

DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-150-156

УДК 616.98:578.8(470.44)

Л.Н. Яшина¹, Т.В. Трегубчак¹, Б.С. Малышев¹, Н.А. Сметанникова¹, И.В. Грищенко¹, А.А. Дольский¹,
А.Н. Швалов¹, А.В. Зайковская¹, А.В. Казанцев², В.Н. Чекашов², Т.Ю. Красовская²**ВОЗБУДИТЕЛЬ ВСПЫШКИ ГЛПС В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ, 2019 г.**¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация;
²ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Патогенные хантавирусы, принадлежащие к роду *Orthohantavirus* семейства *Hantaviridae*, широко распространены во многих регионах мира и являются возбудителями геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Европе и Азии. На территории европейской части России наиболее активные очаги ГЛПС располагаются на территории оптимума ареала обитания природного носителя вируса Пуумала (PUUV), рыжих полевков (*Myodes glareolus*), – в Среднем Поволжье и Предуралье. Наибольшее количество заболевших ГЛПС регистрируется в Приволжском федеральном округе. В 2019 г. на территории Саратовской области зарегистрирована вспышка ГЛПС, число заболевших составило 2702 человека, среди которых преобладали жители Саратова и Саратовского района. **Цель работы** – генетическое типирование возбудителей от больных ГЛПС и носителей во время вспышки 2019 г. в Саратове и филогенетический анализ полноразмерных геномов вируса от природных носителей. **Материалы и методы.** Для генетического исследования использовано восемь образцов от больных ГЛПС из Саратова (2019) и три образца тканей легких рыжих полевков, отловленных в окрестностях Саратова (2019). Все образцы проанализированы методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием и филогенетическим анализом. **Результаты и обсуждение.** Генотипированы шесть РНК-изолятов хантавирусов от больных ГЛПС, получены полноразмерные геномы трех РНК-изолятов от носителей вируса. Показано, что возбудителем вспышки ГЛПС в Саратове был вирус PUUV. Исследованный вариант вируса относится к генетической ветви RUS, наиболее близок к штаммам из Удмуртии и Татарстана и отличается от вариантов вируса, циркулирующих на территории Республики Башкортостан и Самарской области.

Ключевые слова: хантавирус, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, вспышка ГЛПС, Россия.

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

Для цитирования: Яшина Л.Н., Трегубчак Т.В., Малышев Б.С., Сметанникова Н.А., Грищенко И.В., Дольский А.А., Швалов А.Н., Зайковская А.В., Казанцев А.В., Чекашов В.Н., Красовская Т.Ю. Возбудитель вспышки ГЛПС в Саратовской области, 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 4:150–156. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-150-156

Поступила 07.06.2021. Принята к публ. 13.06.2021.

L.N. Yashina¹, T.V. Tregubchak¹, B.S. Malyshev¹, N.A. Smetannikova¹, I.V. Grishchenko¹,
A.A. Dol'sky¹, A.N. Shvalov¹, A.V. Zaykovskaya¹, A.V. Kazantsev², V.N. Chekashov²,
T.Yu. Krasovskaya²

Hantavirus Associated with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Outbreak in the Saratov Region in 2019¹State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;²Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Abstract. Pathogenic hantaviruses, belonging to the family *Hantaviridae*, genus *Orthohantavirus*, are widely spread in many regions of the world and cause hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Europe and Asia. In the European Russia, the most active HFRS foci are located in the optimum habitat area of natural reservoir of the Puumala virus (PUUV), bank voles (*Myodes glareolus*), – in the Middle Volga and Cis-Urals. The largest number of cases of HFRS was registered in the Volga Federal District. In 2019, an outbreak of HFRS was registered among the residents of Saratov and the Saratov Region, the number of cases was 2702. **Objective** of the study was genetic identification of hantaviruses from HFRS patients and rodent carriers and phylogenetic analysis of full-size genomes from natural hosts during HFRS outbreak in the Saratov Region, 2019. **Materials and methods.** Blood samples of 8 HFRS patients from Saratov and 3 lung samples of bank voles captured in the suburb of Saratov were analyzed using reverse transcription polymerase chain reaction, followed by sequencing and phylogenetic analysis. **Results and discussion.** A total of 6 viral RNA isolates from HFRS patients were genetically typed, full-length RNA-isolate genomes were obtained for 3 natural carriers. Our data indicate that PUUV virus was associated with HFRS outbreak in Saratov. Genetic analysis revealed that the virus belonged to RUS lineage of PUUV, related most closely to strains from Udmurtia and Tatarstan and differed from strains circulating in the territory of Bashkortostan and Samara Region.

Key words: hantavirus, hemorrhagic fever with renal syndrome, HFRS outbreak, Russia.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

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

Citation: Yashina L.N., Tregubchak T.V., Malyshev B.S., Smetannikova N.A., Grishchenko I.V., Dol'sky A.A., Shvalov A.N., Zaykovskaya A.V., Kazantsev A.V., Chekashov V.N., Krasovskaya T.Yu. Hantavirus Associated with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Outbreak in the Saratov Region in 2019. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; 4:150–156. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-150-156

Received 07.06.2021. Accepted 13.06.2021.

Yashina L.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2844-7835>
Tregubchak T.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9608-2044>
Malyshev B.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3004-3020>
Smetannikova N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-8071>
Grishchenko I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2227-8500>
Dol'sky A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9956-1163>

Shvalov A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6890-1575>
Zaykovskaya A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0450-5212>
Kazantsev A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1790-0411>
Chekashov V.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9593-4353>
Krasovskaya T.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7663-5502>

В настоящее время геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) выявлена на всех континентах [1–2]. Заболевание вызывают вирусы, принадлежащие к роду *Orthohantavirus*, включая вирус Хантаан (HTNV) и его генетический вариант Амур (AMRV), Сеул (SEOV), Добрава/Белград (DOBV), Пуумала (PUUV) и Тула (TULV). Хантавирусы (семейство *Hantaviridae*) имеют РНК-геном отрицательной полярности, состоящий из трех сегментов: малого (S), среднего (M) и большого (L).

До недавнего времени ГЛПС занимала лидирующее положение по заболеваемости среди природно-очаговых заболеваний человека в Российской Федерации. По данным Роспотребнадзора, только с 2000 по 2018 год в 68 субъектах Российской Федерации зарегистрировано 137430 случаев заболевания ГЛПС, из них 570 – с летальным исходом. Пространственное распределение природных очагов и характер циркуляции возбудителя обусловлен распространением и экологическими особенностями их резервуарных хозяев. На европейской части территории ГЛПС вызывает в основном вирус PUUV, который циркулирует в лесных очагах инфекции [3]. Широкое распространение хантавируса PUUV связано с обширным ареалом рыжей полевки (*Myodes glareolus*), которая служит его основным резервуаром в природе и источником заражения людей. Поэтому наиболее активные лесные очаги ГЛПС расположены в оптимальном ареале этих грызунов – в Среднем Поволжье и Предуралье [4]. Наибольшее количество заболеваний ГЛПС регистрируется в Приволжском федеральном округе. По данным Роспотребнадзора, именно на этот регион приходится 82,2 % от общей заболеваемости по стране. Часть (0,8 %) случаев ГЛПС связана с инфицированием двумя вариантами вируса DOBV, Куркино (DOBV-Aa) и Сочи (DOBV-Ap), ассоциированными с западным подвидом полевой мыши (*Apodemus agrarius agrarius*) и кавказской лесной мыши (*Apodemus ponticus*) соответственно [3]. В последние годы в Европе выявлены случаи инфицирования людей вирусом TULV [5], однако в РФ прецедентов не было, хотя циркуляция вируса установлена в нескольких видах природных носителей [6–8].

PUUV вместе со своим хозяином, рыжей полевкой, найден по всей территории Европы, за исключением района Средиземноморского побережья, Испании и Греции [9]. Штаммы PUUV группируются по географическому признаку, отражающему историю и пути распространения природного хозяина вируса – рыжей полевки [10]. Последние изменения в распространении рыжей полевки произошли 10 тыс. лет назад после ледникового периода, когда грызу-

ны повторно колонизировали Европу и особенно Скандинавский полуостров. Показано, что миграция шла по трем направлениям и проявилась в эволюционных взаимосвязях PUUV. Филогенетическое дерево включает восемь ветвей PUUV: финскую (FIN), российскую (RUS), северо-скандинавскую (N-SCA), южно-скандинавскую (S-SCA), датскую (DAN), латвийскую (LAT), альпо-адриатическую (ALAD) и центрально-европейскую (CE) [9]. Поскольку штаммы, входящие в каждую из ветвей, достаточно разнородны (14,0–16,6 % различий), они разбиваются на группы.

Однако к востоку от Урала рыжая полевка не так многочисленна и, как правило, уступает по численности красной и красно-серой полевкам. На территории азиатской части континента циркулируют PUUV-подобные вирусы. Первым из PUUV-подобных хантавирусов открыт вирус Хоккайдо (HOKV) [11]. Установлено, что HOKV широко распространен на территории азиатской части России и циркулирует в двух видах полевки: красно-серой (*Myodes rufocanus*) и красной (*Myodes rutilus*) [12]. В Корею от королевских полевков *Myodes regulus* (прежнее название *Eothenomys regulus*) выявлены РНК-изоляты PUUV-подобного хантавируса, названного вирусом Мужу (MUJV) [13]. В Китае от полевков *Myodes eleus* выявлен еще один PUUV-подобный вирус – Fusong (FUSV) [14]. Таким образом, в настоящее время филогенетическая клада PUUV-подобных вирусов образована тремя видами хантавирусов, ассоциированными с полевками рода *Myodes*: HOKV, MUJV и FUSV.

Российские штаммы PUUV входят в состав двух ветвей, RUS и FIN, каждая из которых делится на группы. Штаммы с территории европейской части России образуют пять групп: «Самара», «Татарстан-Удмуртия», две группы штаммов из Башкортостана, входящие в состав ветви RUS, и штаммы из Карелии, входящие в группу «Карелия-Финляндия» ветви FIN [9, 15, 16]. На территории Омской и Тюменской областей среди *M. glareolus* установлена циркуляция группы «Омск-Тюмень», также входящей в состав ветви FIN, объединяющей штаммы из Финляндии и России [12, 17].

Динамика заболеваемости ГЛПС характеризуется циклическими подъемами, которые регистрируются каждые 2–4 года с двухлетними пиками, как в 2008–2009 и 2014–2015 гг. Определяющим фактором является инфицированность и численность рыжей полевки, зависящая от климатических условий, кормовой базы и доступных мест обитания. В 2019 г. на территории России зарегистрировано 13996 случаев ГЛПС, что связано с увеличением числа случаев ГЛПС в 2,5 раза во всех субъектах Приволжского фе-

дерального округа [4]. Наиболее выраженный рост количества больных ГЛПС в 2019 г. отмечен на территории Саратовской области, где зарегистрировано 2702 случая, в том числе среди жителей Саратова и Саратовского района число заболевших составило 2084 человека [18]. Заражение этих лиц в подавляющем большинстве случаев связано с пребыванием в природном парке «Кумысная поляна» или его окрестностях. Показано, что основными факторами, повлиявшими на резкий рост заболеваемости ГЛПС, послужили высокая численность инфицированных грызунов, обусловленная относительно мягкой и снежной зимой 2018–2019 гг., и неудовлетворительное лесопарковое состояние зон отдыха в окрестностях города Саратова.

Цель исследований – генетический анализ вирусов-возбудителей от больных ГЛПС и носителей во время вспышки 2019 г. в Саратове и полноразмерных геномов вирусов от природных носителей.

Материалы и методы

Клинический диагноз ГЛПС у больных из вспышки в Саратове подтвержден наличием специфических антител классов IgG и IgM методом ИФА с помощью тест-систем «ВектоХанта-IgG» и «ВектоХанта-IgM» («Вектор-Бест», Россия) и выявлением вирусной РНК в образцах крови методом ОТ-ПЦР с помощью тест-системы «ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ» («Синтол», Россия). Той же тест-системой присутствие вирусной РНК выявляли в образцах легких рыжих полевок. РНК выделяли из сгустков крови больных ГЛПС и суспензий легких грызунов с помощью набора «Рибо-преп» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия).

Генетическое типирование хантавирусов в РНК-содержащих образцах проводили с использованием серии праймеров, описанной ранее [19]. Вирусную кДНК синтезировали с использованием обратной транскриптазы RevertAid Premium (Thermo Scientific, США) и родоспецифического праймера HPS (5'-TAGTAGTAGACTCC). Продукты двухраундовой амплификации получали по стандартному протоколу с использованием Hot start Taq ДНК-полимеразы производства «Сибэнзим» (Россия). Серию праймеров для получения полноразмерных последовательностей генома выбирали авторы.

Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью алгоритма MUSCLE в программе MEGA7. Для построения филогенетических деревьев использован метод ближайших соседей (Neighbour-joining) с моделью эволюции Tamura-Nei [20]. Вычисления проводили для 1000 итераций.

Полученные нуклеотидные последовательности фрагмента L-сегмента генома депонированы в банке данных GenBank под номерами MN627217–MN627220, MZ014463–MZ014464, полноразмерные геномы – MZ014465–MZ014473.

Результаты и обсуждение

Исследован материал (кровь, сыворотка крови) от пациентов с клиническим (предварительным) диагнозом ГЛПС, находившихся на лечении в медицинских организациях Саратова. Носителей (рыжих полевок) отлавливали в природном парке «Кумысная поляна» и его окрестностях. Первичный скрининг образцов крови пациентов и образцов суспензий легких рыжих полевок с помощью тест-системы «ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ» выявил значения порогового цикла Ct в образцах от пациентов в интервале 23,9–29,6, а в образцах тканей легких рыжих полевок – в интервале 13,4–33,8. Установлен высокий уровень инфицированности рыжих полевок, в 14 из 21 (66,7 %) обследованных животных обнаружена РНК вируса Пуумала.

Для дальнейшего анализа отобрано восемь образцов крови от больных ГЛПС со среднетяжелым клиническим течением из Саратова, в крови которых обнаружена РНК вируса Пуумала со значением Ct не менее 30,0. В сыворотке крови этих пациентов выявлены антитела классов IgM и IgG к хантавирусам – возбудителям ГЛПС. Для анализа носителей вируса отобраны три образца тканей легких от рыжих полевок со значениями Ct в интервале 13,4–16,4.

Для типирования возбудителя ГЛПС использованы препараты крови больных ГЛПС, заболевших в мае 2019 г., и образцы природных носителей, отловленных в окрестностях Саратова в тот же период и имеющих вирусную РНК. Анализ проводили методом двухраундовой ОТ-ПЦР с использованием родоспецифических праймеров к L-сегменту генома [19]. Положительными оказались шесть из восьми исследованных образцов от больных ГЛПС и три из трех от рыжих полевок. Сравнение полученных последовательностей фрагментов L-сегмента генома с опубликованными в банке данных GenBank показало, что новые РНК-изоляты принадлежат к хантавирусу PUUV (рис. 1). РНК-изоляты из Саратова отличались друг от друга не более чем на 0,7 % и были наиболее близки к генетическому варианту PUUV, ранее выявленному в образцах от рыжих полевок из Самарской области и Республики Татарстан (штаммы Samara_94/CG/2005, Samara_49/CG/2005, Kazan). Различия новых нуклеотидных последовательностей с указанными штаммами составляло 3,6–4,6 %. Большой процент различия (11,6–12,2 %) выявлен со штаммами из Башкортостана (CG1820/POR, DTK/Ufa-97), также входящими в генетическую ветвь RUS, и со штаммами, относящимися к другим генетическим ветвям (более 12,2 %).

Для анализа полноразмерных геномов выбраны три образца суспензий легких от носителей вируса, рыжих полевок (*M. glareolus*), отловленных на территории природного парка «Кумысная поляна» в окрестностях Саратова. РНК, выделенная из тканей легких, использована для получения полноразмерных малого (S), среднего (M) и большого (L) сегментов

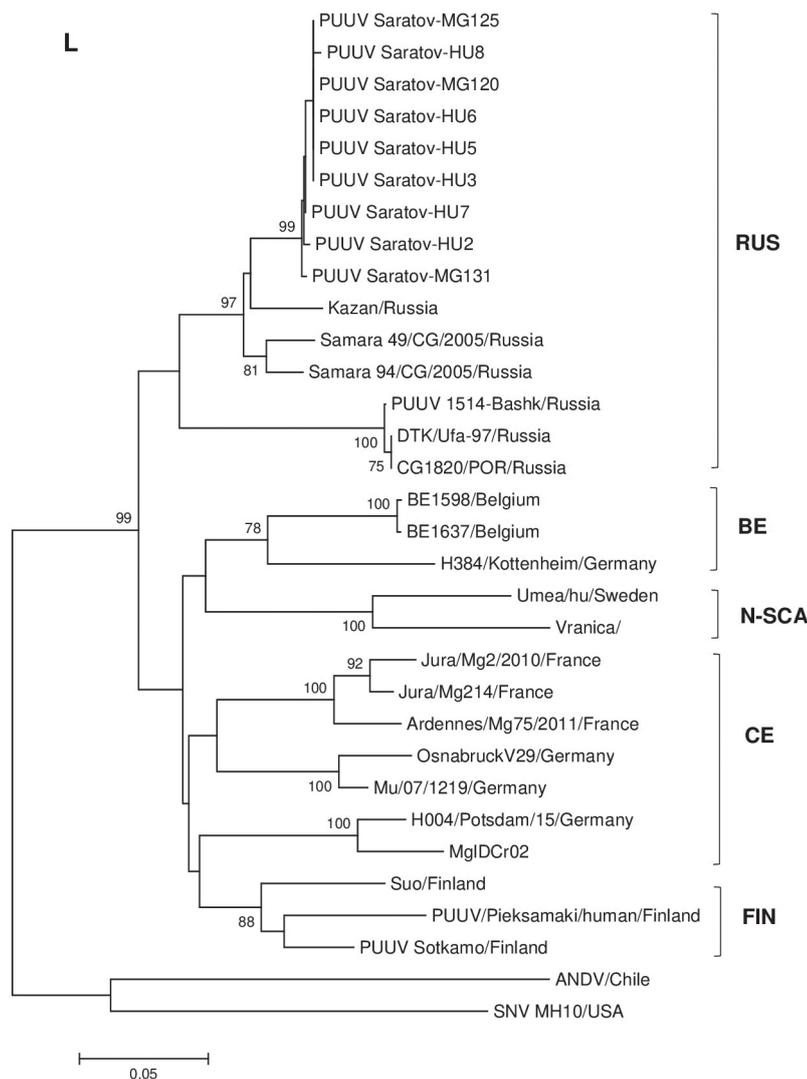


Рис. 1. Филогенетическое дерево, отображающее взаимосвязи хантавирусов от больных и носителей вируса из вспышки ГЛПС Саратов-2019 и штаммов PUUV из других регионов. Дерево построено на основе нуклеотидных последовательностей L-сегмента генома (позиции 2969–3314) с использованием метода NJ, индексы поддержки рассчитаны для 1000 повторов. Жирным шрифтом выделены исследованные РНК-изолаты хантавирусов

Fig. 1. Phylogenetic tree demonstrating the relations of hantaviruses from patients and carriers of the virus from the HFRS outbreak in Saratov in 2019 and PUUV strains from other regions. The tree was built on the basis of the nucleotide sequences of the L-segment of the genome (positions 2969–3314) using the NJ approach, the support indices were calculated for 1000 repeats. The investigated hantavirus RNA isolates are shown in bold

генома. Праймеры для получения и секвенирования полноразмерных сегментов генома изолятов вируса выбраны на основе опубликованных ранее полноразмерных геномов штаммов из Самары. В базе данных GenBank наиболее полно представлены S-сегменты генома, принадлежащие ко всем известным ветвям вируса PUUV, для меньшего числа штаммов определены последовательности M-сегмента и лишь для ограниченного числа штаммов опубликованы последовательности полноразмерных L-сегментов генома. Поэтому анализ именно S-сегмента позволяет наиболее четко определить таксономическое положение исследованного варианта вируса.

Длина S-сегмента составила 1821 нуклеотид. Кодированная область нуклеокапсидного белка (N) располагалась в позициях 43–1344. Как и в случае других PUUV, в перекрывающейся рамке +1 (позиции 84–355) обнаружен неструктурный белок (NSs) длиной 90 аминокислотных остатков [21]. Кроме того, в комплементарной цепи выявлена дополнительная рамка считывания (позиции 782–414), кодирующая гипотетический белок NSs(-) длиной 122 аминокислотных остатка. Такой же гипотетический

белок выявлен в нуклеотидных последовательностях других штаммов ветви RUS (Kazan, CG18-20, CG17). Нуклеотидные последовательности S-сегментов генома трех новых РНК-изолятов от носителей вируса отличались на 0,2–0,3 %, аминокислотные последовательности были идентичными. Филогенетический анализ на основе кодирующей области S-сегмента выявил существование четырех групп российских штаммов среди доступных полноразмерных последовательностей, относящихся к ветви RUS. Новые изоляты из Саратова объединялись с российскими штаммами группы «Татарстан-Удмуртия» (Kazan и Udmurtia/458/Cg) и образовывали новую подгруппу «Саратов» (рис. 2). Различие кодирующих нуклеотидных (нт) последовательностей двух подгрупп составило 3,2–4,0 % и 0,2–0,5 % для аминокислотных (ак) последовательностей. Различие со штаммами группы «Самара» (Samara_94/CG/2005 и Samara_49/CG/2005) составило 4,9–5,1 % нт и 0,5 % ак, а со штаммами группы «Башкортостан» – более 5,4 % нт и 0,9 % ак. Для второй группы штаммов из Башкортостана доступны лишь короткие последовательности S-сегмента, поэтому они не включены в филогенетический ана-

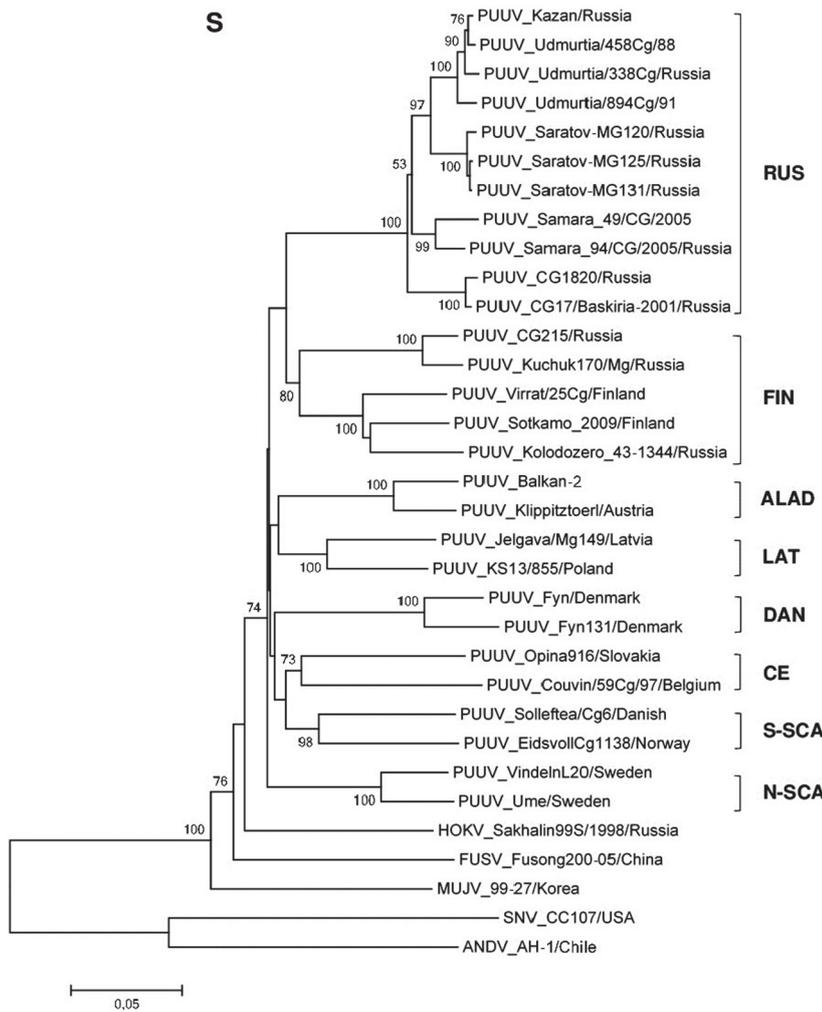
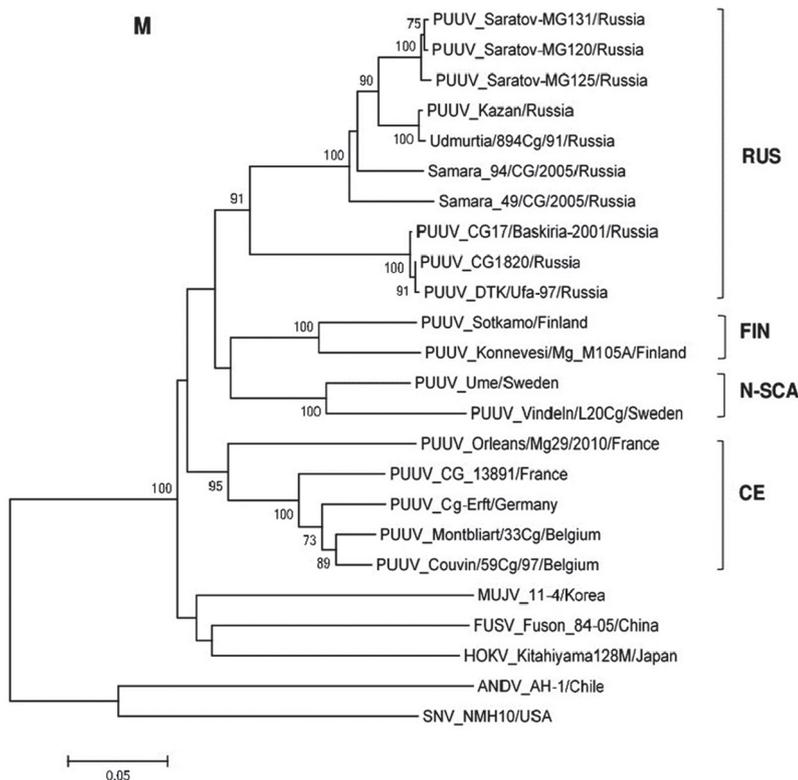


Рис. 2. Филогенетические деревья, отображающие взаимосвязи хантавирусов от носителей вируса из вспышки ГЛПС Саратов-2019, полевков *Myodes glareolus*, и штаммов PUUV из других регионов. Деревья построены на основе кодирующей области (S) S-сегмента генома (позиции 43–1344), (M) M-сегмента (позиции 41–3487) с использованием метода NJ, индексы поддержки рассчитаны для 1000 повторов. Жирным шрифтом выделены исследованные РНК-изоляты хантавирусов

Fig. 2. Phylogenetic trees depicting the relations of hantaviruses from carriers of the virus from the HFRS outbreak in Saratov in 2019, voles *Myodes glareolus*, and PUUV strains from other regions. Trees were built on the basis of the coding region (S) of the S-segment of the genome (positions 43–1344), (M) M-segment (positions 41–3487) using the NJ method, support indices were calculated for 1000 repeats. The investigated hantavirus RNA isolates are shown in bold



лиз, однако различие на этом участке генома составило 11,5–14,3 % нт. Различие со штаммами PUUV из других генетических ветвей, включая российские штаммы ветви FIN из Омска и Карелии, более значительно и достигало 16,8 % нт и 4,2 % ак.

Длина М-сегмента составляла 3682 нуклеотида с кодирующей областью поверхностного гликопротеина, расположенной в позициях 41–3486. Нуклеотидные последовательности М-сегментов трех РНК-изолятов отличались друг от друга на 0,6–0,9 %, аминокислотные последовательности отличались на 0,4–0,6 %. На филогенетическом дереве М-сегмента новые изоляты так же, как и в случае S-сегмента, входили в состав ветви RUS, объединялись с российскими штаммами группы «Татарстан-Удмуртия» (Kazan и Udmurtia/894Cg) и образовывали новую подгруппу «Саратов» (рис. 2), тогда как штаммы из Башкортостана формировали отдельную подгруппу. Различие новых последовательностей гена гликопротеина от наиболее близких штаммов Kazan, Udmurtia/894Cg, Samara 94/CG/2005 и Samara_49/CG/2005 составило 4,1–7,1 % для нуклеотидных и 0,7–1,0 % для аминокислотных последовательностей. Большой процент различий выявлен со штаммами группы «Башкортостан» (>14,4 % нт и >3,6 % ак) и ветви FIN (>15,7 % нт и >4,7 % ак), включающей группу российских штаммов «Омск», так же как и со штаммами из других генетических ветвей, выявленных в европейских странах (>18,5 % нт и >8,4 % ак).

L-сегмент длиной 6550 нуклеотидов кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу в позициях 37–6507. Различие нуклеотидных последовательностей трех РНК-изолятов составляло 0,8–1,0 %, аминокислотных последовательностей – 0–0,2 %. Так же, как в случае S- и М-сегментов, новые изоляты наиболее близки ранее опубликованным изолятам из Казани (Kazan) и Самары (Samara_94/CG/2005 и Samara_49/CG/2005), различие не превышало 4,6–6,7 % нт и 0,5–1,0 % ак, тогда как со штаммами ветви RUS из Башкирии (CG18-20, TKD) составляло 13,2–13,3 % нт и 1,2–1,3 % ак, а со штаммами, входящими в состав других генетических ветвей, – 5,0–18,0 % нт и 2,6–5,8 % ак.

Таким образом, анализ фрагментов генома от больных ГЛПС и полноразмерных геномов от носителей вируса показал, что вспышка ГЛПС в 2019 г. в Саратове вызвана PUUV, циркулирующим в популяции рыжих полевых и генетически близким к ранее описанным вариантам вируса из Республики Татарстан, Удмуртии и Самарской области.

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

Финансирование. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ГЗ-7/16.

Список литературы

1. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., 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.
2. Clement J., LeDuc J.W., Lloyd G., Reynes J.M., McElhinney L., Van Rans M., Lee H.W. Wild rats, laboratory rats, pet rats: global Seoul hantavirus disease revisited. *Viruses.* 2019; 11(7):652. DOI: 10.3390/v11070652.
3. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtein A.D., Morozov V.G., Siniugina A.A., Kurashova S.S., Balkina A.S., Tkachenko P.E., Kruger D.H., Klempa B. Hemorrhagic fever with renal syndrome, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(12):2325–7. DOI: 10.3201/eid2512.181649.
4. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Трифионов В.А., Зиятдинов В.Б., Серова И.В., Сафронов В.А. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; 2:62–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.
5. Reynes J.M., Carli D., Boukezia N., Debruyne M., Herti S. Tula hantavirus infection in a hospitalised patient, France, June 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(50). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.50.30095.
6. Plyusnin A., Vapalahti O., Lankinen H., Lehvaslaiho H., Apekina N., Myasnikov Y., Kallio-Kokko H., Henttonen H., Lundkvist A., Brummer-Korvenkontio M., Gavrilovskaya I., Vaheri A. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol.* 1994; 68(12):7833–9. DOI: 10.1128/JVI.68.12.7833-7839.1994.
7. Якименко В.В., Деконенко А.Е., Малькова М.Г., Кузьмин И.В., Танцев А.К., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. О распространении хантавирусов в Западной Сибири. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2000; 3:21–8.
8. Яшина Л.Н., Зайковская А.В., Протопопова Е.В., Бабкин И.В., Мальшев Б.С., Товпинец Н.Н., Евстафьев И.Л. Хантавирус Тула на территории Крыма. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2015; 4:38–41.
9. Castel G., Chevenet F., Razzauti M., Murri S., Marianneau P., Cosson J.F., Tordo N., Plyusnin A. Phylogeography of Puumala orthohantavirus in Europe. *Viruses.* 2019; 11(8):679. DOI: 10.3390/v11080679.
10. Plyusnin A., Morzunov S.P. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2001; 256:47–75. DOI: 10.1007/978-3-642-56753-7_4.
11. 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.
12. Yashina L.N., Abramov S.A., Dupal T.A., Danchinova G.A., Malyshev B.S., Hay J., Gu S.H., Yanagihara R. Hokkaido genotype of Puumala virus in the grey red-backed vole (*Myodes rufocanus*) and northern red-backed vole (*Myodes rutilus*) in Siberia. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 33:304–13. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.05.021.
13. Song K.J., Baek L.J., Moon S., Ha S.J., Kim S.H., Park K.S., Klein T.A., Sames W., Kim H.C., Lee J.S., Yanagihara R., Song J.W. Muju virus, a novel hantavirus harboured by the arvicolid rodent *Myodes regulus* in Korea. *J. Gen. Virol.* 2007; 88:3121–9. DOI: 10.1099/vir.0.83139-0.
14. Ge X.Y., Yang W.H., Pan H., Zhou J.H., Han X., Zhu G.J., Desmond J.S., Daszak P., Shi Z.L., Zhang Y.Z. Fugong virus, a novel hantavirus harbored by the small oriental vole (*Eothenomys eleusis*) in China. *Virol. J.* 2016; 13:27–33. DOI: 10.1186/s12985-016-0483-9.
15. Garanina S.B., Platonov A.E., Zhuravlev V.I., Murashkina A.N., Yakimenko V.V., Korneev A.G., Shipulin G.A. Genetic diversity and geographic distribution of hantaviruses in Russia. *Zoon. Pub. Health.* 2009; 56(6-7):297–309. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2008.01210.x.
16. Яшина Л.Н., Кузина И.И., Мальшева Т.В., Иванов Л.И., Хасанова С.С. Применение амплификационной тест-системы для диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом и изучения генотипов вирусов-возбудителей. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2004; 8:40–3.
17. Dekonenko A., Yakimenko V., Ivanov A., Morozov V., Nikitin P., Khasanova S., Dzagurova T., Tkachenko E., Schmaljohn C. Genetic similarity of Puumala viruses found in Finland and western Siberia and of the mitochondrial DNA of their rodent hosts suggests a common evolutionary origin. *Infect. Genet. Evol.* 2003; 3:245–57.
18. Иванова А.В., Сафронов В.А., Попов Н.В., Кожанова О.И., Матвеева Н.И., Крессова У.А., Чумачкова Е.А., Поспелов

М.В., Архипова Г.Н., Вяткин И.Н., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Эпидемиологические особенности вспышки ГЛПС в Саратовской области 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 2:78–85. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-78-85.

19. Klempa B., Fichet-Calvet E., Lecompte E., Auste B., Aniskin V., Meisel H., Denys C., Koivogui L., ter Meulen J., Krüger D.H. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(5):838–40. DOI: 10/3201/eid1205.051487.

20. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011; 28(10):2731–9. DOI:10.1093/molbev/msr121.

21. Jaaskelainen K.M., Kaukinen P., Minskaya E.S., Plyusnina A., Vapalahti O., Elliott R.M., Weber F., Vaheri A., Plyusnin A. Tula and Puumala hantavirus NSs ORFs are functional and the products inhibit activation of the interferon-beta promoter. *J. Med. Virol.* 2007; 79(10):1527–36. DOI: 10.1002/jmv.20948.

References

1. Jonsson C.B., Figueiredo L.T., 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.

2. Clement J., LeDuc J.W., Lloyd G., Reynes J.M., McElhinney L., Van Rans M., Lee H.W. Wild rats, laboratory rats, pet rats: global Seoul hantavirus disease reservoir. *Viruses*. 2019; 11(7):652. DOI: 10.3390/v11070652.

3. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshtein A.D., Morozov V.G., Siniugina A.A., Kurashova S.S., Balkina A.S., Tkachenko P.E., Kruger D.H., Klempa B. Hemorrhagic fever with renal syndrome, Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(12):2325–7. DOI: 10.3201/eid2512.181649.

4. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Ziatdinov V.B., Serova I.V., Safronov V.A. [Assessment of epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome around the world and in Russia, forecast for 2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):62–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.

5. Reynes J.M., Carli D., Boukezia N., Debruyne M., Herti S. Tula hantavirus infection in a hospitalised patient, France, June 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(50). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.50.30095.

6. Plyusnin A., Vapalahti O., Lankinen H., Lehvaslaiho H., Apekina N., Myasnikov Y., Kallio-Kokko H., Henttonen H., Lundkvist A., Brummer-Korvenkontio M., Gavrilovskaya I., Vaheri A. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol.* 1994; 68(12):7833–9. DOI: 10.1128/JVI.68.12.7833-7839.1994.

7. Yakimenko V.V., Dekonenko A.E., Mal'kova M.G., Kuz'min I.V., Tantsev A.K., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. [Spread of hantaviruses in West Siberia]. *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2000; 3:21–8.

8. Yashina L.N., Zaykovskaya A.V., Protopopova E.V., Babkin I.V., Malyshev B.S., Tovpinets N.N., Evstaf'ev I.L. [Tula hantavirus in Crimea]. *Molekulyarnaya genetika, Mikrobiologiya and Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2015; 4:38–41.

9. Castel G., Chevenet F., Razzauti M., Murri S., Marianneau P., Cosson J.F., Tordo N., Plyusnin A. Phylogeography of Puumala orthohantavirus in Europe. *Viruses*. 2019; 11(8):679. DOI: 10.3390/v11080679.

10. Plyusnin A., Morzunov S.P. Virus evolution and genetic diversity of hantaviruses and their rodent hosts. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2001; 256:47–75. DOI: 10.1007/978-3-642-56753-7_4.

11. 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.

12. Yashina L.N., Abramov S.A., Dupal T.A., Danchinova G.A., Malyshev B.S., Hay J., Gu S.H., Yanagihara R. Hokkaido genotype of Puumala virus in the grey red-backed vole (*Myodes rufocanus*) and northern red-backed vole (*Myodes rutilus*) in Siberia. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 33:304–13. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.05.021.

13. Song K.J., Baek L.J., Moon S., Ha S.J., Kim S.H., Park K.S., Klein T.A., Sames W., Kim H.C., Lee J.S., Yanagihara R., Song J.W. Muju virus, a novel hantavirus harboured by the arvicolid rodent *Myodes regulus* in Korea. *J. Gen. Virol.* 2007; 88:3121–9. DOI: 10.1099/vir.0.83139-0.

14. Ge X.Y., Yang W.H., Pan H., Zhou J.H., Han X., Zhu G.J., Desmond J.S., Daszak P., Shi Z.L., Zhang Y.Z. Fugong virus, a novel hantavirus harbored by the small oriental vole (*Eothenomys eleusis*) in China. *Virol. J.* 2016; 13:27–33. DOI: 10.1186/s12985-016-0483-9.

15. Garanina S.B., Platonov A.E., Zhuravlev V.I., Murashkina A.N., Yakimenko V.V., Korneev A.G., Shipulin G.A. Genetic diversity and geographic distribution of hantaviruses in Russia. *Zoon. Pub. Health.* 2009; 56(6-7):297–309. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2008.01210.x.

16. Yashina L.N., Kuzina I.I., Malysheva T.V., Ivanov L.I., Khasanova S.S. [PCR test-system application for hemorrhagic fever with renal syndrome diagnosis and study of hantavirus genetic diversity]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2004; 8:40–3.

17. Dekonenko A., Yakimenko V., Ivanov A., Morozov V., Nikitin P., Khasanova S., Dzagurova T., Tkachenko E., Schmaljohn C. Genetic similarity of Puumala viruses found in Finland and western Siberia and of the mitochondrial DNA of their rodent hosts suggests a common evolutionary origin. *Infect. Genet. Evol.* 2003; 3:245–57.

18. Ivanova A.V., Safronov V.A., Popov N.V., Kozhanova O.I., Matveeva N.I., Kresova U.A., Chumachkova E.A., Pospelov M.V., Arkhipova G.N., Vyatkin I.N., Shcherbakova S.A., Kuttyrev V.V. [Epidemiological features of HFRS (hemorrhagic fever with renal syndrome) outbreak in the Saratov Region in 2019]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):78–85. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-78-85.

19. Klempa B., Fichet-Calvet E., Lecompte E., Auste B., Aniskin V., Meisel H., Denys C., Koivogui L., ter Meulen J., Krüger D.H. Hantavirus in African wood mouse, Guinea. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(5):838–40. DOI: 10/3201/eid1205.051487.

20. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011; 28(10):2731–9. DOI:10.1093/molbev/msr121.

21. Jaaskelainen K.M., Kaukinen P., Minskaya E.S., Plyusnina A., Vapalahti O., Elliott R.M., Weber F., Vaheri A., Plyusnin A. Tula and Puumala hantavirus NSs ORFs are functional and the products inhibit activation of the interferon-beta promoter. *J. Med. Virol.* 2007; 79(10):1527–36. DOI: 10.1002/jmv.20948.

Authors:

Yashina L.N., Tregubchak T.V., Malyshev B.S., Smetannikova N.A., Grishchenko I.V., Dol'skiy A.A., Shvalov A.N., Zaykovskaya A.V. State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector". Kolt'sovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Kazantsev A.V., Chekashov V.N., Krasovskaya T.Yu. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Об авторах:

Яшина Л.Н., Трегубчак Т.В., Мальшев Б.С., Сметанникова Н.А., Грищенко И.В., Дольский А.А., Швалов А.Н., Зайковская А.В. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Казанцев А.В., Чекашов В.Н., Красовская Т.Ю. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.