

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-170-177

УДК 578.833.29:614.4

Л.Н. Яшина¹, Н.А. Сметанникова¹, Н.И. Здановская², Д.Н. Полещук², А.С. Лапин², А.Г. Ковальский²

Новый очаг хантавируса Сеул на Дальнем Востоке России

¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация;²ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция», Хабаровск, Российская Федерация

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) ежегодно диагностируется среди жителей г. Хабаровска. **Целью** исследования является анализ хантавирусов – возбудителей ГЛПС у жителей Хабаровска и серых крыс (*Rattus norvegicus*) – природных носителей вируса Сеул, отловленных в Хабаровске и его окрестностях. **Материалы и методы.** Исследованы образцы сывороток крови (в 2017 г. – плазмы крови) от 75 больных ГЛПС за 2016–2023 гг. и образцы ткани легких от 1468 крыс, отловленных в 2011–2023 гг. **Результаты и обсуждение.** Генетически доказано присутствие вируса Сеул (SEOV) в образцах от серых крыс из г. Хабаровска и пригородного поселка Приамурский Еврейской автономной области, выявлено 2 РНК изолята вируса SEOV, 33 изолята вируса Хантаан (HTNV), 9 изолятов вируса Амур (AMRV) у больных ГЛПС из г. Хабаровска. Филогенетический анализ фрагментов L- и S-сегментов генома показал, что три РНК-изолята от *R. norvegicus*, отловленных в г. Хабаровске и его окрестностях, и два изолята от больных ГЛПС являются вариантом вируса SEOV, наиболее близким к штаммам вируса из Китая (99 % гомологии) и отличающимся от варианта этого вируса из г. Владивостока. Предполагается, что городской очаг вируса Сеул в Хабаровске и его окрестностях сформировался в результате завоза носителей вируса из Китая, где этот вариант вируса широко распространен. Полученные данные свидетельствуют, что заболеваемость ГЛПС у жителей Хабаровска, обусловленная заражением вирусами HTNV и AMRV, связана с поездками в различные сельские районы Дальнего Востока.

Ключевые слова: хантавирус, вирус Сеул, *Rattus norvegicus*, ГЛПС, Хабаровск, Россия.

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

Для цитирования: Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Здановская Н.И., Полещук Д.Н., Лапин А.С., Ковальский А.Г. Новый очаг хантавируса Сеул на Дальнем Востоке России. Проблемы особо опасных инфекций. 2024; 3:170–177. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-170-177

Поступила 24.04.2024. Отправлена на доработку 07.05.2024. Принята к публ. 16.05.2024.

L.N. Yashina¹, N.A. Smetannikova¹, N.I. Zdanovskaya², D.N. Poleshchuk², A.S. Lapin², A.G. Koval'sky²

New Focus of Hantavirus Seoul in the Far East of Russia

¹State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector", Kol'tovo, Russian Federation;²Khabarovsk Plague Control Station, Khabarovsk, Russian Federation

Abstract. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is registered annually among residents of Khabarovsk city, Russia. **The aim** of the study was to conduct a genetic analysis of hantaviruses, the causative agents of HFRS, in residents of Khabarovsk city and in Norway rats (*Rattus norvegicus*), a natural reservoir of Seoul virus (SEOV), captured in Khabarovsk and its suburbs. **Materials and methods.** Blood sera samples from 75 patients with HFRS, collected in 2016–2023 (blood plasma – in 2017) and samples from 1468 Norway rats, captured during 2011–2023, were investigated. **Results and discussion.** We have demonstrated the presence of the Seoul virus (SEOV) in samples of Norway rats from the city of Khabarovsk and the suburban settlement Priamursky, Jewish Autonomous Region; 2 RNA isolates of the SEOV virus, 33 isolates of the Hantaan virus (HTNV), 9 isolates of the Amur virus (AMRV) – in patients with HFRS from Khabarovsk. Phylogenetic analysis of partial S and L segments of the genome has revealed that three RNA isolates of SEOV from Norway rats and two isolates from HFRS patients are most closely related (99 % homology) to strains from China and are different from the variant of SEOV from Vladivostok. It is assumed that the urban focus of the Seoul virus in Khabarovsk and its environs was formed as a result of the importation of virus carriers from China, where this variant of the virus is widespread. The data obtained indicate that the incidence of HFRS in residents of Khabarovsk, caused by infection with the HTNV and AMRV viruses, is associated with visits to various rural areas of the Far East.

Key words: hantavirus, Seoul virus, *Rattus norvegicus*, hemorrhagic fever with renal syndrome, Khabarovsk, Russia.

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

Funding: The study was carried out within the framework of the State assignment of the Rospotrebnadzor SA-8/21.

Bioethics: Informed voluntary consent was obtained from each patient in accordance with Article 20 of the Federal Law dated November 21, 2011 No. 323-FL "On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation." Trapping and sampling of Norway rats were carried out in accordance with national and international guidelines for the care and humane use of animals.

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

Citation: Yashina L.N., Smetannikova N.A., Zdanovskaya N.I., Poleshchuk D.N., Lapin A.S., Koval'sky A.G. New Focus of Hantavirus Seoul in the Far East of Russia. Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 3:170–177. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-170-177

Received 24.04.2024. Revised 07.05.2024. Accepted 16.05.2024.

Yashina L.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2844-7835>
Smetannikova N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-8071>
Zdanovskaya N.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5507-7521>

Poleshchuk D.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3964-2724>
Lapin A.S., ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7446-9958>
Koval'sky A.G., ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3173-6254>

Хантавирусы, принадлежащие к роду *Orthohantavirus* семейства *Hantaviridae*, широко распространены во многих регионах мира и являются возбудителями двух клинических форм хантавирусного заболевания человека, из которых в России регистрируется геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) [1, 2]. Заражение происходит через аэрозоль экскретов природных хозяев вирусов – грызунов, входящих в семейства *Muridae* и *Cricetidae*.

ГЛПС регистрируется в различных географических регионах Российской Федерации и занимает одно из первых мест среди всех природно-очаговых заболеваний человека в России. Показано, что основным возбудителем ГЛПС на территории европейской части России является вирус Пуумала (PUUV), циркулирующий в популяциях рыжих полевых (Myodes glareolus), и 3 % случаев ГЛПС ассоциированы с вирусом Добrava-Белград (DOBV), носителями которого являются два вида мышей рода *Apodemus*: *A. agrarius agrarius* и *A. ponticus* [2, 3]. На Дальнем Востоке России ГЛПС характеризуется более тяжелым течением по сравнению с очагами на европейской территории: тяжелые и среднетяжелые формы в регионе составляют более 80 % [4]. Возбудителями заболевания являются вирусы Хантаан (HTNV), его генетический вариант Амур (AMRV) и Сеул (SEOV) [5, 6]. Природными резервуарами возбудителей являются полевые мыши (*A. agrarius mantchuricus*), восточноазиатские мыши (*A. peninsulae*) и серые крысы (*Rattus norvegicus*) соответственно.

Географическое распространение очагов ГЛПС, ассоциированных с разными вирусами, соответствует распространению их природных носителей. Единственным хантавирусом, распространение которого не отражает наземной миграции природных хозяев, является вирус SEOV, распространившийся по всему миру вместе с носителями вируса, серыми крысами, благодаря глобальной торговле и миграции человека [7, 8]. К настоящему времени SEOV выявлен в Азии (Китай, Южная Корея, Япония, Индонезия, Камбоджа, Сингапур, Вьетнам, Россия), на Американском континенте (США, Бразилия, Перу, Аргентина), в Африке (Египет) и Европе (Франция, Бельгия, Швеция, Нидерланды, Германия, Англия), преимущественно в портовых городах. SEOV является возбудителем более легкой клинической формы ГЛПС по сравнению с вирусом HTNV, как правило, при заражении вирусом регистрируют клинические формы ГЛПС легкой и средней тяжести [9].

При анализе нуклеотидных последовательностей SEOV от *R. norvegicus* отмечалось, что вирус отличался наименьшим генетическим разнообразием по сравнению с другими хантавирусами, различие последовательностей генома не превышало 5 % для нуклеотидных и 1,8 % для аминокислотных последовательностей [7]. Филогенетический анализ

изолятов SEOV из разных стран установил циркуляцию не менее 7 генетических вариантов SEOV [10]. Способ распространения SEOV привел к тому, что филогенетическое группирование штаммов не отражает их географического распространения, как это имеет место с другими хантавирусами. Так, европейские штаммы из Франции и Бельгии группируются совместно со штаммами из Вьетнама, Камбоджи, Сингапура и Индонезии [10–12].

На территории России присутствие антител к хантавирусам у серых крыс выявляли на Дальнем Востоке России [13–15]. Однако случаи инфицирования человека вирусом SEOV регистрировались начиная с 1992 г. только в г. Владивостоке [13]. Вирус из Владивостока вызывал в основном легкие или средней тяжести клинические формы хантавирусного заболевания (ГЛПС), однако 5,7 % случаев имели тяжелое клиническое течение. Долгое время портовый город Владивосток был единственным генетически подтвержденным очагом циркуляции вируса Сеул на территории РФ. При анализе материала от серых крыс – носителей вируса SEOV и больных ГЛПС установлено, что вариант вируса, обнаруженный во Владивостоке, оказался наиболее близок штаммам из Камбоджи и Вьетнама и, как предполагается, был завезен с серыми крысами из Юго-Восточной Азии в результате морских перевозок [16]. Также было показано, что заболеваемость ГЛПС у жителей Владивостока связана с заражением вирусами HTNV и его вариантом AMRV во время поездок в сельские районы. Исследования показали, что на территории Хабаровского и Приморского краев циркулируют не менее трех генетических вариантов вируса HTNV и двух вариантов вируса AMRV [6]. Изучение возбудителей ГЛПС среди жителей г. Хабаровска на основе анализа сывороток с использованием реакции нейтрализации показало, что заболевание вызвано вирусом HTNV [17]. Такие же результаты получены при генетическом типировании патогенов в образцах больных ГЛПС из Хабаровска [5, 6]. Целью исследования являлся дальнейший генетический анализ возбудителей среди больных ГЛПС из Хабаровска и тестирование серых крыс, отловленных в городе и его окрестностях, как возможных носителей вируса SEOV.

Материалы и методы

Отлов серых крыс и отбор образцов осуществляли в соответствии с протоколом и рекомендациями по безопасной работе, согласно методическим рекомендациям 3.1.0211-20 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекционных болезней». Отобранные ткани легких помещали в жидкий азот либо в стабилизирующий раствор RNeasy (QIAGEN GmbH, Германия) для последующего выделения РНК и ее

анализа методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Для скрининга специфической РНК в тканях легких крыс использован набор реагентов для выявления и идентификации РНК хантавирусов «ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ» (ООО «Синтол», Россия). Антиген в образцах выявляли набором Hantagnost (ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Россия).

Специфические антитела у животных также определяли непрямой методом флуоресцирующих антител (НМФА).

Клинический диагноз «ГЛПС» или «подозрение на ГЛПС» у больных из Хабаровска подтвержден увеличением титров специфических иммуноглобулинов в парных сыворотках крови, исследованных методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «ВектоХанта-IgG» и «ВектоХанта-IgM» (АО «Вектор-Бест», Россия) либо с помощью НМФА с применением «Диагностикума геморрагической лихорадки с почечным синдромом, поливалентного для непрямого метода иммунофлуоресценции» (ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Россия). От каждого пациента получено информированное добровольное согласие в соответствии со статьей 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Основным критерием отбора образцов для генетического исследования вирусов – возбудителей ГЛПС был лабораторно подтвержденный диагноз и наличие образцов крови, взятых не позднее 16 дней после начала заболевания. Сгустки крови больных ГЛПС помещали в стабилизирующий раствор RNeasy Lysis Buffer (QIAGEN GmbH, Германия) для последующего выделения РНК и ее анализа методом ОТ-ПЦР. В 2017 г. анализировали плазму крови больных. Выделение РНК проводили набором «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Россия).

Вирусную кДНК синтезировали с использованием обратной транскриптазы RevertAid Premium (Thermo Scientific, США) либо M-MuLV-RN («Диа-М», Россия). Продукты двухраундовой амплификации получали по стандартному протоколу с использованием серии праймеров и Taq ДНК-полимеразы Hot Start («Диа-М», Россия). Серия праймеров к L-сегменту генома и условия проведения реакции описаны ранее [18]. Набор праймеров для получения и секвенирования S-сегмента генома выбран авторами (табл. 1). Полученные ампликоны разделяли электрофорезом в 1,2 % агарозном геле, затем проводили их очистку набором Zymoclean Gel DNA Recovery Kit (Zymo Research, США). Секвенирование ДНК по Сэнгеру осуществляли с помощью генетического анализатора ABI Prism 310 (Applied Biosystems, США).

Таблица 1 / Table 1

Последовательности олигонуклеотидных праймеров, использованных для анализа S-сегмента генома хантавируса от крыс

Sequences of oligonucleotide primers used to amplify the S segment of rat-borne hantavirus genome

Праймер Primer	Позиция*, ориентация, последовательность (5'-3') Position, polarity, sequence (5'-3')
S2FR	1(+/-) TAG TAG TAK RCT CCC TAA ARA G
SH1	369(+) TTGATGARCCACAGGACARACWGC
SH3	585(+) TGCCMAATGCACARTCWAGYATGAA
SH4	958(-) ACCCAKATTGAKGATGGTGAYTCRAT
S2	1260(-) AGCTCAGGATCCATGTCATC

Примечание: * номер позиции относительно генома вируса HTN, штамм 76-118.

Note: * position number across the genome of the HTN virus, strain 76-118.

Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью алгоритма ClustalW в программе Mega5. Для построения филогенетических деревьев использован метод ближайших соседей (NJ). Вычисления проводили для 1000 итераций.

Результаты и обсуждение

Первичный скрининг сывороток крови больных ГЛПС из Хабаровска за 2016–2023 гг. проведен методами НМФА либо ИФА. Для дальнейшего молекулярно-генетического анализа отобраны 75 образцов крови больных, у которых лабораторно подтвержден диагноз ГЛПС. Все образцы исследованы методом двухраундовой ОТ-ПЦР с использованием праймеров к L-сегменту вирусного генома. Вирусная РНК выявлена в 44 образцах (табл. 2). Анализ полученных последовательностей показал, что в 33 образцах от больных ГЛПС выявлен вирус HTNV, в 9 образцах – вирус AMRV, вирус SEOV обнаружен в 2 образцах. За истекший период заболевшие инфицированы преимущественно вирусом HTNV, и лишь в 2022 г. выявили равное количество HTNV- и AMRV-инфицированных больных. Впервые помимо случаев, ассоциированных с вирусами HTNV и AMRV, выявлены два образца от больных ГЛПС, инфицированных вирусом SEOV. Первый больной (образец 1619) обнаружен в 2018 г. в п. Приамурский Еврейской автономной области (АО), расположенном в пригороде Хабаровска. Второй больной ГЛПС (образец 977), у которого в 2019 г. установлено инфицирование вирусом SEOV, проживал на территории г. Хабаровска.

С 2011 г. в Хабаровском крае проводился анализ инфицированности серых крыс – природных хозяев вируса SEOV. За период 2011–2023 гг. отловлено и протестировано методом НМФА 1439 особей. Отловы проводились в Хабаровске и на лугополевом участке, расположенном в 20 км к востоку от Хабаровска в сельскохозяйственной зоне вблизи с. Галкино (табл. 3). Сероположительные животные

Таблица 2 / Table 2

Результаты тестирования образцов крови от больных ГЛПС из г. Хабаровска за 2016–2023 гг. методом ОТ-ПЦР и выявленные вирусы-возбудители

Results of RT-PCR testing of blood samples from HFRS patients, Khabarovsk city, Russia (2016–2023) and identified viral agents

Дата заболевания (год) Date of infection (year)	Число ОТ-ПЦР положительных/исследованных образцов Number of hantavirus positive/tested samples	Вирусы (количество случаев) Viruses (number of cases)		
		HTNV	AMRV	SEOV
2016	7/21	7	–	–
2017	3/7	3	–	–
2018	8/11	5	2	1
2019	12/14	9	2	1
2020	1/5	1	–	–
2021	6/6	4	2	–
2022	6/10	3	3	–
2023	1/1	1	–	–

ежегодно выявлялись в Хабаровске, в сельском районе специфические антитела у крыс выявляли спорадически. Из 1239 особей серых крыс, отловленных в Хабаровске, 65 (5,2 %) животных имели антитела к хантавирусам. Уровень инфицированности варьировал от 1,1 % в 2021 г. до 15,6 % в 2012 г.

Данные серологического анализа серых крыс, а также выявление больных ГЛПС из Хабаровска и его окрестностей (п. Приамурский Еврейской АО), обусловленных инфицированием хантавирусом SEOV, дало основание выдвинуть и подтвердить гипотезу о существовании на территории Дальнего Востока России ранее неизвестного городского очага SEOV-инфекции. Для генетического подтвержде-

ния этой гипотезы нами исследованы образцы вирусной РНК от серых крыс – природных носителей вируса.

Поскольку первый выявленный больной ГЛПС, инфицированный вирусом SEOV, проживал в п. Приамурский Еврейской АО, наши усилия были направлены на выявление и в этом поселке инфицированных хантавирусом крыс. Поселок Приамурский территориально относится к Еврейской АО, но расположен в приграничной зоне с Хабаровским краем – в 10 км от Хабаровска. Поселок стоит на Пемзенской протоке реки Амур, окружен пойменными озерами. В окрестностях поселка – разнотравные луга, лесокустарник. Ближе к поселку – сельхозугодья, не-

Таблица 3 / Table 3

Показатели инфицированности хантавирусами серых крыс в Хабаровском крае за 2011–2023 гг. на основе выявления специфических антител методом НМФА

Annual dynamics of Norway rat infection rate, as determined by indirect fluorescent antibody method, in Khabarovsk region, Russia (2011–2023)

Год Year	Луго-полевой биотоп Meadow-field biotope		г. Хабаровск Khabarovsk city		Всего Total
	Число хантавирус-сероположительных/исследованных Number of hantavirus seropositive/tested samples	%	Число хантавирус-сероположительных/исследованных Number of hantavirus seropositive/tested samples	%	% хантавирус-сероположительных %, hantavirus seropositive
2011	2/53	3,8	3/101	3,0	3,2
2012	1/14	7,1	12/77	15,6	14,3
2013	0/5	0	6/114	5,3	5,0
2014	0/11	0	7/94	7,4	6,7
2015	0/13	0	3/121	2,5	2,2
2016	0/18	0	13/126	10,3	9,0
2017	0/17	0	4/89	4,5	3,8
2018	2/24	8,3	2/76	2,7	4,0
2019	1/8	12,5	2/75	2,7	3,6
2020	0/3	0	1/52	1,9	1,8
2021	2/9	22,2	1/87	1,1	3,1
2022	1/14	7,1	3/95	3,6	3,7
2023	0/11	0	12/132	9,1	5,6
<i>Итого</i> Total	9/200	4,5	65/1239	5,2	5,1

санкционированные свалки. Территория загрязнена бытовыми отходами.

Отловы проведены в 2020–2022 гг. в окрестностях поселка, всего добыто и исследовано иммунологически методом НМФА 29 экземпляров серых крыс. Серопозитивными оказались 1 серая крыса из 8 отловленных в 2020 г., 1 из 10 – в 2021 г. и 2 серые крысы из 11 – в 2022 г. Методом ПЦР в реальном времени тестированы пробы легочной ткани 11 серых крыс за 2022 г., у одной серопозитивной особи (образец 1405) с титром антител 1:320 выявлена хантавирусная РНК. Этот образец использован для дальнейшего генетического анализа и получения полноразмерного сегмента генома. Также проведен скрининг антител, антигена и вирусной РНК среди крыс, отловленных в 2023 г. на территории Хабаровска. Среди 132 отловленных животных обнаружено 12 серопозитивных крыс, одна из которых (образец 795) была антиген-позитивной, а в образце 1481, наряду с наличием антител в титре 1:320, методом ПЦР в реальном времени обнаружена РНК хантавируса. Анализ, выполненный методом ОТ-ПЦР, подтвердил, что в образцах от крыс из п. Приамурский (1405) и Хабаровска (795 и 1481) выявлен вирус SEOV.

Филогенетический анализ последовательностей фрагмента L-сегмента (346 н.о.) показал, что вирусные последовательности от серых крыс и больных с SEOV-инфекцией группируются вместе и представляют генетический вариант вируса с уровнем гомологии нуклеотидных/кодируемых аминокислотных последовательностей 98,8–100 % (рисунок, А). Новые изоляты вируса SEOV оказались близки ранее выявленным изолятам из Китая и отличались от варианта VDV вируса SEOV из Владивостока. Уровень различия двух российских вариантов вируса SEOV из Хабаровска и Владивостока составил 4,7–5,0 %, тогда как между изолятами из Хабаровска и Китая – 0,3–1,2 %.

Для более точной генетической характеристики выявленного варианта вируса Сеул получен ген нуклеокапсидного белка, расположенный в S-сегменте генома вируса. Сравнение полученной последовательности (1290 н.о.) от серой крысы (Priamursk-Rn1405/Russia/2022) с международной базой данных GenBank показало, что последовательность вируса Сеул из п. Приамурский наиболее близка (99,1–99,3 % гомологии) нескольким штаммам вируса Сеул из Китая, при этом кодируемые аминокислотные последовательности нуклеокапсидного (N) белка полностью идентичны. Вывод об общем происхождении SEOV из Хабаровска и Китая подтверждает и результат филогенетического анализа полученных нами фрагментов S-сегмента генома для изолятов от больных ГЛПС и крыс (рисунок, В). Уровень гомологии выявленных нуклеотидных последовательностей S-сегмента от серых крыс и последовательностей вируса Сеул, полученных от больных из Хабаровска и п. Приамурский, составил 99,7–100 %, тогда как

с изолятами вируса из Владивостока – 97,5–97,9 %. Изоляты из Хабаровска группируются с китайскими вариантами вируса Сеул (гомология 98,9–99,3 %), тогда как РНК-изоляты из Владивостока – со штаммами из Камбоджи и Вьетнама (гомология 99,4–100 %). Совокупность полученных данных свидетельствует о выявлении и генетическом подтверждении нового городского очага SEOV-инфекции на территории РФ, вероятно, связанного с завозом инфицированных крыс вместе с сельскохозяйственными товарами из Китая, где этот вариант вируса широко распространен [7].

Филогенетический анализ последовательностей фрагментов L-сегмента генома двух других возбудителей ГЛПС, HTNV и AMRV, выявленных среди больных из Хабаровска, установил инфицирование тремя генетическими вариантами вируса HTNV и двумя вариантами AMRV (рисунок, А). Большая часть (25 из 33) новых последовательностей из Хабаровска относятся к описанному ранее варианту HTNV-1, куда входят изоляты от жителей удаленных районов Хабаровского и Приморского краев, а также изолят из приграничной китайской провинции Фуян (Fuyan-Aa-145). Изоляты из Хабаровска объединяются в группу HTNV-2. Изоляты из Хабаровска, Еврейской АО и Амурского района Хабаровского края формируют филогенетическую ветвь HTNV-3. Уровни различия нуклеотидных последовательностей между вариантами HTNV составили 4,7–7,0 %.

Новые 9 изолятов вируса AMRV от больных ГЛПС из Хабаровска филогенетически разделяются на два варианта с уровнем различия 11,3–13,5 %. Эти цифры сравнимы с различиями российских вариантов AMRV с опубликованными последовательностями вирусов из Кореи и Китая. Вариант AMRV-3 объединяет два РНК-изолята из Хабаровска. В состав более многочисленного варианта AMRV-2, помимо изолятов из Хабаровска, входят изоляты из различных районов Приморского и Хабаровского краев. Ранее больных ГЛПС, инфицированных вирусом AMRV, среди жителей Хабаровска не регистрировали.

Поскольку новые последовательности вирусов HTNV и AMRV, обнаруженные от больных, проживающих в Хабаровске, существенно различаются и группируются с ранее выявленными вариантами этих вирусов из отдаленных районов Хабаровского и Приморского краев, полученные данные свидетельствуют, что инфицирование людей происходило во время их выездов из города в различные ландшафтно-экологические зоны Дальнего Востока.

Иная ситуация наблюдается для вируса SEOV. Эпидемиологический анализ показал, что оба заболевших постоянно проживали на этих территориях, не выезжали в другие регионы и имели контакты с крысами по месту проживания. Редкое выявление среди больных ГЛПС инфекции, вызванной вирусом SEOV, может быть связано с несколькими причинами: низкой инфицированностью носителей вируса –



Филогенетические деревья, отображающие взаимосвязи новых изолятов хантавирусов из Хабаровска и других регионов мира. Использован метод NJ, индексы поддержки рассчитаны для 1000 повторов, индексы поддержки (>70 %) отображены в соответствующих узлах. Масштабная линейка указывает количество нуклеотидных замен на сайт. Новые изоляты выделены жирным шрифтом и звездочкой (*):

A – дерево построено на основе нуклеотидных последовательностей L-сегмента генома (346 н.о.); B – дерево построено на основе нуклеотидных последовательностей S-сегмента генома (1290 н.о.)

Phylogenetic trees of hantaviruses identified in Khabarovsk city, Russia, in relation to strains from other regions of the world. The trees were generated by NJ method with 1000 bootstrap replicates; bootstrap values (>70%) are shown at corresponding nodes. The scale bar depicts the number of nucleotide substitutions per site. Strains from this study are shown in bold lettering and marked with asterisk (*):

A – tree was based on the partial L segment sequences (346 bp); B – tree was based on the partial S segment sequences (1290 bp)

серых крыс, ограниченной распространенностью инфицированных животных на территории Хабаровска, а также преимущественно легким клиническим течением заболевания у больных ГЛПС, которые не обращались за медицинской помощью или получили другой клинический диагноз. Наши серологические исследования за период 2011–2023 гг., выявившие присутствие специфических антител к хантавирусам у 5,1 % серых крыс, отловленных в Хабаровске и его окрестностях, а также ранее опубликованные данные о выявлении антигена хантавируса у 7,9 % серых крыс из южных районов Хабаровского края начиная с 1982 г. [15] свидетельствуют о достаточно длительной циркуляции SEOV в Хабаровске. Наиболее вероятно, что более легкие формы заболевания, вызванные инфицированием SEOV, проходили под другими клиническими диагнозами, что и привело к тому, что до 2018 г. среди больных ГЛПС из Хабаровска случаев SEOV-инфекции не зарегистрировано.

Таким образом, нами впервые получено генетическое подтверждение инфицирования больных ГЛПС вирусом SEOV, циркулирующим среди серых крыс в Хабаровске и его окрестностях. Также генетически установлено, что среди жителей Хабаровска, помимо случаев, ассоциированных с вирусом HTNV, заболеваемость ГЛПС вызывает и вирус AMRV, а заражение этими вирусами происходит при выездах в различные ландшафтно-экологические зоны края.

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

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Роспотребнадзора ГЗ-8/21.

Биоэтика. От каждого пациента получено информированное добровольное согласие в соответствии со статьей 20 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Отлов серых крыс и отбор образцов проводились в соответствии с национальными и международными руководящими принципами по уходу и гуманному использованию животных.

Список литературы

- 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.
- Tkachenko E.A., Ishmukhamedov 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):2325–8. DOI: 10.3201/eid2512.181649.
- 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 иммунологии.* 2006; 53:74–7.
- Yashina L.N., Patrushev N.A., Ivanov L.I., Slonova R.A., Mishin V.P., 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. 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; 4:102–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108.

7. Lin X.D., Guo W.P., Wang W., Zou Y., Hao Z.Y., Zhou D.J., Dong X., Qu Y.G., Li M.H., Tian H.F., Wen J.F., Plyusnin A., Xu J., Zhang Y.Z. Migration of Norway rats resulted in the worldwide distribution of Seoul hantavirus today. *J. Virol.* 2012; 86(2):972–81. DOI: 10.1128/JVI.00725-11.

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

9. Clement J., LeDuc J.W., McElhinney L.M., Reynes J.M., Van Ranst M., Calisher C.H. Clinical characteristics of ratborne Seoul hantavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(2):387–8. DOI: 10.3201/eid2502.181643.

10. Plyusina A., Heyman P., Baert K., Stuyck J., Cochez C., Plyusnin A. Genetic characterization of Seoul hantavirus originated from Norway rats (*Rattus norvegicus*) captured in Belgium. *J. Med. Virol.* 2012; 84(8):1298–303. DOI: 10.1002/jmv.23321.

11. Reynes J.M., Carli D., Bour J.B., Boudjeltia S., Dewilde A., Gerbier G., Nussbaumer T., Jacomo V., Rapt M.P., Rollin P.E., Septfons A. Seoul virus infection in humans, France, 2014–2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(6):973–7. DOI: 10.3201/eid2306.160927.

12. Dupinay T., Pounder K.C., Ayral F., Laaberk M.H., Marston D.A., Lacôte S., Rey C., Barbet F., Voller K., Nazaret N., Artois M., Marianneau P., Lachuer J., Fooks A.R., Pépin M., Legras-Lachuer C., McElhinney L.M. Detection and genetic characterization of Seoul virus from commensal brown rats in France. *Virol. J.* 2014; 11:32. DOI: 10.1186/1743-422X-11-32.

13. Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Подогова Л.М., Астахова Т.И., Перминова Л.А., Хоменко Т.В., Трофимчук Г.Д., Тимофеев А.А., Шереметьев И.С., Иванис В.А., Сокотун О.А. Циркуляция хантавируса Сеул в популяциях синантропных грызунов и его значение в заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае. *Вопросы вирусологии.* 1999; 5:213–7.

14. Марунин Н.А., Гавриловская И.Н., Горбачкова Е.А., Алекина Н.С., Фигурнов В.А., Якунин К.Ф., Бурлакова Н.Г., Лопатин А.И. Заболевание геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Амурской области, связанные с крысиным серотипом вируса. *Журнал микробиологии эпидемиологии иммунологии.* 1990; 3:48–52.

15. 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 СССР. *Вопросы вирусологии.* 1989; 34(5):595–8.

16. Yashina L.N., Hay J., Smetannikova N.A., Kushnareva T.V., Iunikhina O.V., Kompanets G.G. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Vladivostok city, Russia. *Front. Public Health.* 2021; 9:620279. DOI: 10.3389/fpubh.2021.620279.

17. 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.

18. 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.

References

- 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.
- Tkachenko E.A., Ishmukhamedov 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):2325–8. DOI: 10.3201/eid2512.181649.
- 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.

5. Yashina L.N., Patrushev N.A., Ivanov L.I., Slonova R.A., Mishin V.P., 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.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):102–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108.

7. Lin X.D., Guo W.P., Wang W., Zou Y., Hao Z.Y., Zhou D.J., Dong X., Qu Y.G., Li M.H., Tian H.F., Wen J.F., Plyusnin A., Xu J., Zhang Y.Z. Migration of Norway rats resulted in the worldwide distribution of Seoul hantavirus today. *J. Virol.* 2012; 86(2):972–81. DOI: 10.1128/JVI.00725-11.

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

9. Clement J., LeDuc J.W., McElhinney L.M., Reynes J.M., Van Ranst M., Calisher C.H. Clinical characteristics of ratborne Seoul hantavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(2):387–8. DOI: 10.3201/eid2502.181643.

10. Plyusnina A., Heyman P., Baert K., Stuyck J., Cochez C., Plyusnin A. Genetic characterization of Seoul hantavirus originated from Norway rats (*Rattus norvegicus*) captured in Belgium. *J. Med. Virol.* 2012; 84(8):1298–303. DOI: 10.1002/jmv.23321.

11. Reynes J.M., Carli D., Bour J.B., Boudjeltia S., Dewilde A., Gerbier G., Nussbaumer T., Jacomo V., Rapt M.P., Rollin P.E., Septfons A. Seoul virus infection in humans, France, 2014–2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(6):973–7. DOI: 10.3201/eid2306.160927.

12. Dupinay T., Pounder K.C., Ayral F., Laaberk M.H., Marston D.A., Lacôte S., Rey C., Barbet F., Voller K., Nazaret N., Artois M., Marianneau P., Lachuer J., Fooks A.R., Pépin M., Legras-Lachuer C., McElhinney L.M. Detection and genetic characterization of Seoul virus from commensal brown rats in France. *Virol. J.* 2014; 11:32. DOI: 10.1186/1743-422X-11-32.

13. Slonova R.A., Kompanets G.G., Podogova L.M., Astachova T.I., Perminova L.A., Khomenko T.V., Trofimchuk G.D., Timofeev A.A., Sheremetiev I.S., Ivanis V.A., Sokotun O.A. [Circulation of

Seoul hantavirus in populations of synanthropic rodents and its significance in the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Primorye territory]. *Voprosy Virusologii* [Problems of Virology]. 1999; (5):213–7.

14. Marunich N.A., Gavrillovskaya I.N., Gorbachkova E.A., Apekina N.S., Figurnov V.A., Yakunin K.F., Burlakova N.G., Lopatin A.I. [Cases of hemorrhagic fever with the renal syndrome, caused by virus of serotype Rattus, in the Amur region]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 1990; (3):48–52.

15. Ivanov L.I., Zdanovskaya N.I., Tkachenko E.A., Rezapkin G.V., Ryltseva E.V., Gaponova L.K., Vorobieva R.N., Volkov V.I. [Distribution area and natural reservoirs of hemorrhagic fever with renal syndrome virus in the Far East, USSR]. *Voprosy Virusologii* [Problems of Virology]. 1989; 34(5):595–8.

16. Yashina L.N., Hay J., Smetannikova N.A., Kushnareva T.V., Iunikhina O.V., Kompanets G.G. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Vladivostok city, Russia. *Front. Public Health.* 2021; 9:620279. DOI: 10.3389/fpubh.2021.620279.

17. 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., Yoshi 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.

18. 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.

Authors:

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

Zdanovskaya N.I., Poleshchuk D.N., Lapin A.S., Koval'sky A.G. Khabarovsk Plague Control Station, 7, Sanitarny Lane, 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., р.п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Здановская Н.И., Полещук Д.Н., Лапин А.С., Ковальский А.Г. Хабаровская противочумная станция. Российская Федерация, 680031, Хабаровск, Санитарный пер. 7. E-mail: chum@chum.khv.ru.