

Потт А.Б.<sup>1</sup>, Иунихина О.В.<sup>1</sup>, Ляпун И.Н.<sup>1</sup>, Компанец Г.Г.<sup>1,2</sup>

## ДИНАМИКА РАЗМНОЖЕНИЯ ШТАММОВ ОРТОХАНТАВИРУСА HANTAAN НА МОДЕЛИ МЫШИНЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1, Россия)

<sup>2</sup> Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины (690922, Приморский край, о. Русский, п. Аякс, Россия)

Ортохантавирусы (под Orthohantavirus, семейство Hantaviridae) – возбудители широко распространённой в Российской Федерации природно-очаговой инфекции, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Важную роль в персистенции ортохантавируса у резервуарных хозяев среди прочих иммунологических реакций, а также в распространении вируса в организме зараженного человека играют инфицированные макрофаги, которые, наряду с эндотелием сосудов, являются основными мишенями для ортохантавирусов. Цель настоящей работы состояла в изучении особенности репликации штаммов ортохантавируса Hantaan, выделенных от мышей рода *Apodemus* и влияния разной множественности заражения на динамику размножения ортохантавирусов на культуре клеток.

Материалы и методы. В работе использовали 4 штамма ортохантавируса Hantaan, выделенных от *A. agrarius* (n = 2) и *A. peninsulae* (n = 2), отловленных в разных районах Приморского края. В качестве модели использовали первичную культуру перитонеальных мышиных макрофагов, которую заражали с различной множественностью заражения (от 10 до 0,1). Оценку инфицированности проводили с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител, выражая результаты, как долю антиген-содержащих клеток среди всех клеток в поле зрения.

Результаты. Общая динамика ортохантавирусной инфекции на этой модели характеризовалась цикличностью, проявляющейся в увеличении доли антигенпозитивных клеток через 2, 4, 6 и 8 часов после инфицирования. Размножение штаммов, выделенных от *A. agrarius*, было более интенсивным по сравнению со штаммами, изолированными от *A. peninsulae*, через 4 часа после заражения при одинаковой множественности заражения доля антигенпозитивных клеток была статистически значимо выше:  $24,9 \pm 2,38\%$  vs  $15,2 \pm 1,87\%$  (t = 3,20; p = 0,001414). Кроме того, при уменьшении множественности заражения закономерно снижалась интенсивность репликации.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют выраженную фенотипическую неоднородность штаммов ортохантавируса, изолированных от *A. agrarius* и *A. peninsulae*, проявляющуюся различной динамикой репликации на культуре мышиных перитонеальных макрофагов.

**Ключевые слова:** ортохантавирус, мышиные перитонеальные макрофаги, культура клеток, множественность инфицирования

Для цитирования: Потт А.Б., Иунихина О.В., Ляпун И.Н., Компанец Г.Г. Динамика размножения штаммов ортохантавируса Hantaan на модели мышиных перитонеальных макрофагов. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 47-52, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.8.

## THE DYNAMICS OF ORTHOHANTAVIRUS HANTAAN STRAINS REPLICATION ON THE MODEL OF MOUSE PERITONEAL MACROPHAGES

Pott A.B.<sup>1</sup>, Iunikhina O.V.<sup>1</sup>, Lyapun I.N.<sup>1</sup>, Kompanets G.G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (ul. Selskaya 1, Vladivostok 690087, Russian Federation)

<sup>2</sup> Far Eastern Federal University, School of Biomedicine (pos. Ajax, Russky Island, Vladivostok 690922, Russian Federation)

Orthohantaviruses (Orthohantavirus genus, Hantaviridae family) are the causative agents of a widespread natural focal infection in the Russian Federation, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). An important role in the persistence of orthohantavirus in reservoir hosts among other immunological responses, as well as in the spread of the virus in the infected organism, is played by infected macrophages, which, along with the vascular endothelium, are the main targets for orthohantaviruses.

The aim of our study was to investigate the characteristics of replication of orthohantavirus Hantaan strains isolated from *Apodemus* mice and detect the influence of different values of multiplicity of infection (MOI) on replication dynamics of orthohantaviruses on cell culture.

Materials and methods. We used 4 strains of Hantaan virus, isolated from *A. agrarius* (n = 2) and *A. peninsulae* (n = 2), captured in the different areas of Primorsky Krai of Russia. The modeling of infection was performed on the primary cell culture of mouse peritoneal macrophages with different MOI (from 10 to 0.1). The assessing of infection was conducted via indirect fluorescent antibody assay, and results were expressed as rate of antigen-positive cells per all cells in the field of vision.

Results. Common dynamics of orthohantavirus infection on this in vitro model was characterized by periodically increased rates of infected cells after 2, 4, 6 u 8 hours post infection (p.i.). Replication of *A. agrarius*-borne strains was more intensive compare with viruses, isolated from *A. peninsulae*, in the time point 4 hour p.i. on the background the same MOI the statistically significant difference of rate of antigen-positive cell  $24.9 \pm 2.38\%$  vs  $15.2 \pm 1.87\%$  (t = 3.20; p = 0.001414) was observed. Additionally, the decrease of MOI was followed by determined decrease of replication effectivity.

*Conclusion. The results of our study showed the significant phenotyping heterogeneity of orthohantavirus Hantaan strains, isolated from Apodemus mice, resulting in different rates of replication in the culture of mouse peritoneal macrophages.*

**Key words:** orthohantavirus, mouse peritoneal macrophages, cell culture, multiplicity of infection

**For citation:** Pott A.B., Iunikhina O.V., Lyapun I.N., Kompanets G.G. The dynamics of orthohantavirus Hantaan strains replication on the model of mouse peritoneal macrophages. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 47-52, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.8.

## ВВЕДЕНИЕ

Ортохантавирусы (род *Orthohantavirus*, семейство *Hantaviridae*) – возбудители широко распространённой в Российской Федерации природно-очаговой инфекции, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) [7]. Основными природными хозяевами патогенных для человека ортохантавирусов являются мелкие грызуны: мыши и полёвки, инфекция у них протекает хронически, бессимптомно, пожизненно, с выделением инфекционного вируса с калом, мочой, слюной в окружающую среду, что обуславливает преимущественно воздушно-пылевой путь передачи вируса как между грызунами, так и при заражении человека. Считается, что немаловажную роль в персистенции ортохантавируса у резервуарных хозяев среди прочих иммунологических реакций играет инфицирование макрофагов [9]. Кроме того, данные клетки, наряду с эндотелием сосудов, являются основными мишенями ортохантавируса у человека. Морфофункциональные аспекты взаимодействия клеток врождённого иммунитета, включая моноциты/макрофаги, с ортохантавирусами изучены *in vitro* достаточно неплохо [2, 4], однако в них не учитывались различия репликативной активности разных штаммов ортохантавирусов.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности репликации разных штаммов ортохантавируса *Hantaan* на модели перитонеальных мышинных макрофагов, показать влияние множественности заражения на динамику репликации.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались штаммы ортохантавируса *Hantaan* из рабочей коллекции лаборатории хантавирусных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, выделенные на культуре клеток Vero E6 от разных грызунов, отловленных в разных географических точках.

Для получения перитонеальных макрофагов использовались самцы белых беспородных лабораторных мышей массой 18–20 г – не менее 5 животных на эксперимент. Животных содержали в стандартных условиях вивария: в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой, не более 5 особей в клетке, стандартный рацион и питьевой режим выдерживался в соответствии с нормами, утверждёнными приказом Министра здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 и приказом Минздрава СССР от 10.10.83 г. № 1179 (пункт 4.1). Все эксперименты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. Уход и работу с животными осуществляли в условиях вивария с уровнем безопасности Р-3 (BSL-3). Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова. Выписка из протокола заседания Комитета по биомедицинской этике НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова № 3 от 09.10.2015 г.

Приготовление культуры перитонеальных макрофагов проводилось по методике Р. Адамса (1983) [1]. Для получения популяции перитонеальных макрофагов животным под эфирным наркозом вводили в брюшную полость по 1,5 мл холодной среды 199 с добавлением гепарина (5 Ед./мл), в течение 2 минут массировали брюшко, затем отсасывали содержимое брюшной полости. Суспензию клеток вносили по 0,2 мл в лунки 24-луночного стерильного планшета, на дне которых размещались покровные стекла и инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С, через 40 мин монослой макрофагов отмывали дважды от неадгезированных клеток средой 199 (БиолоТ), содержащей 5 % эмбриональной телячьей сыворотки (БиолоТ), 0,004 % гентамицина-К, с последующей инкубацией в течение трёх суток в среде 199 (БиолоТ),

**Штаммы ортохантавируса Hantaan, использованные в работе**

**Таблица 1**

**Table 1**

**Strains of Hantaan orthohantavirus used in this study**

Название штамма в рабочей коллекции	Источник выделения штамма	Географическое происхождение штамма	Год выделения штамма
A.a. 60343 79-95	<i>Apodemus agrarius</i>	Приморский край, Спасский район	1996
A.a. 87316 17-10	<i>Apodemus agrarius</i>	Приморский край, Ханкайский район	2010
A.p. 19788-00	<i>Apodemus peninsulae</i>	Приморский край, Надеждинский район	2000
A.p. 25795-04	<i>Apodemus peninsulae</i>	Приморский край, Надеждинский район	2004

содержащей те же добавки, после чего отмывали два раза и использовали в экспериментах. В планшеты с культурой перитонеальных макрофагов вносили по 0,2 мл супернатанта инфицированных ортохантавирусом клеток. Титр ортохантавируса определяли по методике P.W. Lee et al. [11]. Время инкубации вируса с клетками перитонеального экссудата составило 5, 15, 30, 45, 60 мин, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24, 27 и 48 часов, после чего покровные стекла извлекали из планшета и фиксировали спиртом в течение 10–15 секунд.

Для оценки размножения вирусов на клеточной культуре использовался непрямой метод флуоресцирующих антител (НМФА), постановка которого осуществлялась согласно методическим рекомендациям. Покровные стекла с фиксированными макрофагами окрашивались в планшете – на стеклах с антигеном наносили референс-сыворотки от людей, переболевших ГЛПС, содержащие в высоком титре антитела к хантавирусу, и оставляли на 45 мин для контакта во влажной камере при температуре 37 °С. После контакта стекла трижды в течение 3 мин отмывали фосфатно-солевым буфером pH 7,2, затем двукратно дистиллированной водой и подсушивали при комнатной температуре. На подсушенные стекла наносили рабочее разведение антивидовых, приготовленных против иммуноглобулинов человека иммуноглобулинов, меченных ФИТЦ (производство Института им. Н.Ф. Гамалеи, Москва) и также инкубировали при температуре 37 °С. Для контрастирования препарата применяли раствор голубого Эванса на ФСБ pH 7,2 в конечной концентрации 1:100000. После инкубации и промывки покровные стекла извлекали из планшета и помещали на предметные стекла, которые просматривали в люминесцентном микроскопе Люмам-1И (объектив  $\times 90$ , окуляры  $\times 7,5$ ). Результаты выделения вируса оценивали по накоплению вирусного антигена, о чём свидетельствовало ярко зелёное люминесцентное гранулярное или гомогенное свечение цитоплазмы клеток. Одновременно с помощью фазового контраста оценивали морфологию макрофагов. В каждом поле зрения подсчитывали количество антигенсодержащих клеток и общее количество клеток, оценивали не менее 10 полей зрения и результат выражали в проценте инфицированных клеток к общему количеству клеток.

Полученные в ходе экспериментов данные обрабатывались при помощи статистических калькуляторов, предоставленных сервисом <http://medstatistic.ru>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая часть нашего исследования состояла в сравнение динамики репликации штаммов вируса *Hantaan*, выделенных из разных источников (полевой и восточноазиатской мыши) на модели перитонеальных макрофагов мышей на разных стадиях инфекции (от 5 минут до 48 часов после инфицирования (п.и.)).

Общая динамика ортохантавирусной инфекции на этой модели характеризовалась следующими наблюдениями (рис. 1а): количество инфицированных макрофагов снижалось с 5 минут п.и. до 15 минут п.и., после этого отмечен подъём в 30 минут п.и. и далее наблюдалась цикличность инфекции, прояв-

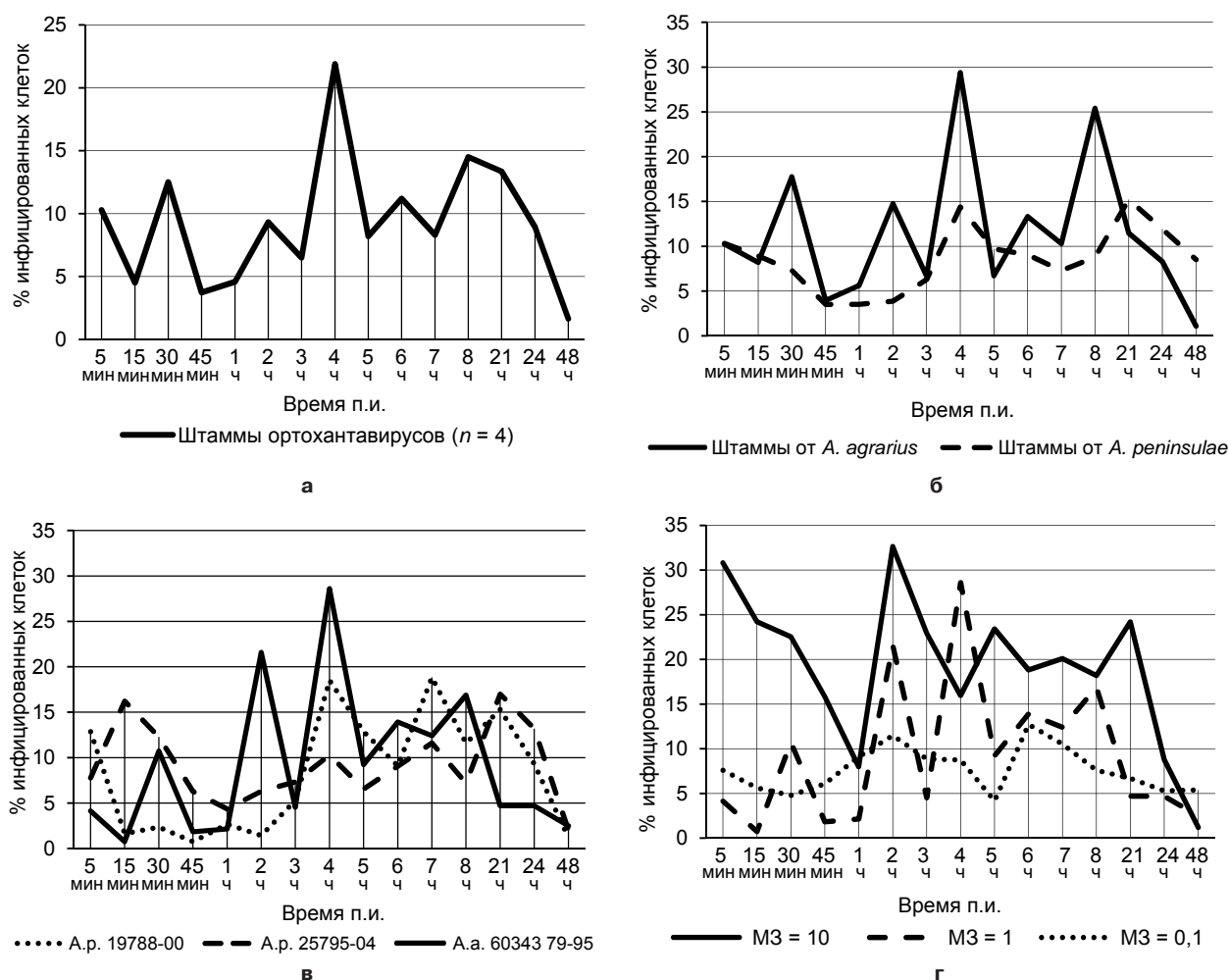
ляющаяся в увеличении доли антиген-позитивных клеток через 2, 4, 6 и 8 часов п.и., причём к 4 часам показатель антиген-содержащих клеток достигал статистически значимого максимума  $21,89 \pm 2,40$  % в сравнении с ближайшим показателем через 8 часов п.и.  $14,5 \pm 2,24$  % ( $t = 2,25$ ;  $p = 0,024783$ ). Через 21 часа п.и., в 24 и 48 часа п.и. количество инфицированных клеток существенно уменьшилось, вероятно, из-за наблюдаемой деградации культуры (макрофаги становились более распластанными, отмечалось увеличение количества выемок на их поверхности, что указывало на чрезмерную вакуолизацию цитоплазмы).

При анализе только штаммов, выделенных от полевой мыши ( $n = 2$ ), наблюдалась аналогичная динамика репликации с подъёмами каждые 2 часа и пиком инфицированности через 4 часа ( $24,9 \pm 2,38$  %) (рис. 1б). После 8 часов п.и. количество инфицированных макрофагов постепенно уменьшалось, с увеличением количества признаков деградации культуры макрофагов. В то же время для штаммов, выделенных от восточноазиатской мыши, первый значимый подъём количества инфицированных клеток отмечен через 4 часа ( $14,4 \pm 1,65$  %), второй достиг максимума через 21 час п.и. ( $15,2 \pm 1,87$  %), и, в отличие от штаммов, выделенных от полевой мыши, деградация клеток была не так выражена, хотя к 48 часам в поле зрения отмечались только «тени» макрофагов. Кроме того, репликация штаммов, выделенных от полевой мыши, происходила статистически интенсивнее (через 4 часа п.и. доля антигенпозитивных клеток  $24,9 \pm 2,38$  % vs  $15,2 \pm 1,87$  % ( $t = 3,20$ ;  $p = 0,001414$ )).

Во второй части исследования изучено влияние множественности заражения (МЗ) на динамику инфицирования при заражении разными штаммами с одинаковым показателем МЗ (рис. 1в) и одним штаммом с разными показателями МЗ (рис. 1г). Несмотря на одинаковое значение МЗ = 1 при заражении макрофагов, сохранялись вышеуказанные статистически значимые различия, выявленные между штаммами, выделенными от мышей разных видов (полевой и восточноазиатской), однако стала более отчётливой периодичность инфекции при заражении штаммами А.р. 19788-00 и А.р. 25795-04: примерно 3 часа. При исследовании штамма А.а. 60343 79-95 с разным показателем МЗ (10; 1 и 0,1) с уменьшением множественности заражения наблюдались ожидаемые тенденции уменьшения интенсивности репликации и статистически значимое различие в показателях инфицированности до 6 часов п.и. между МЗ 1,0 и 0,1. Стоит отметить, что к 24 часам и до 48 часов наблюдались признаки деградации или цитопатогенного действия культуры клеток, при всех исследованных показателях множественности заражения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе ортохантавирусной инфекции складываются из респираторного пути проникновения возбудителя, виремии и диссеминации, при этом в ходе длительной вирусемии моноциты крови, при их преобразовании в резидентные макрофаги, могут служить источником



**Рис. 1.** Динамика ортохантавирусной инфекции на культуре мышиных макрофагов. **а** – средний показатель инфицированности макрофагов при заражении испытуемыми штаммами ( $n = 4$ ); **б** – сравнение средних показателей инфицированности при заражении штаммами, выделенными от *A. agrarius* ( $n = 2$ ) и *A. peninsulae* ( $n = 2$ ); **в** – динамика инфицированности при МЗ = 1; **г** – динамика инфицированности при разных показателях МЗ одного штамма (A.a. 60343 79-95).

**Fig. 1.** Dynamics of orthohantavirus infection in mouse macrophage culture. **a** – mean rate (%) of infected macrophages after inoculation by all studied strains ( $n = 4$ ); **б** – comparison of mean rate (%) of infected macrophages after inoculation of strains, isolated from *A. agrarius* ( $n = 2$ ) and *A. peninsulae* ( $n = 2$ ); **в** – the dynamics of infection with MOI = 1.0; **г** – the dynamics of infection by strain A.a. 60343 79-95 with different values of MOI.

этого возбудителя в различных органах хозяев [9]. По всей видимости, в ходе совместной эволюции с грызунами ортохантавирусы приобрели способность персистировать, преодолевая иммунные механизмы хозяина, в том числе биологический барьер клеток моноцитарного происхождения, что продемонстрировано длительной и эффективной репликацией ортохантавирусов в моноцитах/макрофагах животных и человека [12].

Многочисленные эксперименты показали значимые различия в репликации патогенных для человека и непатогенных ортохантавирусов на разных клеточных культурах, включая культуру макрофагов [13], что может быть связано с разной регуляцией выработки клетками интерферона, и сопровождается более эффективной и длительной персистенцией вируса в клеточной культуре [10].

В наших исследованиях мы попытались изучить особенности репликации штаммов патогенного для человека ортохантавируса *Hantaan* рода *Orthohantavi-*

*rus* (семейство *Hantaviridae*, порядок *Bunyavirales*) [8] (ICTV), выделенных от полевой и восточноазиатской мышей, ранее относившихся к отдельным вирусам *Hantaan* и *Amur*, значительно отличающихся антигенными, биологическими и генетическими характеристиками [3, 6, 14].

Полученная характерная цикличность с увеличением числа антигенположительных клеток отражает периодичность полных циклов размножения ортохантавирусов в чувствительной культуре клеток. Однако результаты наших исследований показали статистически значимые отличия показателей интенсивности размножения (временные интервалы, доля инфицированных клеток) штаммов, выделенных от полевой мыши и восточноазиатской мыши при одинаковой множественности заражения. Это может свидетельствовать о разных темпах репликации исследованных штаммов, и согласуется с данными, ранее полученными нами на культуре клеток Vero E6. Представленные в данном исследовании результаты



дополняют полученные ранее данные о морфофункциональных характеристиках взаимодействия макрофагов и ортохантавирусов [5] и свидетельствуют о сложных механизмах патогенеза ортохантавирусной инфекции на уровне взаимодействия вируса и клетки-хозяина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами данные характеризуют различия между штаммами, выделенными из разных источников, отмеченные в первые 1–2 суток после инфицирования культуры макрофагов, а выявленная нами выраженная деградация культуры клеток на 24–48 часы после инфицирования, судя по литературным данным, не является типичным событием, и, по всей видимости, связана с высокой вирусной нагрузкой, использованной в эксперименте. Дальнейшие исследования будут продолжены при физиологическом показателе множественности заражения и в более отдалённые сроки. Тем не менее, полученные нами результаты свидетельствуют, что штаммы ортохантавируса, изолированные от *A. agrarius* и *A. peninsulae*, генетически отнесённые к виду *Hantaan*, характеризуются выраженной фенотипической неоднородностью, проявляющейся различной динамикой репликации на культуре клеток.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научно-сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Адамс Р. Методы культуры клеток для биохимиков. – М.: Мир, 1983. – 264 с.  
Adams R. (1983). Methods of cell culture for biochemists [Metody kul'tury kletok dlya biokhimikov]. Moskva, 264 p.
2. Ляпун И.Н., Плехова Н.Г., Компанец Г.Г., Смирнов И.С., Сомова Л.М. Морфофункциональная характеристика нейтрофилов, заражённых хантавирусом // Бюл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 2. – С. 26–32.  
Lyapun IN, Plekhova NG, Kompanets GG, Smirnov IS, Somova LM. (2013). Morphofunctional characteristics of neutrophils infected with hantavirus [Morfofunktsional'naya kharakteristika neyetrofilov, zarazhennykh khantavirusom]. Byul. SO RAMN, 33 (2), 26–32.
3. Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Потт А.Б. Антигенные характеристики штаммов ортохантавирусов, выделенных от мышей семейства *Apodemus* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 12 (1). – С. 108–111.  
Kompanets GG, Iunihina OV, Pott AB. (2017). Antigenic characteristics of strains of orthochantaviruses isolated from mice of the *Apodemus* family [Antigennyye kharakteristiki shtammov ortokhantavirusov, vydelennykh ot myshey semeystva *Apodemus*]. Mezhdunarodnyy zhur-

*nal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 12 (1), 108–111.

4. Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Лукьянова В.В., Якубович Н.В. Метаболическая активность макрофагов, заражённых *hantaviruses* – возбудителями геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 9. – С. 1198–1208.

Plekhova NG, Somova LM, Slonova RA, Kompanets GG, Luk'yanova VV, Yakubovich NV. (2005). Metabolic activity of macrophages infected with hantaviruses – pathogens of hemorrhagic fever with renal syndrome [Metabolicheskaya aktivnost' makrofagov, zarazhennykh hantaviruses – vzbuditel'yami gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom]. Biokhimiya, 70 (9), 1198–1208.

5. Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Компанец Г.Г., Слонова Р.А. Роль клеток моноцитарного происхождения в патогенезе хантавирусных инфекций // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 32–36.

Plekhova NG, Somova LM, Kompanets GG, Slonova RA. (2008). The role of cells of monocytic origin in the pathogenesis of hantavirus infections [Rol' kletok monotsitarnogo proiskhozhdeniya v patogeneze khantavirusnykh infektsiy]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal, (2), 32–36.

6. Потт А.Б., Компанец Г.Г. Изучение вирулентности штаммов геноварианта *Amur* и ортохантавируса *Hantaan* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 5 (72). – С. 82–86. DOI: 10.5281/zenodo.1115481

Pott AB, Kompanets GG. (2017). The study of the virulence of strains of the *Amur* genovariant and *Hantaan* orthohantavirus [Izuchenie virulentnosti shtammov genovarianta *Amur* i ortokhantavirusa *Hantaan*]. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka, 5 (72), 82–86. DOI: 10.5281/zenodo.1115481

7. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г., Слонова Р.А., Иванов Л.И., Транквиловский Д.В., Крюгер Д. Актуальные проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2013. – № 1. – С. 51–58.

Tkachenko EA, Bernshtein AD, Dzagurova TK, Morozov VG, Slonova RA, Ivanov LI, Trankvilevskiy DV, Kryuger D. (2013). Actual problems of hemorrhagic fever with renal syndrome [Aktual'nye problemy gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, (1), 51–58.

8. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, Kropinski AM, Krupovic M, Kuhn JH, Mushegian AR, Nibert M, Sabanadzovic S, Sanfaçon H, Siddell SG. (2017). Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. Arch Virol, 162 (8), 2505–2538. DOI: 10.1007/s00705-017-3358-5

9. Easterbrook JD, Klein SL. (2008). Immunological mechanisms mediating hantavirus persistence in rodent reservoirs. PLoS Pathog, 4 (11), 1–5. DOI:10.1371/journal.ppat.1000172

10. Geimonen E, Neff S, Raymond T, Kocer SS, Gavrillovskaya IN, Mackow ER. (2002). Pathogenic and nonpathogenic hantaviruses differentially regulate

endothelial cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 13837-13842. DOI: 10.1073/pnas.192298899


11. Lee PW, Gibbs CJ, Gajdusek DC, Yanagihara R. (1985). Serotypic classification of hantaviruses by indirect immunofluorescent antibody and plaque reduction neutralization tests. *J Clin Microbiol*, 22 (6), 940-944.


12. Nagai T, Tanishita O, Takahashi Y, Yamanouchi T, Domae K. (1985). Isolation of hemorrhagic fever with renal syndrome virus from leukocytes of rats and virus-replication in cultures of rat and human macrophages. *J Gen Virol*, (66), 1271-1278. DOI: 10.1099/0022-1317-66-6-1271


13. Shin S, Yanagihara R, Song J-W. (2012). Distinct innate immune responses in human macrophages and endothelial cells infected with shrew-borne hantaviruses. *Virology*, 434 (1), 43-49. DOI: 10.1016/j.virol.2012.08.004


14. Yashina LN, Patrushev NA, Mishin VP, Kuzina II, Safronov PE, Chizhikov VE, Netesov SV, Ivanov LI, Zdanovskaya NI, Slonova RA, Kompanez GG, Schmaljohn C. (2000). Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East of Russia. *Virus Research*, 70 (1-2), 31-44.


#### Сведения об авторах Information about the authors


**Потт Анастасия Борисовна** – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, аспирант, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; тел. (4232) 44-18-88; e-mail: pott\_a.b@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-1235-4960>


**Pott Anastasia Borisovna** – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, Postgraduate, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (690087, Vladivostok, ul. Selskaya, 1; tel. (4232) 44-18-88, e-mail: pott\_a.b@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-1235-4960>


**Иунихина Ольга Викторовна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (e-mail: olga\_iun@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-6723-582X>

**Iunikhina Olga Viktorovna** – Candidate of Medical Sciences, Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (e-mail: olga\_iun@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-6723-582X>

**Ляпун Ирина Николаевна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии и гистопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (e-mail: irina-lyapun@list.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5290-3864>

**Lyapun Irina Nickolaevna** – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (e-mail: irina-lyapun@list.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5290-3864>

**Компанец Галина Геннадиевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (e-mail: galkom@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-7315-6119>

**Kompanets Galina Gennadievna** – Candidate of Medical Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (e-mail: galkom@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-7315-6119>