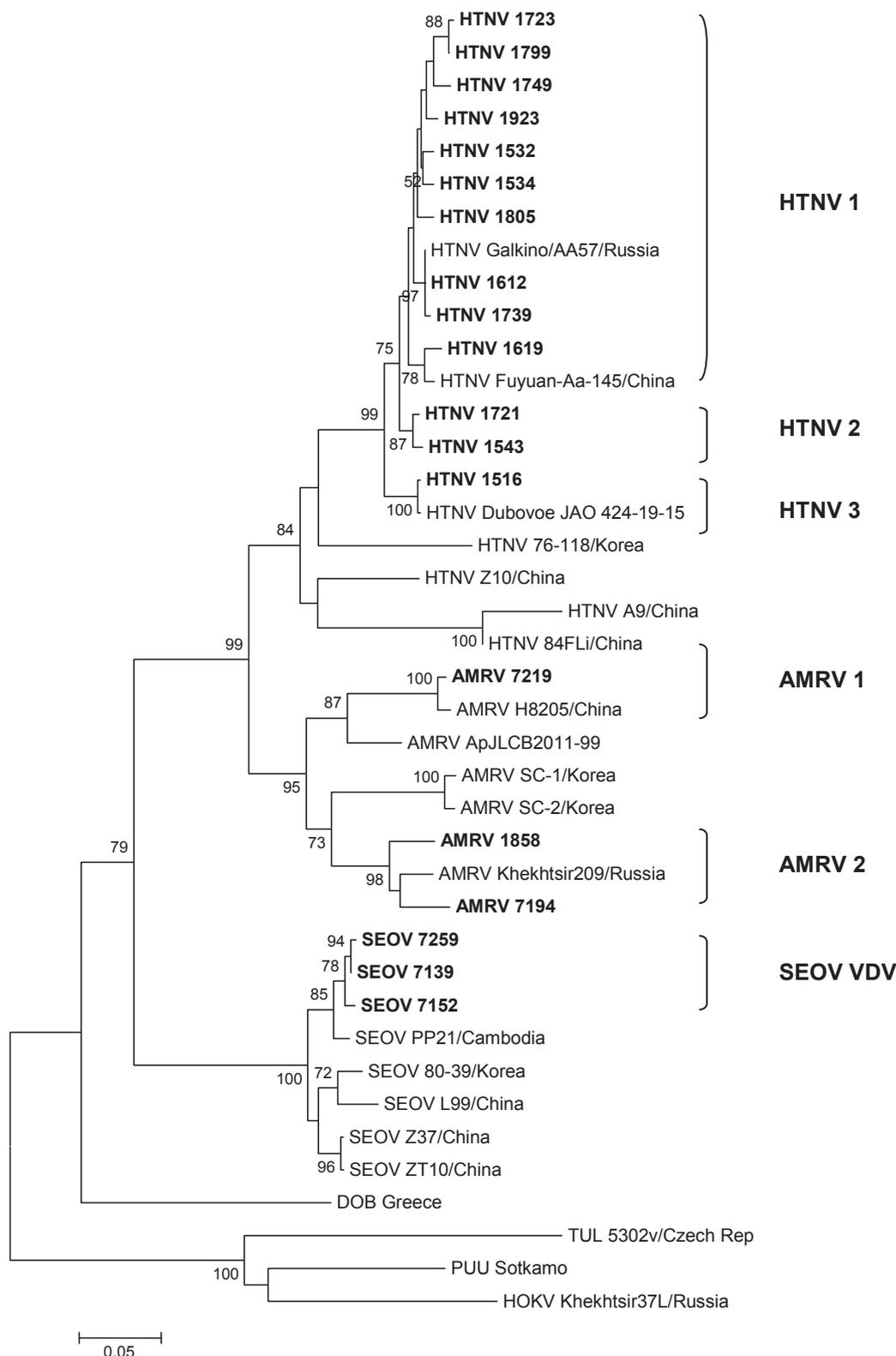
Восточной Азии – из Камбоджи и Вьетнама. Вариант вируса SEOV, циркулирующий среди серых крыс во Владивостоке, отличается от вариантов вируса из приграничных стран (Китая и Кореи) и, как предполагалось ранее, завезен из Юго-Восточной Азии на кораблях.

Полученные данные согласуются с ранее опубликованной информацией о циркуляции трех патогенных хантавирусов на территории Приморского и Хабаровского краев [5, 9]. Ранее при анализе образцов от восточно-азиатской лесной мыши *A. peninsulae* – природного хозяина вируса AMRV, установлено существование четырех вариантов вируса. В настоящем исследовании два из этих вариантов выявлены от больных ГЛПС. Два других варианта вируса AMRV циркулируют в удаленных районах Хабаровского края (Амурском и Солнечном) и не представлены в исследованной выборке образцов крови от больных ГЛПС.

Не менее двух вариантов вируса HTNV выявлено ранее при анализе образцов от природного хозяина вируса – полевой мыши *A. agrarius*. Анализ образцов от больных ГЛПС установил наличие трех

вариантов вируса HTNV, причем третий выявлен на приграничной с Китаем территории Еврейской АО и генетически близок к изолятам из Китая.

Ранее опубликованные данные генетического анализа циркулирующих в дальневосточном регионе хантавирусов от больных ГЛПС и их природных носителей основаны на исследовании других фрагментов вирусного генома. Главным образом это связано с использованием выбранных авторами видоспецифических праймеров, пригодных для анализа групп вирусов HTNV/AMRV/SEOV, либо PUUV/KHAV/VLAV/HOKV [5]. В данной работе для тестирования образцов использованы родоспецифические праймеры, позволяющие выявлять значительно более широкий набор известных хантавирусов, циркулирующих как среди грызунов, так и среди насекомых и рукокрылых [21]. Использование родоспецифических праймеров дает возможность выявлять более широкий набор потенциальных возбудителей хантавирусной инфекции. Поскольку клинические проявления инфекции для различных хантавирусов существенно разнятся, важным фактором является критерий отбора образцов для анализа. В исследованной выборке



Филогенетическое дерево, отображающее взаимосвязи хантавирусов от больных ГЛПС из дальневосточных регионов Российской Федерации и штаммов из других регионов мира. Дерево построено на основе нуклеотидных последовательностей L-сегмента генома (позиции 2969–3314) с использованием метода NJ, индексы поддержки рассчитаны для 1000 повторов. Жирным шрифтом выделены исследованные варианты хантавирусов

Phylogenetic tree reflecting the interactions between hantaviruses from HFRS patients from Far Eastern regions of Russia and strains from other regions of the world. The dendrogram is constructed on the basis of nucleotide sequences of L-segment of the genome (positions 2969–3314) using NJ method, support indices are calculated for 1000 repeats. Studied variants of Hantaviruses are shown in bold

образцов представлены случаи средней и тяжелой форм ГЛПС, характерных для дальневосточного региона Российской Федерации. Кроме того, для подтверждения клинического диагноза использо-

ван диагностиком на основе вирусов HTNV/SEOV/PUUV. Новые хантавирусы, выявленные среди насекомых и рукокрылых, существенно отличаются по своим генетическим и аминокислотным последовательностям, и как следствие, по антигенным характеристикам, и для своего серологического выявления требуют разработки специфических тест-систем. На основании этих данных можно предполагать, что среди стандартной выборки образцов от больных ГЛПС маловероятно обнаружение новых патогенных хантавирусов, вызывающих клинические проявления, отличающиеся от классической формы ГЛПС, либо имеющих отличающиеся антигенные характеристики.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

- Jonsson C.B., Figueiredo L.T.M., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(2):412–41. DOI: 10.1128/CMR.00062-09.
- Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К., Башкирцев В.Н., Седова Н.С., Малкин А.Е., Горбачкова Е.А., Балакирев А.Е., Дроздов С.Г., Сикора И.В., Шукина И.А., Савельев С.И., Богатова И.С., Транквиловский Д.В., Чубирко М.И., Торубарова Е.С., Нургалева Р.Г., Минин Г.Д., Загидуллин И.М., Иванова А.А., Жуков В.И., Морозов С.Г., Хайбулина С.Ф., Морзунов С.П. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добрава/Белград. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2005; 4:28–34.
- Klempa B., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Yunicheva Y.V., Morozov V.G., Okulova N.M., Slyusarenko G.P., Smirnov A., Kruger D.H. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerg. Inf. Dis.* 2008; 14(4):617–25. DOI: 10.3201/eid1404.071310.
- Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г., Максема И.Г., Симонова Т.Л., Симонов С.Б. Хантавирусная инфекция в Приморском крае – эпидемиологическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2006; S3:74–7.
- Yashina L.N., Patrushev N.A., Ivanov L.I., Slonova R.A., Mishin V., Kompanez G.G., Zdanovskaya N.I., Kuzina I.I., Safronov P.F., Chizhikov V.E., Schmaljohn C., Netesov S.V. Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East of Russia. *Virus Res.* 2000; 70(1–2):31–44. DOI: 10.1016/s0168-1702(00)00203-3.
- Yashina L., Mishin V., Zdanovskaya N., Schmaljohn C., Ivanov L. A newly discovered variant of a hantavirus in *Apodemus peninsulae*, Far Eastern Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7:912–913.
- Kariwa H., Yoshimatsu K., Arikawa J. Hantavirus infection in East Asia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 30(5–6): 341–56. DOI: 10.1016/j.cimid.2007.05.011.
- Zhang Y.Z., Zou Y., Yao L.S., Hu G.W., Du Z.S., Jin L.Z., Liu Y.Y., Wang H.X., Chen X., Chen H.X., Fu Z.F. Isolation and characterization of hantaviruses carried by *Apodemus peninsulae* in Jilin, China. *J. Gen. Virol.* 2007; 88(Pt4):1295–331. DOI: 10.1099/vir.0.82534-0.
- Kariwa H., Yoshikawa K., Tanikawa Y., Seto T., Sanada T., Saasa N., Ivanov L.I., Slonova R., Zakharycheva T.A., Nakamura I., Yoshimatsu K., Arikawa J., Yoshii K., Takashima I. Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia and etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012; 86(3):545–53. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.11-0297.
- Maes P., Adkins S., Alkhovskiy S.V., Avšič-Zupanc T., Ballinger M.J., Bente D.A., Beer M., Bergeron E., Blair C.D., Briese T., Buchmeier M.J., Burt F.J., Calisher C.H., Charrel R.N., Choi I.R., Clegg J.C.S., Juan Carlos de la Torre, Xavier de Lamballerie, DeRisi J.L., Digiaro M., Drebot M., Ebihara H., Elbeaino T., Ergünay K., Fulhorst C.F., Garrison A.R., Gao G.F., Gonzalez J.-P.J., Groschup M.H., Günther S., Haenni A.-L., Hall R.A., Hewson R., Hughes H.R., Jain R.K., Jonson M.G., Junglen S., Klempa B., Klingström J., Kormelink R., Lambert A.J., S.A. Langevin, Lukashевич I.S., Marklewitz M., Giovanni P., Martelli, Mielke-Ehret N., Mirazimi A., Mühlbach H.-P., Naidu R., Nunes M.R.T., Palacios G., Papa A., Paweska J.T., Peters C.J., Plyusnin A., Radoshitzky S.R., Resende R.O., Romanowski V., Sall A.A., Salvato M.S., Sasaya T., Schmaljohn

- Shi X., Shirako Y., Simmonds P., Sironi M., Song J.-W., Spengler J.R., Stengle M.D., Tesh R.B., Turina M., Wei T., Whitfield A.E., Yeh S.-D., Zerbini F.M., Zhang Y.-Z., Zhou X., Kuhn J.H. Taxonomy of the order Bunyavirales: Second update 2018. *Arch. Virol.* 2019; 164(3):927–41. DOI: 10.1007/s00705-018-04127-3.
- Zou Y., Hu J., Wang Z.X., Wang D.M., Li M.H., Ren G.D., Duan Z.X., Fu Z.F., Plyusnin A., Zhang Y.Z. Molecular diversity and phylogeny of Hantaan virus in Guizhou, China: evidence for Guizhou as a radiation center of the present Hantaan virus. *J. Gen. Virol.* 2008; 89(Pt8):1987–97. DOI: 10.1099/vir.0.2008/000497-0.
- Слонова Р.А., Яшина Л.Н., Компанец Г.Г., Мишин В.А. Антигенная и генетическая характеристика штаммов вируса Сеул – возбудителя геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Вопросы вирусологии.* 2003; 48(3):10–4.
- Hörling J., Chizhikov V., Lundkvist A., Jonsson M., Ivanov A., Dekonenko A., Niklasson B., Dzagurova T., Peters C.J., Tkachenko E., Nichol S. Khabarovsk virus: a phylogenetically and serologically distinct hantavirus isolated from *Microtus fortis* trapped in far-east Russia. *J. Gen. Virol.* 1996; 77(Pt):687–94. DOI: 10.1099/0022-1317-77-4-687.
- Яшина Л.Н., Иванов Л.И., Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Гуроров В.В., Кушнарева Т.В., Высочина Н.П., Абрамов С.А., Дупал Т.А., Пуховская Н.М., Здановская Н.И. Хантавирусы, циркулирующие в полевках *Microtus fortis* и *Microtus maxmowiczii*. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2008; 2:47–9.
- Zou Y., Wang J.B., Gaowa H.S., Yao L.S., Hu G.W., Li M.H., Chen H.X., Plyusnin A., Shao R., Zhang Y.Z. Isolation and genetic characterization of hantaviruses carried by *Microtus voles* in China. *J. Med. Virol.* 2008; 80(4):680–8. DOI: 10.1002/jmv.21119.
- Иванов Л.И., Здановская Н.И., Ткаченко Е.А., Резапкин Г.В., Рыльцева Е.В., Гапонова Л.К., Воробьева Р.Н., Волков В.И. Ареал и природные резервуары вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом на Дальнем Востоке России. *Вопросы вирусологии.* 1989; 34(5):595–8.
- Kariwa H., Yashimatsu K., Sawabe J., Yokota E., Arikawa J., Takashima I., Fukushima H., Lundkvist A., Shubin F.N., Isachkova L.M., Slonova R.A., Leonova G.N., Hashimoto N. Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia. *Virus Res.* 1999; 59(2):219–28. DOI: 10.1016/s0168-1702(98)00141-5.
- Яшина Л.Н., Слонова Р.А., Олейник О.В., Кузина И.И., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г., Симонов С.Б., Симонова Т.Л., Морзунов С.П., Нетесов С.В. Новый генетический вариант вируса Пуумала в Приморье и его природный носитель, красносерая полевка *Clethrionomys rufocanus*. *Вопросы вирусологии.* 2004; 49(6):34–8.
- Zhang Y.Z. Discovery of hantaviruses in bats and insectivores and the evolution of the genus Hantavirus. *Virus Res.* 2014; 187:15–21.
- Yashina L.N., Kartashov M.Yu., Wang W., Li K., Zdanovskaya N.I., Ivanov L.I., Zhang Y.Z. Co-circulation of distinct shrew-borne hantaviruses in the far east of Russia. *Virus Res.* 2019; 272:197717. DOI: 10.1016/j.virusres.2019.197717.
- Klempa B., Fichet-Calvet E., Lecompte E., Auste B., Aniskin V., Meisel H., Denys C., Koivogui L., Jan ter Meulen, Krüger D.H. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12:838–40. DOI: 10.3201/eid1205.051487.

References

- Jonsson C.B., Figueiredo L.T.M., Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(2):412–41. DOI: 10.1128/CMR.00062-09.
- Tkachenko E.A., Bernshtein A.D., Dzagurova T.K., Bashkirtsev V.N., Sedova N.S., Malkin A.E., Gorbachkova E.A., Balakirev A.E., Drozдов S.G., Sikora I.V., Shchukina I.A., Savel'ev S.I., Bogatova I.S., Trankvilevsky D.V., Chubirko M.I., Torubarova E.S., Nurgaleeva R.G., Minin G.D., Zagidullin I.M., Ivanova A.A., Zhukov V.I., Morozov S.G., Haibulina S.F., Morzunov S.P. [Comparative analysis of epidemic outbreaks of hemorrhagic fever with renal syndrome, caused by Puumula, and Dobrava/Belgrade viruses]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2005; 4:28–34.
- Klempa B., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Yunicheva Y.V., Morozov V.G., Okulova N.M., Slyusarenko G.P., Smirnov A., Kruger D.H. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by 2 lineages of Dobrava hantavirus, Russia. *Emerg. Inf. Dis.* 2008; 14(4):617–25. DOI: 10.3201/eid1404.071310.
- Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G., Maksema I.G., Simonova T.L., Simonov S.B. [Hantavirus infection in the Primorsky Territory – epidemiological situation in the foci, where various serotype circulate]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2006; S3:74–7.
- Yashina L.N., Patrushev N.A., Ivanov L.I., Slonova R.A., Mishin V., Kompanez G.G., Zdanovskaya N.I., Kuzina I.I., Safronov P.F., Chizhikov V.E., Schmaljohn C., Netesov S.V. Genetic diversity

- of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East of Russia. *Virus Res.* 2000; 70(1-2):31-44. DOI: 10.1016/S0168-1702(00)00203-3.
6. Yashina L., Mishin V., Zdanovskaya N., Schmaljohn C., Ivanov L. A newly discovered variant of a hantavirus in *Apodemus peninsulae*, Far Eastern Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7:912-913.
7. Kariwa H., Yoshimatsu K., Arikawa J. Hantavirus infection in East Asia. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 30(5-6): 341-56. DOI: 10.1016/j.cimid.2007.05.011.
8. Zhang Y.Z., Zou Y., Yao L.S., Hu G.W., Du Z.S., Jin L.Z., Liu Y.Y., Wang H.X., Chen X., Chen H.X., Fu Z.F. Isolation and characterization of hantaviruses carried by *Apodemus peninsulae* in Jilin, China. *J. Gen. Virol.* 2007; 88(Pt4):1295-331. DOI: 10.1099/vir.0.82534-0.
9. Kariwa H., Yoshikawa K., Tanikawa Y., Seto T., Sanada T., Saasa N., Ivanov L.I., Slonova R., Zakharycheva T.A., Nakamura I., Yoshimatsu K., Arikawa J., Yoshii K., Takashima I. Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia and etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012; 86(3):545-53. DOI: 10.4269/ajtmh.2012.11-0297.
10. Maes P., Adkins S., Alkhovsky S.V., Avšič-Zupanc T., Ballinger M.J., Bente D.A., Beer M., Bergeron E., Blair C.D., Briese T., Buchmeier M.J., Burt F.J., Calisher C.H., Charrel R.N., Choi I.R., Clegg J.C.S., Juan Carlos de la Torre, Xavier de Lamballerie, DeRisi J.L., Digiaro M., Drebot M., Ebihara H., Elbeaino T., Ergünay K., Fulhorst C.F., Garrison A.R., Gao G.F., Gonzalez J.-P.J., Groschup M.H., Günther S., Haenni A.-L., Hall R.A., Hewson R., Hughes H.R., Jain R.K., Jonson M.G., Junglen S., Klempa B., Klingström J., Kormelink R., Lambert A.J., S.A. Langevin, Lukashovich I.S., Marklewitz M., Giovanni P. Martelli, Mielke-Ehret N., Mirazimi A., Mühlbach H.-P., Naidu R., Nunes M.R.T., Palacios G., Papa A., Paweska J.T., Peters C.J., Plyusnin A., Radoshitzky S.R., Resende R.O., Romanowski V., Sall A.A., Salvato M.S., Sasaya T., Schmaljohn C., Shi X., Shirako Y., Simmonds P., Sironi M., Song J.-W., Spengler J.R., Stenglein M.D., Tesh R.B., Turina M., Wèi T., Whitfield A.E., Yeh S.-D., Zerbini F.M., Zhang Y.-Z., Zhou X., Kuhn J.H. Taxonomy of the order Bunyavirales: Second update 2018. *Arch. Virol.* 2019; 164(3):927-41. DOI: 10.1007/s00705-018-04127-3.
11. Zou Y., Hu J., Wang Z.X., Wang D.M., Li M.H., Ren G.D., Duan Z.X., Fu Z.F., Plyusnin A., Zhang Y.Z. Molecular diversity and phylogeny of Hantaan virus in Guizhou, China: evidence for Guizhou as a radiation center of the present Hantaan virus. *J. Gen. Virol.* 2008; 89(Pt8):1987-97. DOI: 10.1099/vir.0.2008/000497-0.
12. Slonova R.A., Yashina L.N., Kompanets G.G., Mishin V.A. Antigen and genetic characteristics of Seoul virus strains – agent of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2003; 48(3):10-4.
13. Hörling J., Chizhikov V., Lundkvist A., Jonsson M., Ivanov A., Dekonenko A., Niklasson B., Dzagurova T., Peters C.J., Tkachenko E., Nichol S. Khabarovsk virus: a phylogenetically and serologically distinct hantavirus isolated from *Microtus fortis* trapped in far-east Russia. *J. Gen. Virol.* 1996; 77(Pt):687-94. DOI: 10.1099/0022-1317-77-4-687.
14. Yashina L.N., Ivanov L.I., Slonova R.A., Kompanets G.G., Gutorov V.V., Kushnareva T.V., Vysochina N.P., Abramov S.A., Dupal T.A., Pukhovskaya N.M., Zdanovskaya N.I. [Hantaviruses circulating in voles *Microtus fortis* and *Microtus maximowiczii*]. *Tikhookeansky Meditsinskii Zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2008; 2:47-9.
15. Zou Y., Wang J.B., Gaowa H.S., Yao L.S., Hu G.W., Li M.H., Chen H.X., Plyusnin A., Shao R., Zhang Y.Z. Isolation and genetic characterization of hantaviruses carried by *Microtus voles* in China. *J. Med. Virol.* 2008; 80(4):680-8. DOI: 10.1002/jmv.21119.
16. Ivanov L.I., Zdanovskaya N.I., Tkachenko E.A., Rezapkin G.V., Ryl'ceva E.V., Gaponova L.K., Vorob'eva R.N., Volkov V.I. [Areal and natural reservoirs of the virus of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East of Russia]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 1989; 34(5):595-8.
17. Kariwa H., Yashimatsu K., Sawabe J., Yokota E., Arikawa J., Takashima I., Fukushima H., Lundkvist A., Shubin F.N., Isachkova L.M., Slonova R.A., Leonova G.N., Hashimoto N. Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia. *Virus Res.* 1999; 59(2):219-28. DOI: 10.1016/S0168-1702-(98)00141-5.
18. Yashina L.N., Slonova R.A., Oleinik O.V., Kuzina I.I., Kushnareva T.V., Kompanets G.G., Simonov S.B., Simonova T.L., Morzunov S.P., Netesov S.V. [New genetic variant of Puumala virus in Primorye and its natural carrier, red-grey vole *Clethrionomys rufocanus*]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2004; 49(6):34-8.
19. Zhang Y.Z. Discovery of hantaviruses in bats and insectivores and the evolution of the genus Hantavirus. *Virus Res.* 2014; 187:15-21.
20. Yashina L.N., Kartashov M.Yu., Wang W., Li K., Zdanovskaya N.I., Ivanov L.I., Zhang Y.Z. Co-circulation of distinct shrew-borne hantaviruses in the far east of Russia. *Virus Res.* 2019; 272:197717. DOI: 10.1016/j.virusres.2019.197717.
21. Klempa B., Fichet-Calvet E., Lecompte E., Auste B., Aniskin V., Meisel H., Denys C., Koivogui L., Jan ter Meulen, Krüger D.H. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12:838-40. DOI: 10/3201/eid1205.051487.

Authors:

Yashina L.N., Smetannikova N.A. State Scientific Centre of Virology and Biotechnology "Vector". Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Kompanets G.G. G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1, Selskaya St., Vladivostok, Russian Federation.

Zdanovskaya N.I., Ivanov L.I. Khabarovsk Plague Control Station, 7, Sanytarny Lany, Khabarovsk, 680031, Russian Federation. E-mail: chum@chum.khv.ru.

Об авторах:

Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Компанец Г.Г. Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова. Российская Федерация, Владивосток, Сельская, 1.

Здановская Н.И., Иванов Л.И. Хабаровская противочумная станция. Российская Федерация, 680031, Хабаровск, Санитарный пер., 7. E-mail: chum@chum.khv.ru.

Поступила 29.10.19.

Отправлена на доработку 25.11.19.

Принята к публ. 26.11.19.