

Л.Н. Яшина ¹, Г.А. Данчинова ², С.В. Серегин ¹, М.А. Хаснатинов ², Р. Янагихара ³**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ХАНТАВИРУСА ХОККАЙДО (НОКВ), ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО СРЕДИ *M. RUFOCANUS* НА ТЕРРИТОРИИ ПРИБАЙКАЛЬЯ**¹ ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово)² ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)³ Гавайский университет в Маноа (Гавайи, США)

Хантавирус Хоккайдо (НОКВ) впервые был выявлен от красно-серых полевков *Myodes rufocanus* в Японии. Дальнейшие исследования выявили циркуляцию НОКВ в популяциях *M. rufocanus* на территории Дальнего Востока России, Сахалина, Бурятии и Китая.

Ткани от 68 полевков, отловленных в природных биотопах с южной и западной сторон озера Байкал, протестированы на наличие хантавирусного антигена методом ИФА. Ткани антиген-позитивных грызунов анализировали методом ОТ-ПЦР, таксономическая идентификация видов основана на филогенетическом анализе фрагмента последовательности гена цитохрома b.

Хантавирусные последовательности L- и S-сегментов генома были выявлены от двух антиген-положительных полевков *M. rufocanus* из Тункинского района Республики Бурятия (южная сторона) и Ольхонского района Иркутской области (западная сторона). Анализ последовательностей показал, что новые изоляты принадлежат к двум различным генетическим вариантам НОКВ. Ранее неизвестный генетический вариант, названный Сибирь, был обнаружен у полевки, отловленной в Ольхонском районе. Второй генетический вариант – Байкал, выявленный в Тункинском районе был близок к ранее описанному изоляту из того же региона. Показано, что уровни различия нуклеотидных и кодируемых аминокислотных последовательностей двух изолятов составили 18,4 % и 5,3 % для фрагмента L-сегмента и 17,4 % и 3,5 % для фрагмента S-сегмента. Различия последовательностей генома новых изолятов в сравнении с изолятами НОКВ из географически удаленных регионов составило 17,4–21,5 и 3,9–6,8 % для фрагмента L-сегмента и 15,2–17,0 и 3,3–4,0 % для фрагмента S-сегмента, соответственно. На филогенетическом дереве, полученном на основе нуклеотидных последовательностей фрагмента L-сегмента генома длиной 346 нуклеотидных остатков, изоляты НОКВ из Японии и России формировали четыре ветви. Эти ветви представлены ранее известными ветвями Япония (изоляты Kitahiyama128L/2008, Tobetsu35L/2010 и Sakhalin99L/1998 из Японии и Сахалина) и Шкотово (изолят Khekhtsir37L/2002 с Дальнего Востока России) и новыми ветвями Байкал и Сибирь. При сравнительном анализе N белка изолятов НОКВ из разных географических регионов установлены маркерные аминокислотные остатки: Lys₇, Arg₂₆, Val/Ile₆₈, Val/Ala₇₉, Ile₂₆₂, Pro₂₈₃.

Ключевые слова: хантавирус НОКВ, *Myodes rufocanus*, Россия

GENETIC ANALYSIS OF HOKKAIDO HANTAVIRUS AMONG MYODES RUFOCANUS IN THE BAIKAL LAKE AREAL.N. Yashina ¹, G.A. Danchinova ², S.V. Seregin ¹, M.A. Khasnatinov ², R. Yanagihara ³¹ State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Koltsovo² Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk³ University of Hawaii at Manoa, Hawaii, USA

Hokkaido hantavirus (HOKV) identified originally in the grey red-backed vole (*Myodes rufocanus*) in Hokkaido, Japan. Subsequent studies showed different genetic lineages of HOKV in Sakhalin, Buryatia and Far Eastern regions of Russia and in China.

Tissues from 68 arvicolid rodents, captured in regions south and west of Baikal Lake, were initially tested for hantaviral antigen by ELISA, and tissues from antigen-positive rodents were analyzed for hantavirus RNA by RT-PCR. Taxonomic identification of host species was based on phylogenetic analysis of partial cytochrome b gene sequences.

Hantavirus L- and S-segment sequences were detected in two antigen-positive *M. rufocanus*, from the Tunka region of Buryatia Republic (south side) and the Olhon region of Irkutsk Oblast (west side). Sequence analysis showed that the newfound hantavirus strains, designated Baikal and Siberia, represented genetic variants of HOKV. Previously unknown genetic variant designated Siberia was identified in *M. rufocanus* captured in Olhon region. Second genetic variant from Tunka region, designated Baikal, was closely related to previously described hantavirus strain from the same region. Alignment and comparison of the nucleotide and amino acid sequences showed intra-strain differences of 18,4 % and 5,3 % for the L segment and 17,4 % and 3,5 % for the S segment, respectively. Sequence divergence from geographically distant HOKV strains were 17,4–21,5 % and 3,9–6,8 % for the L segment and 15,2–17,0 % and 3,3–4,0 % for the S segment, respectively. Phylogenetic analysis, based on a 346-nucleotide region of the L segment, revealed four lineages represented by previously reported variants from Japan and Sakhalin (strains Kitahiyama128L/2008, Tobetsu35L/2010 and Sakhalin99L/1998), Shkotovo in Far-Eastern Russia (strain Khekhtsir37L/2002) and the new variants from Baikal Lake. Analysis of the N protein, coding by the S segment, identified specific amino acid signatures for HOKV of Lys₇, Arg₂₆, Val/Ile₆₈, Val/Ala₇₉, Ile₂₆₂, Pro₂₈₃.

Conclusions: HOKV is widespread across the geographic range of its arvicolid rodent reservoir host.

Key words: hantavirus, Hokkaido, *Myodes rufocanus*, Russia

ВВЕДЕНИЕ

Хантавирусы, принадлежащие к роду *Hantavirus* семейства *Bunyaviridae*, являются возбудителями двух

клинически различных форм заболевания человека: геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Евразии и хантавирусного легочного

синдрома в Северной и Южной Америке [16]. Легкая клиническая форма ГЛПС, называемая эпидемической нефропатией, была впервые описана в Швеции в 1934 г. Возбудитель заболевания был найден в 1980 г. в рыжей полевке *Clethrionomys glareolus* (новое название *Myodes glareolus*) в Финляндии рядом с деревней Пуумала и назван вирусом Пуумала (PUUV) [5]. В последующих исследованиях показано, что PUUV вместе со своим хозяином, рыжей полемкой, распространен по всей территории Европы за исключением района Средиземноморского побережья, Испании и Греции [20]. Вирус PUUV выявлен и в азиатской части континента, на территории Омской и Тюменской областей [6, 7]. Однако к востоку от Урала рыжая полевка не доминирует в природных очагах и, как правило, уступает по численности красной и красно-серой полемкам. Присутствие антигена и антител к PUUV-подобному хантавирусу в красно-серых полемках *Myodes rufocanus* регистрируется на территории азиатской части России, начиная с 1990-х годов. Значительный процент (7,2–10,2 %) инфицированных красно-серых полевок выявляли на территории Приморского края [10], 5,3 % – на территории Сибири [3]. Циркуляцию хантавирусов, антигенно-близких к PUUV, обнаруживали также в Японии, Китае и Корее [9, 18, 21].

Первым из PUUV-подобных хантавирусов был открыт вирус Хоккайдо (НОКВ). РНК изоляты вируса были обнаружены в тканях легких серопозитивных полевок *M. rufocanus* (прежнее название *Clethrionomys rufocanus*), отловленных на острове Хоккайдо, Япония [8]. Показано, что различие нуклеотидных последовательностей S- и М-сегментов генома вируса НОКВ и последовательностей генома вируса PUUV составило 18 % и 21–22 %, соответственно [15]. Различие аминокислотных последовательностей составило 5 % для нуклеокапсидного белка и 8–9 % для поверхностных гликопротеинов. Дальнейшие исследования доказали циркуляцию НОКВ в популяциях *M. rufocanus* на территории Дальнего Востока России [4], Китая [21] и Прибайкалья [1, 14].

В 2007 г. в Корее от королевских полевок *Myodes regulus* (прежнее название *Eothenomys regulus*) были выявлены РНК изоляты нового близкородственного PUUV хантавируса, названного вирусом Мужу (МУЖВ) [18]. Различие нуклеотидных последовательностей S- и М-сегментов вирусов МУЖВ и PUUV составило 23 %, различие аминокислотных последовательностей – 5–7 % для нуклеокапсидного белка и 10–12 % – для поверхностных гликопротеинов. Таким образом, в настоящее время филогенетическая клада PUUV-подобных вирусов, ассоциированными с полемками рода *Myodes*, образована тремя видами хантавирусов: PUUV, НОКВ и МУЖВ [14].

Целью настоящего исследования явился генетический анализ хантавируса НОКВ, циркулирующего на территории Прибайкалья.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспедиции по отлову животных и сбору образцов были проведены в августе-сентябре 2005 г. в Тункинском районе Республики Бурятия и в июле 2006 г. в Ольхонском районе Иркутской области. Отлов мелких

млекопитающих и отбор образцов осуществляли в соответствии с протоколом и рекомендациями по безопасной работе [12]. Отобранные ткани легких помещали в жидкий азот до проведения анализа на присутствие хантавирусного антигена методом ИФА с помощью набора «Хантагност» (ИПВЭ, Москва), последующего выделения РНК из положительных образцов с использованием набора RNeasy (QIAGEN, Германия) и ее анализа методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Для подтверждения таксономической принадлежности полевок было проведено определение и сравнение с базой данных GenBank последовательности фрагмента гена цитохрома b митохондриальной ДНК (мтДНК).

Вирусную кДНК синтезировали с использованием Expand reverse transcriptase (Roche, Германия) и родоспецифического праймера HPS (5'-TAGTAGTAGACTCC). Продукты двухраундовой амплификации получали с использованием двух серий праймеров. Серия праймеров для S-сегмента и условия проведения реакции были описаны ранее [13], серия праймеров для L-сегмента была выбрана авторами на основе выровненных последовательностей штаммов PUUV, НОКВ и TULV, доступных в банке данных GenBank: 5'-AGAGAARTYTACTAMAAATGGAGAAATACA и 5'-TTTAATTRAACATKGCYTCWAGTGC для первого раунда и 5'-GAYCAGATGATAAAARCATGAYTGGTC и 5'-CTGTGTTGAKATRTTTGAKCCATCAGT для второго раунда. Для построения филогенетических деревьев использован метод объединения ближайших соседей в программе Mega 4.0 [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе экспедиций в Тункинском районе Бурятии было отловлено 58 полевок (*M. rufocanus* – 23, *M. rutilus* – 3, *Microtus oeconomus* – 27, *M. agrestis* – 2), в Ольхонском районе Иркутской области отловлено 10 полевок (*M. rufocanus* – 1, *M. oeconomus* – 6, *Neomys fodiens* – 3). В результате тестирования на наличие хантавирусного антигена в тканях легких было выявлено две инфицированных красно-серых полевок *M. rufocanus*. Полевки были отловлены в двух районах, прилегающих к озеру Байкал с западной (Иркутская обл.) и южной стороны (Бурятия).

Последовательности фрагментов вирусного генома были получены для двух РНК изолятов Olhon109 и Tunka227, показавших существенное различие между собой. Уровни различия нуклеотидных/кодируемых аминокислотных последовательностей фрагмента L-сегмента двух изолятов составили 18,4 %/5,3 %. Для сравнительного анализа использовали последовательности вирусов НОКВ с Дальнего Востока России (изолят Khekhtsir37L/2002), острова Сахалин (Sakhalin99L/1998), Японии (Kitahiyama128L/2008 и Tobetsu35L/2010), доступных в банке данных GenBank. Выявленные генетические различия между изолятами сравнимы, либо превышают различия прибайкальских изолятов с географически удаленными изолятами вируса НОКВ из других регионов (табл. 1). Для L-сегмента кодируемые аминокислотные последовательности фрагмента РНК-полимеразы (RdRp) двух прибайкальских изолятов продемонстрировали

наименьшие различия с последовательностью изолята с острова Сахалин. Филогенетический анализ L-сегмента продемонстрировал формирование четырех ветвей в кладе НОКV (рис. 1). Новые прибайкальские изоляты представляли две отдельные ветви – Байкал и Сибирь. Изоляты НОКV из Японии и острова Сахалин образовывали ветвь Япония, изолят Khekhtsir относился к ранее выявленному на Дальнем Востоке России генетическому варианту Шкотово.

Для S-сегмента вирусного генома определены нуклеотидные последовательности фрагмента длиной 1237 (позиции 1-1237). Исследованный район

S-сегмента включал 42 нуклеотидных остатка (н.о.) 5'-некодирующей области и большую часть кодирующей последовательностей нуклеокапсидного белка N (402 из 433 аминокислотных остатков). Нуклеотидные/аминокислотные последовательности S-сегмента двух прибайкальских изолятов отличались между собой на 17,4 % и 3,5 %, а их отличие от других изолятов вируса НОКV, выявленных от *M. rufocanus*, составило 13,7–17,0 %/1,8–4,0 % (табл. 1). В сравнительный анализ S-сегмента дополнительно включены изоляты НОКV из Китая (Fusong200-05 и FusongCr-275) и Бурятии (Mukhorshibir767). Минимальные различия были

Таблица 1
Различие нуклеотидных и кодируемых аминокислотных последовательностей прибайкальских изолятов НОКV с представителями НОКV из других регионов. L-сегмент, позиции 174-577, S-сегмент, позиции 43-1237

		Различие (%)				
		Д. Восток	Япония	Сахалин	Китай	Бурятия
Olhon109	L н.о.	20,9	20,6–20,9	19,9	–	–
	RdRp а.о.	5,8	5,8–6,8	3,9	–	–
Tunka227	L н.о.	18,7	20,9–21,5	17,4	–	–
	RdRp а.о.	5,8	5,8–6,8	3,9	–	–
Olhon109	S н.о.	16,9	15,8–16,5	15,8	15,2–15,7	16,2
	N а.о.	4,0	3,5–3,7	3,7	3,7–4,0	4,0
Tunka227	S н.о.	16,6	16,1–16,2	16,1	17,0	13,7
	N а.о.	3,3	3,5–3,8	4,0	3,5–3,8	1,8

Примечания: нумерация последовательностей приведена относительно PUUV, штамм Sotkamo2009; «–» – данные отсутствуют.

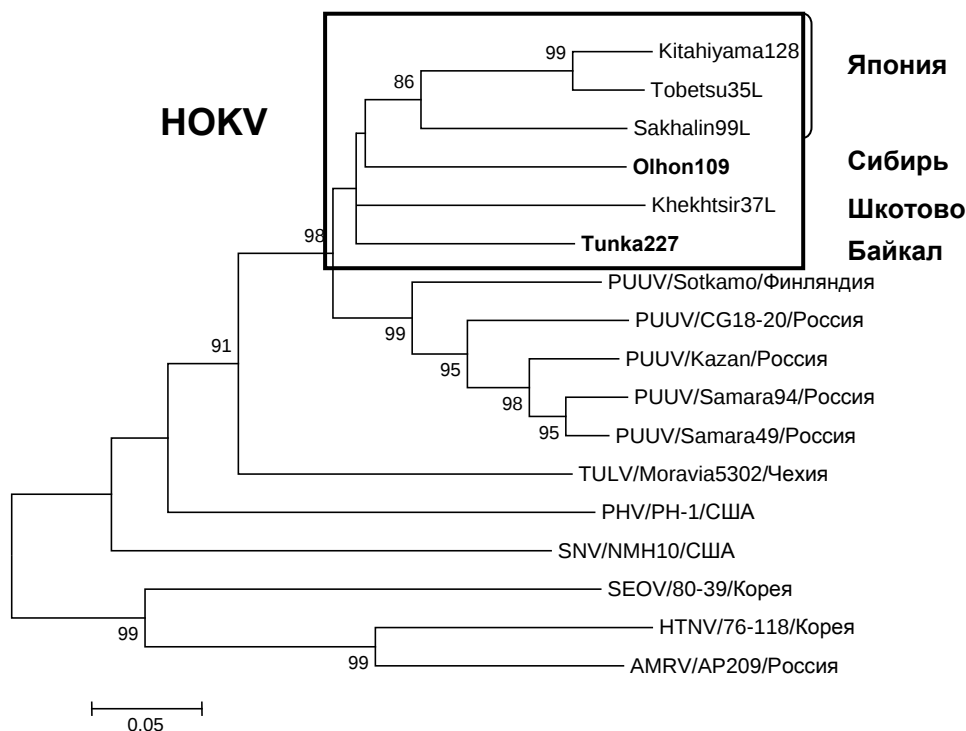


Рис. 1. Филогенетическое дерево, отображающее взаимосвязи изолятов вируса НОКV. Дерево построено на основе нуклеотидных последовательностей L-сегмента генома длиной 346 н.о. с использованием метода объединения ближайших соседей и алгоритма Тамуры-Нея, индексы поддержки рассчитаны для 1000 повторов.

выявлены между изолятом Tunka227 и географически близким изолятом из Бурятии 13,7 %/1,8 %. Второй прибайкальский изолят (Olhon109) продемонстрировал сравнимые уровни различий с остальными изолятами вируса НОКV. Различие новых изолятов со следующим по степени генетической близости хантавирусом PUUV, штаммы которого изолированы от другого вида полевых (M. glareolus), составляло 16,4–19,2 %/4,5–7,5 %.

В предшествующих работах, посвященных сравнительному анализу нуклеокапсидного белка различных генетических вариантов вируса НОКV, были установлены маркерные аминокислотные остатки (а.о.). Такими а.о. для японских изолятов вируса были названы Lys₅, Val₆₈, Ala₇₉, Ile₁₂₆, Ile₁₉₃, Lys₂₅₈, Pro₂₈₃ [17], для китайских изолятов были выявлены как уникальные (Ile₃₈, Ile₆₈, Val₁₆₈, Ala₂₂₉, Pro₂₈₃, Glu₃₀₁, Ser₄₁₂), так и общие а.о., присутствующие в других вариантах вируса НОКV. Lys₅, Arg₂₆, Ala₇₉, Ile₁₂₆, Lys₂₅₈, Ile₂₆₂, Pro₂₈₃ были общими для изолятов из Японии и Китая [10]. Для изолята из Бурятии маркерными определены Lys₅, Arg₂₆, Val/Ile₆₈, Ala₇₉, Lys₂₅₈, Ile₂₆₂, Pro₂₈₃

[14]. Нами в сравнительный анализ были включены последовательности всех известных изолятов НОКV, а также последовательности близкородственного PUUV-подобного вируса MUJV. Анализ последовательностей нуклеокапсидного белка двух новых прибайкальских изолятов в дополнение к ранее опубликованным, позволил нам установить маркерные а.о. вируса НОКV, присутствующие во всех известных к настоящему времени изолятах: Lys₅, Arg₂₆, Val/Ile₆₈, Val/Ala₇₉, Ile₂₆₂, Pro₂₈₃ (табл. 2).

Для двух проанализированных фрагментов генома уровень различия прибайкальских изолятов между собой сравним с уровнем различия между прибайкальскими и географически удаленными изолятами из Китая и Японии, представляющими собой различные генетические варианты вируса НОКV. Таким образом, нами показано, что в районе озера Байкал циркулирует два генетических варианта вируса НОКV, названных Сибирь (изолят Olhon109) и Байкал (изолят Tunka227), один из которых (Сибирь) отличается от ранее описанных вариантов вируса

Таблица 2

Аминокислотные замены в нуклеокапсидном белке изолятов НОКV и MUJV относительно PUUV, штамм Sotkamo2009.

Вирус/Штамм/Страна	Позиция в нуклеокапсидном белке												
	5	6	12	19	26	30	34	41	57	60	63	68	79
PUUV/Sotkamo/Финляндия	T	D	T	I	K	R	V	K	L	Y	R	A	T
HOKV/Tobetsu/Япония	K	.	.	V	R	K	M	.	.	F	.	V	A
HOKV/Fusong247/Китай	K	.	A	V	R	K	M	N	I	F	.	I	A
HOKV/Olhon109	K	.	.	V	R	K	M		I	F	.	I	V
HOKV/Tunka227	K	.	.	V	R	K	M	.	.	F	.	I	A
HOKV/Muhorshibir/Россия	K	.	.	V	R	K	.	.	.	F	.	I	A
MUJV/9927/Корея	K	E	A	V	R	K	.	.	.	F	Q	F	.
Вирус/Штамм/Страна	Позиция в нуклеокапсидном белке												
	92	126	127	128	168	193	215	229	233	234	237	258	260
PUUV/Sotkamo/Финляндия	E	V	I	G	I	L	I	V	S	E	R	Q	I
HOKV/Tobetsu/Япония	D	I	.	.	.	I	.	.	P	.	K	K	V
HOKV/Fusong247/Китай	.	I	.	.	V	.	T	A	P	D	K	K	V
HOKV/ Olhon109	.	I	M	.	.	.	.	.	A	.	K	.	V
HOKV/ Tunka227	.	.	.	S	V	.	.	.	A	D	K	A	.
HOKV/Muhorshibir/Россия	.	.	.	N	.	.	.	.	V	D	K	.	V
MUJV/9927/Корея	.	.	.	.	.	.	.	.	V	.	K	S	V
Позиция/Вирус	Позиция в нуклеокапсидном белке												
	262	268	272	279	283	299	301	302	304	305	307	388	
PUUV/Sotkamo/Финляндия	M	I	Q	K	A	S	D	N	D	S	N	F	
HOKV/Tobetsu/Япония	I	V	.	.	P	.	.	.	.	.	.	Y	
HOKV/Fusong247/Китай	I	.	.	.	P	.	E	.	.	.	.	Y	
HOKV/Olhon109	I	.	H	.	P	.	.	D	E	.	D	Y	
HOKV/Tunka227	I	.	H	Q	P	P	.	.	.	.	.	Y	
HOKV/Muhorshibir/Россия	I	.	H	Q	P	P	.	.	.	.	.	.	
MUJV/9927/Корея	F	.	N	.	P	.	.	.	E	D	.	Y	

Примечание: точками обозначены а.о., идентичные со штаммом Sotkamo2009; жирным шрифтом выделены исследованные РНК изоляты.

НОКВ, а второй (Байкал) близок к изоляту из Бурятии, также полученному от *M. rufocanus*.

Можно предполагать, что различие байкальских изолятов между собой имеет глубокие эволюционные корни. При формировании фауны региона большим препятствием являются горные системы. Горы хребта Хамар-Дабан, разделяющие места отлова исследованных нами *M. rufocanus* (Тункинский район Бурятии и Ольхонский район Иркутской области), близко связаны с Восточным Саяном и отделены Байкало-Чубсугульским разломом, что, вероятно, обусловило различные пути миграции и заселение двух территорий мелкими млекопитающими, а также независимую эволюцию переносимых ими вирусов.

На филогенетическом древе PUUV и PUUV-подобные вирусы входят в группу хантавирусов, переносимых грызунами подсемейства *Arvicolinae*. Эта группа включает вирусы Tula (TULV), Prospect Hill (PHV), Isla Vista (ISLAV), Bloodland Lake (BLLV) и Khabarovsk (KHAV), циркулирующие в полевках, а также Торографов (TOPV), переносимый леммингами [17]. К настоящему времени лишь для PUUV доказана связь с заболеванием человека. Остальные вирусы этой группы либо не патогенны для человека (PHV, ISLA, BLLV, KHAV), либо слабо патогенны (TULV), либо их патогенность не исследована (TOPV). Вопрос о патогенности PUUV-подобных хантавирусов остается открытым. Так, для MUJV прямых доказательств ассоциации с заболеванием человека не установлено, однако у 7 % зарегистрированных больных ГЛПС в Корее, титры IgM к PUUV в четыре и более раз выше, чем к HTNV. Данный факт косвенно свидетельствует о возможности инфицирования больных вирусом MUJV [18]. На Дальнем Востоке России, Японии и Китае в очагах циркуляции вируса НОКВ не выявлено больных с НОКВ-инфекцией. В Иркутской области и на Алтае, где также обнаружены очаги циркуляции вируса НОКВ, выявлено наличие естественной иммунной прослойки к хантавирусам населения (0,6 % и 1,6 %, соответственно) [2]. Однако данные о типе хантавируса – возбудителя инфекции отсутствуют. Причиной формирования специфического иммунитета у жителей этих регионов могут быть нераспознанные случаи хантавирусной инфекции, ассоциированной с вирусом НОКВ, хотя нельзя исключить и бессимптомную форму заболевания. Все вышеизложенное, несомненно, свидетельствует как об актуальности проведенного исследования, так и о необходимости его продолжения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы искренне признательны Гуторову В.В., Малышевой Т.В. и Тучиной Н.Н. из Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» и Чапоргиной Е.А. из ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН за вклад в исследование.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта МНТЦ #0805.2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Данчинова Г.А., Яшина Л.Н., Чапоргина Е.А., Хаснатинов М.А. и др. Хантавирусы на территории

Прибайкалья // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 13. – С. 180–181.

2. Малкин А.Е., Мясников Ю.А., Рыльцева Е.В., Ткаченко Е.А. Ландшафтное районирование природных очагов ГЛПС в России // Медицинская паразитол. и паразитар. болезни. – 1996. – № 2. – С. 27–32.

3. Ткаченко Е.А., Рыльцева Е.В., Мясников Ю.А., Иванов А.П. и др. Изучение циркуляции вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом среди мелких млекопитающих на территории СССР // Вопр. вирусол. – 1987. – № 32 (6). – С. 709–715.

4. Яшина Л.Н., Слонова Р.А., Олейник О.В., Кузина И.И. и др. Новый генетический вариант вируса Пуумала в Приморье и его природный носитель, красно-серая полевка *Clethrionomys rufocanus* // Вопр. вирусол. – 2004. – № 49 (6). – С. 34–37.

5. Brummer-Korvenkontio M., Henttonen H., Vahery A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Finland: ecology and virology of nephropathia epidemica // Scand. J. Infect. Dis. – 1982. – Vol. 36. – P. 88–91.

6. Dekonenko A., Yakimenko V., Ivanov A., Morozov V. et al. 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. – Vol. 3. – P. 245–257.

7. Garanina S.B., Platonov A.E., Zhuravlev V.I., Murashkina A.N. et al. Genetic diversity and geographic distribution of hantaviruses in Russia // Zoonoses Public Health. – 2009. – Vol. 56. – P. 297–309.

8. Kariwa H., Yashimatsu K., Sawabe J., Yokota E. et al. Genetic diversities of hantaviruses among rodents in Hokkaido, Japan and Far East Russia // Virus Res. – 1999. – Vol. 59. – P. 219–228.

9. Kariwa H., Yoshizumi S., Arikawa J., Yoshimatsu K. et al. Evidence for the existence of Puumala-related virus among *Clethrionomys rufocanus* in Hokkaido, Japan // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1995. – P. 222–227.

10. Kosoy M., Slonova R., Mills J., Mandel E. et al. Community structure and prevalence of hantavirus infection in rodents: a geographic division of the enzootic area in far eastern Russia // J. Vect. Ecol. – 1997. – Vol. 22. – P. 52–63.

11. Kraus A.A., Kaferi M.J., Giese T., Ulrich R. et al. Differential antiviral response of endothelial cells after infection with pathogenic and nonpathogenic hantaviruses // J. Virol. – 2004. – Vol. 78. – P. 6143–6150.

12. Mills J.N., Childs J.E., Ksiazek T.G., Peters C.J. Methods for trapping and sampling small mammals for virologic testing. U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention. – Atlanta, 1995.

13. Plyusnin A., Vapalahti A., Ulfvess K., Lehtvaslaiho H. et al. Sequences of wild Puumala virus genes show a correlation of genetic variation with geographic origin of the strains // J. Gen. Virol. – 1994. – Vol. 75. – P. 405–409.

14. Plyusnina A., Laakkonen J., Niemimaa J., Nemirov K. et al. Genetic analysis of hantaviruses carried by *Myodes* and *Microtus* rodents in Buryatia // Virol. J. – 2008. – Vol. 54. – P. 4–10.

15. Sanada T., Seto T., Ozaki Y., Saasa N. et al. Isolation of Hokkaido virus, genus Hantavirus, using a newly established cell line derived from the kidney of the grey

red-backed vole (*Myodes rufocanus bedfordiae*) // J. Gen. Virol. – 2012. – P. 2237–2246.

16. Schmaljohn C., Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem // Emerg. Infect. Dis. – 1987. – Vol. 3. – P. 95–104.

17. Sironen T., Vaheeri A., Plyusnin A. Molecular evolution of Puumala hantavirus // J. Virol. – 2001. – Vol. 75. – P. 11803–11810.

18. Song K.J., Baek L.J., Moon S., Ha S.J. et al. Muju virus, a novel hantavirus harboured by the arvicolid rodent *Myodes regulus* in Korea // J. Gen. Virol. – 2007. – Vol. 88. – P. 3121–3129.

19. Tamura K., Dudley J., Nei M., Kumar S. MEGA4: Molecular evolutionary genetic analysis (MEGA) software version 4.0 // Mol. Biol. Evol. – 2007. – Vol. 24. – P. 1596–1599.

20. Vapalahti O., Mustonen J., Lundkvist A., Henttonen H. et al. Hantavirus infections in Europe // Lancet Infect. Dis. – 2003. – Vol. 3. – P. 653–661.

21. Zhang Y.Z., Zou Y., Yan Y.Z., Hu G.W. et al. Detection of phylogenetically distinct Puumala-like viruses from red-grey vole *Clethrionomys rufocanus* in China // J. Med. Virol. 2007. – Vol. 79. – P. 1208–1218.

Сведения об авторах

Яшина Людмила Николаевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (630559, р.п. Кольцово, Новосибирского р-на, Новосибирской обл.; тел.: (383) 363-47-55; e-mail: yashina@vector.nsc.ru)

Серегин Сергей Викторович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», (тел.: (383) 363-47-22; e-mail: svseregin@ngs.ru)

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (e-mail: dan-chin@yandex.ru)

Хаснатинов Максим Анатольевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: khasnatinov@yandex.ru)

Yanagihara Richard – professor, University of Hawaii at Manoa (651 Ilalo Street, BSB 320L, Honolulu, Hawaii 96813, USA, M.D.; e-mail: yanagihara@pbrc.hawaii.edu)