

## Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения)

Е.А. Ткаченко<sup>1</sup> (evgeniytkach@mail.ru), Т.К. Дзагурова<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), А.Д. Бернштейн<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), Н.А. Коротина<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), Н.М. Окулова<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), Е.С. Мутных<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), А.П. Иванов<sup>2</sup> (sue\_polio@chumakovs.ru), А.А. Ишмухаметов<sup>2</sup> (a.a.ishmukhametov@chumakovs.ru), Ю.В. Юничева<sup>3</sup> (spcho@inbox.ru), О.М. Пиликова<sup>4</sup> (pilikova@mail.ru), В.Г. Морозов<sup>5</sup> (viacheslavmorozov@yandex.ru), Д.В. Транквилевский<sup>6</sup> (trankvilevskiy@mail.ru), В.Н. Городин<sup>7</sup> (vgorodin@mail.ru), В.А. Бахтина<sup>7</sup> (dom-167@mail.ru), С.Е. Соцкова<sup>1</sup> (se-sotskova@mail.ru)

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П. Чумакова», Москва

<sup>2</sup>ФГУП «Предприятие по производству вирусных и бактериальных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова», Москва

<sup>3</sup>ФКУЗ «Причерноморская противочумная ствнция», Роспотребнадзора, Сочинское противочумное отделение, г. Сочи

<sup>4</sup>ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция» Роспотребнадзора, г. Новороссийск

<sup>5</sup>ООО Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара

<sup>6</sup>ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

<sup>7</sup>ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» департамента здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

### Резюме

Работа посвящена выяснению этиологических аспектов геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и тесно связанных с этимологией клинико-эпидемиологических особенностей, а также разработке методов и препаратов для специфической диагностики и вакцинопрофилактики хантавирусной инфекции.

Применительно к хантавирусам, создан комплекс лабораторных тестов, включающих вирусологические, иммунологические и молекулярно-генетические методы, позволяющие существенно повысить эффективность специфической диагностики ГЛПС. Определены особенности гуморального иммунитета при ГЛПС; установлена достоверность существования стертых и атипичных форм клинического течения ГЛПС; определены показатели естественного иммунитета к хантавирусам у населения, проживающего в различных регионах России и бывших республик СССР, что позволило уточнить нозоареал ГЛПС; выявлены и изучены новые ранее неизвестные природные очаги ГЛПС, в том числе в Центральных областях России и в субтропической зоне Краснодарского края; выделено и идентифицировано 76 штаммов и более 70 РНК-изолятов хантавирусов от 9 видов грызунов и одного вида птиц, а также от больных ГЛПС и секционных материалов погибших от ГЛПС людей; выявлены новые виды хантавирусов – Khabarovsk, Taimyr-Topografov и Adler, а также два новых генотипа вируса Dobrava/Belgrad – Kurkino и Sochi; уточнен видовой состав мелких млекопитающих – носителей и природного резервуара хантавирусов; установлена этиологическая роль и эпидемиологическая значимость разных видов хантавирусов в структуре заболеваемости ГЛПС; доказано существование новых этиологически самостоятельных хантавирусных инфекций, имеющих существенные эпидемиологические отличия; разработаны технология изготовления и методы контроля культуральной инактивированной вакцины против ГЛПС.

**Ключевые слова:** ГЛПС, хантавирусы, генотип, штамм

### Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (History, Problems and Research Perspectives)

E.A.Tkachenko<sup>1</sup> (evgeniytkach@mail.ru), T.K.Dzagurova<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), A.D.Bernshtein<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), N.A.Korotina<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), N.M.Okulova<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), E.S.Mutnikh<sup>1</sup> (centrglps@rambler.ru), A.P.Ivanov<sup>2</sup> (sue\_polio@chumakovs.ru), A.A.Ishmukhametov<sup>2</sup> (a.a.ishmukhametov@chumakovs.ru), Yu.V.Yunicheva<sup>3</sup> (spcho@inbox.ru), O.M.Pilikova<sup>4</sup> (pilikova@mail.ru), V.G.Morozov<sup>5</sup> (viacheslavmorozov@yandex.ru), D.V.Trankvilevskiy<sup>6</sup> (trankvilevskiy@mail.ru), S.E.Sotskova<sup>1</sup> (se-sotskova@mail.ru)

<sup>1</sup>Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalites, Moscow

<sup>2</sup>Enterprise of viral and bacterial Preparations of Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalites, Moscow

<sup>3</sup>Sochi Antiplague Department, Sochi <sup>3</sup>

<sup>4</sup>Plague Station, Novorossiysk

<sup>5</sup>Medical company "Hepatolog", Samara

<sup>6</sup>Federal Center of Hygiene and Epidemiology" Rospotrebnadzor, Moscow

<sup>7</sup>Specialized clinical infectious hospital, Krasnodar

#### Abstract

The work is devoted to clarify the etiological aspects of the hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), clinical and epidemiological features that are closely linked to the etiology, as well as to development of methods and products for specific diagnosis and vaccine prevention of hantavirus infection.

That regard to hantaviruses a set of virological, immunological and molecular-genetics methods were developed significantly enhance the effectiveness of the specific diagnostics of HFRS.

The features of humoral immunity in HFRS were identified and atypical clinical forms of HFRS was established; indicators of natural immunity to hantavirus in the population living in different regions of Russia and the former Soviet republics have been identified that allowed us to refine nosological area of HFRS; new, previously unknown natural foci of HFRS, including hantavirus RNA, in the central regions of Russia and in the subtropical zone of Krasnodar region have been identified and studied; 76 strains and 70 isolates of 9 rodent species and one species of birds, as well as from the blood of patients with HFRS and sectional materials from HFRS dead patients have been isolated and identified; new hantavirus species – Khabarovsk, Taimyr-Topografov, Adler, as well as two new genotypes Dobrava/Belgrad virus – Kurkino and Sochi have been identified; species composition of small mammals – the natural reservoir of hantaviruses was the refined; etiological role and epidemiological importance of different hantaviruse types in HFRS incidence structure was established; the existence of new etilogically distinct hantavirus infections with significant epidemiological differences has been proven; manufacturing techniques and methods of control of the culture inactivated vaccine against HFRS has been developed.

**Key words:** HFRS, hantaviruses, genotype, strain

#### Введение

Как самостоятельная нозологическая форма геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) была впервые описана в 1934 году шведскими авторами под названием «скандинавская эпидемическая нефропатия» [1, 2]. В дальнейшем были опубликованы сообщения о сходной болезни, выявленной на Дальнем Востоке, под названием «геморрагический нефрозо-нефрит» [3, 4] и в Тульской области как «тульская лихорадка» [5]. Несколько позднее, появилась публикация японских исследователей о клинически сходной болезни, зафиксированной в Маньчжурии и обозначенной ими «эпидемическая геморрагическая лихорадка» [6]. Название «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» было предложено М.П. Чумаковым и Е.В. Лещинской в 1954 году [7, 8]. В 1982 году рабочим совещанием экспертов ВОЗ это название было рекомендовано использовать для единого обозначения клинически сходных заболеваний с тем, чтобы исключить разночтения [9].

Несмотря на установленный в экспериментах по воспроизведению клиники ГЛПС у людей факт вирусной этиологии ГЛПС [10, 11], многочисленные попытки как отечественных, так и зарубежных исследователей выделить и культивировать возбудитель ГЛПС *in vitro* продолжались более чем 40 лет, успешно завершившись в конце 70-х годов XX века, когда впервые вирус-возбудитель ГЛПС выделили в Южной Корее от полевой мыши *Apodemus agrarius coreae*. [12]. Вирусный изолят был зарегистрирован в Международном каталоге

арбовирусов как прототипный штамм вируса-возбудителя ГЛПС под названием *Hantaan 76-118*. По своим таксономическим свойствам вирус *Hantaan*, а также полученные в последующем изоляты близкородственных вирусов, были объединены в новый род *Hantavirus* семейства *Bunyaviridae* [13].

К моменту начала наших исследований то есть, 2 года спустя после изоляции возбудителя ГЛПС, единственным лабораторным методом для выявления антигена хантавируса и антител к нему был непрямой метод флуоресцирующих антител (МФА) с использованием препаратов криостатных срезов легочной ткани полевых мышей.

Исходя из выше изложенного, первоочередная цель наших исследований – разработка системы лабораторных методов специфической диагностики ГЛПС и уточнение нозоареала, а также изучение этиологических закономерностей и клинико-эпидемиологических особенностей ГЛПС.; индекс Хирша.

#### 1. Разработка методов специфической лабораторной диагностики ГЛПС

В процессе исследований было разработано и усовершенствовано применительно к хантавирусам 23 метода, из которых после апробации был сформирован в конечном результате и широко используется в настоящее время комплекс методов, наиболее эффективных и значимых как для исследований хантавирусов, так и для диагностических целей. В этот комплекс вошли методы:

- вирусологические (метод выявления хантавирусного антигена в инфицированных клетках

- VERO-E6 непрямой МФА; метод обнаружения вирусных частиц с использованием феномена фокусобразующих единиц (ФОЕ) и реакция нейтрализации хантавирусов (РН) на основе феномена подавления числа фокусобразующих единиц);
- иммунологические (непрямой МФА с культуральным антигеном для выявления антител к хантавирусам у людей и животных; прямой метод иммуноферментного анализа (ИФА) для обнаружения хантавирусного антигена в органах мелких млекопитающих и секционных материалах погибших от ГЛПС людей; непрямой метод ИФА с рекомбинантными антигенами хантавирусов для выявления IgM и IgG к хантавирусам при серодиагностике ГЛПС у больных людей; а также два варианта метода ИФА с использованием моноклональных антител для оценки антигенной активности на технологических этапах изготовления инактивированной культуральной вакцины против ГЛПС);
  - молекулярно-генетические (выделение хантавирусной РНК с применением гнездовой ПЦР с обратной транскрипцией; амплификация и секвенирование нуклеотидных последовательностей РНК-сегментов хантавирусного генома) [14 – 20].

Успешная апробация культурального диагностикума ГЛПС в широкой практике и определение реальных потребностей в препарате практического здравоохранения стали основанием для технологической разработки промышленного производства этого диагностикума. Серийное производство «Диагностикума геморрагической лихорадки с почечным синдромом культурального, поливалентного для непрямого метода иммунофлюоресценции» с 1987 года осуществляет ФГУП «ПИПВЭ им. М.П.Чумакова»

В настоящее время диагностикум ГЛПС выпускается в виде набора реагентов, содержащего культуральный антигенный препарат и контрольные сыворотки. Антигенный препарат является основным действующим компонентом комплекта. Он представляет собой равномерно нанесенную на предметное стекло высушенную, инактивированную ультрафиолетовым облучением и фиксированную ацетоном суспензию клеток VERO-E6, содержащих специфические антигены, приготовленные на основе штаммов хантавирусов *Puumala*, *Hantaan*, *Seoul* и *Dobrava/Belgrad* (генотип *Kurkino*). Помимо антигенных препаратов набор содержит контрольные иммунные сыворотки: анти-*Hantaan*, выявляющую антигены хантавирусов *Hantaan*, *Seoul* и *Dobrava/Belgrad*; анти-*Puumala*, выявляющую антигены хантавируса *Puumala*; нормальную сыворотку человека, а также ФИТЦ-конъюгат против глобулинов человека.

Несомненным достоинством диагностикума ГЛПС является то, что в препарате имеется весь

набор присущих хантавирусу антигенных детерминант, представленных в цитоплазме клеток в составе зрелых вирионов, а также компонентов сборки вирусных частиц: белка нуклеокапсида, гликозилированного белка наружной оболочки и его предшественников, вирусной РНК. Именно поэтому непрямой МФА остается стандартом при сравнении специфичности и чувствительности вновь создаваемых диагностических препаратов для серодиагностики ГЛПС.

Для определения антигенов известных к настоящему времени хантавирусов в грубых суспензиях органов диких животных создана иммуноферментная тест-система «Хантагност», обеспечивающая быстрый скрининг сотен образцов. При разработке технологии изготовления Хантагноста были проведены исследования по изучению чувствительности и специфичности тест-системы на примере выявления антигенов хантавирусов *Puumala*, *Hantaan*, *Seoul*, *Dobrava/Belgrad*, *Sin Nombre*, размноженных в культуре клеток VERO-E6. Технологический цикл промышленного изготовления Хантагноста предусматривает выделение IgG из сыворотки крови реконвалесцентов ГЛПС (не ранее 2 месяцев от начала заболевания) с титрами антител к хантавирусу *Puumala* не менее 1:64 000 в непрямом МФА, а также препарат нормального IgG (контроль специфичности) из сыворотки крови доноров, не содержащих антитела к хантавирусам. Пероксидазный конъюгат готовят путем конъюгирования пероксидазы хрена с анти-*Puumala* IgG. Контрольный антиген представляет собой инактивированный формалином лизат клеток VERO-E6, инфицированных штаммами хантавирусов *Puumala*, *Hantaan*, *Dobrava/Belgrad*. Специфические компоненты тест-системы «Хантагност» выпускаются в лиофильно высушенном виде, за исключением пероксидазного конъюгата – в жидком виде. С 1991 года ФГУП «ПИПВЭ им. М.П.Чумакова» осуществляет серийный выпуск иммуноферментной тест-системы «Хантагност» для выявления хантавирусного антигена.

Экспериментальная разработка лабораторных методов применительно к хантавирусам и промышленное производство диагностических препаратов ГЛПС в значительной мере способствовали успеху, достигнутому в нашей стране и за рубежом в изучении ГЛПС, а также решению ряда задач практического здравоохранения, связанных с этой инфекцией.

## 2. Выделение и идентификация хантавирусов

За тридцатилетний период (1983 – 2013 гг.), для выделения хантавирусов в клетках VERO-E6 было обследовано более 300 образцов крови больных, взятых в остром периоде, а также около 80 проб органов (лёгкое, печень, селезёнка, почка, сердце, бронхи, разные отделы головного мозга, лимфоузлы) от 9 погибших от ГЛПС, а также более 1000 антиген положительных проб от 16 видов мелких млекопитающих и 13 видов птиц.

В результате было выделено и идентифицировано только 76 хантавирусовых штаммов, в том числе 53 штамма от 9 видов мелких млекопитающих (рыжая, красно-серая, обыкновенная, большая полевки, полевая, восточно-азиатская, кавказская лесная мыши, серая крыса), 1 штамм от птицы (желтогорлая овсянка), 10 штаммов – из крови больных ГЛПС и 12 штаммов – из секционных материалов погибших от ГЛПС больных [21 – 23]. Отмечена низкая эффективность выделения хантавирусов [24].

В результате серотипирования хантавирусовых штаммов с помощью непрямого МФА с моновалентными культуральными антигенами хантавирусов и в РН по подавлению числа ФОЕ в клетках VERO-E6 установлена принадлежность выделенных штаммов к хантавирусам *Puumala*, *Hantaan*, *Seoul*, *Tula* и *Dobrava/Belgrad*, которые, помимо вируса *Tula*, являются возбудителями ГЛПС [21, 25].

Помимо хантавирусовых штаммов нами выделено и генетически идентифицировано около 100 хантавирусовых РНК-изолятов из органов мышевидных грызунов и крови больных ГЛПС людей. В результате молекулярно-генетических исследований идентифицировано три новых, ранее не известных вида хантавирусов: *Khabarovsk* – от большой полевки (*Microtus fortis*) в Хабаровском крае, *Taimyr* – от сибирских леммингов (*Lemmus sibiricus*) на полуострове Таймыр и *Adler* – от кустарниковой полевки (*Microtus majori*), отловленной в Краснодарском крае на территории Большого Сочи [26 – 28].

В результате исследования крупных вспышек ГЛПС в областях Центрального Черноземья России и sporadических случаев заболевания ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края нами была впервые установлена циркуляция нового в России патогенного для человека хантавируса *Dobrava/Belgrad*. В очагах Центрального Черноземья были изолированы 7 штаммов от полевых мышей и один штамм от больного ГЛПС, на юге Краснодарского края – 5 штаммов от кавказских лесных мышей, а также штамм от больной, погибшей от ГЛПС [29].

В большинстве исследованных сывороток крови больных ГЛПС из Сочи и Липецка было выявлено 4-х кратное и более отличие в титрах нейтрализующих антител при перекрестном титровании в РН с гетерологичными штаммами, что свидетельствовало о выраженных антигенных различиях между возбудителями ГЛПС, циркулирующими в этих регионах.

Сравнительный анализ данных полного секвенирования S-, M- и L-сегментов генома липецких и сочинских штаммов показал значительные различия. При этом, более тесные филогенетические взаимоотношения сочинских штаммов отмечены со штаммами хантавируса *Dobrava/Belgrad*, выделенными от желтогорлой мыши в Греции и Словении. В тоже время липецкие штаммы оказались филогенетически сходными со штаммами, выделенными от полевой мыши в Словакии и от полевой мыши в Тульской области [30].

Установленные отличия штаммов хантавируса *Dobrava/Belgrad* (генетические и антигенные, а также по резервуарному хозяину) вызвали необходимость упорядочения их внутривидовой классификации. В 2012 году группой хантавирусологов, включая авторов настоящей статьи, было предложено взять за основу внутривидовой классификации штаммов хантавируса *Dobrava/Belgrad* филогенетический анализ сиквенсов S-сегмента, а названия генотипов привести в соответствие с географическим названием местности, где впервые был выявлен (сиквенирован) генотип (согласно принятой в хантавирусологии терминологии) [31]. В соответствии с этой концепцией прототипные штаммы хантавируса *Dobrava/Belgrad*, выделенные от желтогорлой мыши [32] и больного ГЛПС [33], обозначили, как генотип *Dobrava*, штаммы хантавируса *Saaremaa*, выделенные от полевой мыши на Эстонском острове Саарема, как генотип *Saaremaa*, штаммы, выделенные от полевых мышей в Центральном Черноземье России [29] и Словакии [34], как генотип *Kurkino*, штаммы, выделенные в Сочи [35], как генотип *Sochi*. По всей вероятности генетические отличия между генотипами хантавируса *Dobrava/Belgrad* обуславливают и различную степень их вирулентности. По убыванию тяжести клинического течения генотипы этого вируса можно представить в виде схемы: *Dobrava* > *Sochi* > *Kurkino* > *Saaremaa*. Какие именно генетические отличия ответственны за их вирулентность еще предстоит выяснить.

### 3. Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС

До конца 70-х годов XX века заболевание ГЛПС у людей в нашей стране и за рубежом регистрировали, как правило, на основании характерной клинической симптоматики, а в случаях летального исхода инфекции – на основании патологоанатомических исследований трупных материалов. Диагноз «ГЛПС» зависел от компетенции клинициста. Широкий диапазон клинических симптомов, которых насчитывается более 70 [36] усложняет дифференциальную диагностику ГЛПС от других, сходных по симптоматике заболеваний, что нередко приводит к ошибкам (иногда трагическим) при постановке клинического диагноза. Устранению этих трудностей могло помочь внедрение в широкую практику методов специфической диагностики ГЛПС.

Для выяснения вопросов, связанных со специфической лабораторной диагностикой ГЛПС, из 27 административных регионов Российской Федерации были собраны и исследованы сыворотки крови от более чем 6 тысяч больных и реконвалесцентов с клиническим диагнозом «ГЛПС», а так же от больных (более 2 тысяч) с другими диагнозами, но сходной клинической картиной [14]. С целью отработки оптимальной схемы серологического исследования были изучены особенности антителообразования при ГЛПС в европейских и дальневосточных очагах



инфекции, в которых подавляющее большинство случаев ГЛПС этиологически обусловлено вирусом *Puumala* и *Hantaan* соответственно. В опытах с использованием непрямого МФА было показано, что антитела к хантавирусу в сыворотках крови больных ГЛПС (как из европейских, так и дальневосточных очагов) начинают выявляться в основном в раннем периоде заболевания (с 2 – 3 дня болезни) и достигают пиковых значений к концу 2-й недели болезни. Тенденцию к медленному снижению титра антител отмечали довольно поздно (спустя полгода от начала заболевания – на Дальнем Востоке, и несколько лет – в Европейской части). Обследование реконвалесцентов с давностью заболевания ГЛПС от 5 до 25 лет позволило установить наличие антител к хантавирусу у 98% обследованных лиц в Башкирии и у 95% – в Приморском крае, что указывает на длительный, вероятно пожизненный иммунитет к этой инфекции.

Результаты исследований непрямым методом ИФА динамики образования IgM и IgG к хантавирусам *Puumala* и *Hantaan* у больных ГЛПС из европейских и дальневосточных регионов показали, что антитела этих классов выявлялись с первых дней болезни, причем в ранние сроки титры IgM значительно превышали титры IgG. У части больных в парных сыворотках IgM не определялись уже к 45 дню от начала заболевания, но были больные, у которых антитела этого класса длительно персистировали и в единичных случаях выявлялись спустя год после заболевания с довольно высоким титром. Таким образом, о диагностическом значении выявления IgM можно говорить только на основании динамики сероконверсии при исследовании парных сывороток крови, а в спорных случаях при одновременном исследовании сероконверсии IgG [37].

На сегодняшний день общепризнанным и широко востребованным в России коммерческим диагностическим препаратом для специфической диагностики ГЛПС является «Диагностикум геморрагической лихорадки с почечным синдромом культуральный, поливалентный для непрямого метода иммунофлюоресценции» производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П.Чумакова». Диагностикум выявляет специфические антитела в сыворотках крови больных людей ко всем известным к настоящему времени вирусам-возбудителям ГЛПС. Выявляемые непрямым МФА антитела представляют собой суммарно иммуноглобулины классов M и G. Чувствительность непрямого ИФА в формате использования рекомбинантного нуклеокапсидного белка, сорбированного непосредственно на иммунопанель, оказалась недостаточно высока, о чем свидетельствуют более высокие титры флуоресцирующих антител, особенно на ранних сроках болезни, а также отдельные отрицательные результаты выявления IgM и IgG методом ИФА при положительных результатах их обнаружения МФА в этих же образцах. В европейских очагах ГЛПС при тяжелой форме заболевания не наблюдалось достовер-

но более высокого титра специфических антител по сравнению со средней и легкой формами. Напротив, у некоторых больных ГЛПС из дальневосточных очагов при летальном исходе заболевания определяли при жизни более низкие титры антител, чем у больных с легким или средне-тяжелым течением болезни. Отмеченные особенности гуморального иммунитета, вероятно, обусловлены биологическими различиями хантавирусов, циркулирующих в европейских и дальневосточных регионах, а также иммунореактивностью пациентов.

Анализ результатов клинико-серологических исследований включал данные, полученные при обследовании двух групп больных: 1-я группа – пациенты с типичной симптоматикой ГЛПС (первичный клинический диагноз «ГЛПС»), а также больные с предварительным клиническим диагнозом «ГЛПС?», у которых клиника ГЛПС не была выраженной, но также не было достаточных оснований для постановки другого диагноза. Вторая группа – больные с различными диагнозами заболеваний, имеющих сходные с ГЛПС симптомы. В первой группе больных процент серологического подтверждения клинического диагноза «ГЛПС» в целом по России составлял 86,5%, варьируя по Федеральным округам от 91,7 – 93,1% в Приволжском, Уральском и Дальневосточном до 61% – в Центральном и очень низкого (4,8%) – в Южном ФО.

В то же время, при обследовании больных с заболеваниями, имеющими сходную с ГЛПС симптоматику, процент выявления 4-х кратного и более нарастания титров антител к хантавирусам-возбудителям ГЛПС составлял 13,5%, в целом по России, варьируя по отдельным округам от 6,8 до 98%. В основном у 35% больных был диагноз «Грипп», «ОРВИ», «Пневмония», «Бронхит», у 30% диагностировали нефрологическую (пиелонефрит, гломерулонефрит, почечная колика, нефропатия), у 15% – абдоминальную патологии (острые кишечные инфекции, холецистит, панкреатит, энтероколит, гастроэнтерит) и у 20% – другие инфекции (лептоспироз, менингококковая инфекция, инфекционный мононуклеоз, лихорадка неясного генеза и пр.). Несовпадения специфического серологического и предварительного клинического диагнозов были связаны с погрешностями клинической диагностики за исключением случаев типичного клинического течения ГЛПС на фоне отсутствия специфических антител. Эти случаи за весь период исследований были единичными и вероятно связаны с нарушением гуморального звена иммунитета у пациентов.

По поводу расхождений в диагностике ГЛПС в Центральном федеральном округе (ФО) и, особенно в Южном ФО, можно сказать следующее. На административных территориях Центрального Черноземья, где 2001 – 2002 и 2006 – 2007 годах возникали осенне-зимние вспышки ГЛПС, ранее они либо совсем не регистрировались (Липецкая, Тамбовская области), либо регистрировалась спорадическая заболеваемость (Воронежская, Орлов-

ская области). Столь значительное число больных ГЛПС (более 800 человек), заразившихся раннее неизвестным в России вирусом, относящимся к генотипу *Kurkino* хантавируса *Dobrava/Belgrad*, достигло медицинских работников врасплох.. Сложности были обусловлены не только тем, что раньше на данных территориях, практически не было этой инфекции, но и тем, что ГЛПС, вызываемая новым вирусом, имела некоторые особенности клинического течения. Кроме того, почти все пациенты обращались за врачебной помощью позже 5-го дня от начала заболевания, что было вызвано недостаточной информированностью населения об опасности заражения и основных симптомах данной инфекции. При первичном обращении диагноз «ГЛПС» был только у незначительного количества больных и большинство пациентов госпитализировалось (нередко не в инфекционные больницы) с различными диагнозами. Установление окончательного диагноза «ГЛПС» оказывалось возможным лишь после проведения специфической серодиагностики, то есть после получения положительных результатов исследования сыворотки крови на присутствие антител к хантавирусу – возбудителю ГЛПС. Что касается диагностики ГЛПС в Причерноморье, то в большинстве случаев больные поступали в стационары в тяжелом состоянии. До получения данных серологического анализа на ГЛПС только двум из 64 пациентов был поставлен предварительный диагноз «ГЛПС/подозрение на ГЛПС», чаще всего диагностировали тяжелую форму лептоспироза, острый пиелонефрит, ОРВИ, острую кишечную инфекцию и гастроэнтерит.

Применение специфической лабораторной диагностики ГЛПС позволило подтвердить предположение клиницистов о возможном существовании легких и стертых форм течения инфекции. Легкие формы ГЛПС протекают с трех-четырёх дневной лихорадкой, общеинфекционными симптомами и сравнительно слабо выраженным почечным синдромом, стертые формы ГЛПС – как короткие лихорадочные заболевания без каких-либо патогномичных симптомов. Диагностика таких форм может осуществляться только с учетом эпидемиологических и лабораторных серологических данных.

Результаты клинико-лабораторных исследований, проведенных в различных природных очагах ГЛПС, позволили выявить легкие и стертые формы инфекции у людей, находящихся в окружении больного с типичной клиникой заболевания. Во время эпидемического подъема стертые формы выявляли у 10% лиц, наблюдавшихся в амбулаторных условиях с различными диагнозами. Наличие легких и стертых форм ГЛПС, а также грубые погрешности клинической диагностики обуславливают естественную иммунную прослойку населения, величина которой отражает уровень клинико-серологической диагностики ГЛПС и количество неучтенных больных, перенесших ГЛПС под другим диагнозом.

Прямой методом ИФА специфический антиген был обнаружен в менее, чем в 8% из почти 800 сывороток крови, взятых в различные сроки от начала заболевания у больных с клиническим и серологически подтвержденным диагнозом «ГЛПС». При этом, выявить какой-либо закономерности в динамике циркуляции антигена в крови больных и реконвалесцентов не удалось. В результате исследования секционных материалов от 13 погибших больных антиген хантавируса был обнаружен в органах 7 из 8 больных с клиническим диагнозом «ГЛПС» и у одного из пяти с подозрением на это заболевание. Не установлено выраженной тропности накопления вирусного антигена в органах погибших от ГЛПС людей. За исключением бронхов, которые были исследованы только в одном случае, антиген был обнаружен во всех органах (легкое, печень, селезенка, почка, сердце, головной мозг, лимфоузлы, надпочечник), что указывает на широкую диссеминацию хантавируса в органах больных людей.

Появление методов индикации генетического материала возбудителя непосредственно в биоматериалах в определенных случаях упростило и ускорило исследования по обнаружению хантавирусных инфекций и их типированию [38 – 40]. Это особенно актуально при выявлении новых хантавирусных инфекций, принимая во внимание трудности с выделением вируса *in vitro*. Однако из-за отсутствия коммерческих тест-систем говорить в настоящее время об эффективности широкого применения методов генетического анализа – ПЦР, сиквенирование, ПЦР в реальном времени для специфической диагностики ГЛПС в России является, на наш взгляд, преждевременным.

#### 4. Распространение, этиология и клинико-эпидемиологические особенности ГЛПС

Согласно одному из основных положений концепции функционирования природных очагов хантавирусной инфекции – нетрансмиссивного характера хантавирусных зоонозов, нозоареал ГЛПС ограничен ареалом носителей патогенных для человека хантавирусов, но не всегда совпадает с ним. Выявление хантавирусного антигена у диких грызунов является прямым доказательством циркуляции возбудителя ГЛПС в обследуемом районе. Однако возможность обнаружения специфического антигена не является постоянной и частота выявления положительных на присутствие этого антигена животных может значительно меняться в различные временные промежутки в пределах даже ограниченной территории одного и того же района. Это связано с особенностями эпизоотического процесса у животных, который периодически может активизироваться или затухать [41]. Вероятность заражения людей в природном очаге в первую очередь определяет активность функционирования природного очага, на которую в определенной степени также оказывают влияние

антропогенные факторы (расчистка территорий лесопарков, домов отдыха, санаториев и других мест пребывания людей, увеличение количества дачных участков).

Благодаря длительному, вероятно, пожизненному сохранению антител после ГЛПС, определение естественного иммунитета населения к хантавирусам дает объективную информацию как о нозоареале ГЛПС, так и ареале возбудителей этой инфекции.

В результате обследования мелких млекопитающих на присутствие хантавирусного антигена и здорового населения на присутствие специфических антител к хантавирусам значительно расширилось представление о распространении ГЛПС и ее возбудителей на территории России и бывших республик СССР. Хантавирусные антитела были выявлены у жителей административных территорий, где ранее случаи ГЛПС не регистрировались. Обнаружение на большинстве из этих территорий диких грызунов с хантавирусным антигеном, позволяло предполагать возможность инфицирования людей хантавирусом, а также могло указывать на недостаточную компетентность медицинских работников в вопросах клинической диагностики ГЛПС. Что в дальнейшем подтверждалось по мере внедрения в широкую практику специфической лабораторной диагностики, способствующей значительному повышению эффективности выявления больных ГЛПС.

За 15 лет XXI века было зарегистрировано 108 232 случая ГЛПС в 58 из 83 субъектов РФ, относящихся к 7 из 8 ФО. В дальневосточных регионах, на долю которых приходится чуть больше 1,7% от всех случаев заболевания ГЛПС в России, ежегодная заболеваемость регистрируется в основном среди жителей Приморского и Хабаровского краев, Еврейской автономной и Амурской областей. 106 427 случаев заражения ГЛПС (98,3%) зафиксировано в Европейской части России (46 из 58 субъектов). Наиболее активные природные очаги ГЛПС с высокой заболеваемостью расположены в Приволжском ФО в оптимуме ареала рыжей полевки – в широколиственных и хвойно-широколиственных лесах Приуралья и Среднего Поволжья.

Заболеваемость ГЛПС в Приволжском ФО составляет 87,6% от таковой в Европейской части России и 86,2% от всей заболеваемости, зарегистрированной в целом по Российской Федерации. Интенсивный показатель заболеваемости ГЛПС в 11 из 14 субъектов Приволжского ФО превышает в среднем 10 на 100 тыс. населения. Большая часть случаев ГЛПС в этом регионе приходится на городских жителей (64,6%). Мужчины болеют ГЛПС в 2 – 4 раза чаще, чем женщины, при этом в 75% в наиболее трудоспособном возрасте от 20 до 50 лет. Заражения происходят в основном в летне-осенний период (июль–октябрь) в естественных и наиболее благоприятных для рыжей полевки местообитаниях: непосредственно в массивах коренного леса или на расположенных там же садово-огородных участках.

В начале 2000-х годов нами были открыты и изучены новые, прежде неизвестные природные очаги ГЛПС. Ранее считалось, что на территории Европейской части России существует только один возбудитель ГЛПС, относящийся к хантавирусному виду *Puumala*, природным резервуаром которого и источником заражения людей является рыжая полевка. Однако вопреки сложившемуся мнению, при расшифровке этиологической обусловленности зимних (1991 – 1992 гг., 2001 – 2002 гг., 2006 – 2007 гг.) вспышек ГЛПС на административных территориях Центрального Черноземья (около 1000 случаев) был установлен факт существования и эпидемиологическая значимость другого, иммунологически отличающегося от *Puumala* – хантавируса *Dobrava/Belgrad* (генотип *Kurkino*).

В результате клинико-эпидемиологических, зоологических, эпизоотологических, вирусологических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований были изучены структурные характеристики вновь выявленных очагов инфекции. К отличительным особенностям этих очагов можно отнести циркуляцию вируса, относящегося к генотипу *Kurkino* хантавируса *Dobrava/Belgrad* и ведущую роль европейского подвида полевой мыши (*Apodemus agrarius*) как основного резервуара этого вируса и источника заражения людей.

При этом в Центральном Черноземье две зимние вспышки ГЛПС 2001 – 2002 и 2006 – 2007 годов имели отличия, последняя вспышка характеризовалась более широким распространением и активизацией (в связи с изменением климатических условий в сторону значительного потепления в зимний период) как лесных, так и луго-полевых природных очагов инфекции. Впервые было установлено одновременное (в один и тот же сезон года) заражение людей вирусами, относящимися к двум хантавирусам *Dobrava/Belgrad* (генотип *Kurkino*) и *Puumala*, основными хозяевами которых и источниками заражения людей являются рыжая полевка (лесные очаги) и полевая мышь (луго-полевые очаги). В результате серотипирования было установлено, что 89% от общего количества зарегистрированных больных ГЛПС были инфицированы вирусом относящемуся к генотипу *Kurkino* и 11% – к хантавирусу *Puumala*. Следует отметить, что с момента начала официальной регистрации в стране заболеваемости ГЛПС (1978 г.) до вспышки 2006 – 2007 годов в Липецкой и Тамбовской областях отсутствовали случаи ГЛПС, а в Воронежской, Курской и Орловской областях заболеваемость носила спорадический характер.

Многообразие клинических проявлений и отсутствие должного опыта у клиницистов в отношении ранее редко встречавшейся инфекции вызывали значительные трудности в дифференциальной диагностике ГЛПС. Окончательный клинический диагноз «ГЛПС» у подавляющего числа больных выставлялся лишь после серологической диагностики.

Течение ГЛПС, вызванной вирусом генотипа *Kurkino*, не тяжелое, преобладают среднетяжелые и легкие формы заболевания.

Сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости ГЛПС, обусловленной хантавирусом *Puumala* (ГЛПС-ПУУ) в Республиках Башкортостан и Удмуртия, и вирусом генотипа *Kurkino* (ГЛПС-КУР) в лесостепной зоне центральных областей Европейской части России, выявил ряд различий принципиального характера. Так, 93,4% от общего числа больных ГЛПС-КУР составляли сельские жители, в Башкортостане – 31% от числа больных ГЛПС-ПУУ. Число случаев ГЛПС-ПУУ постепенно нарастало с апреля по октябрь, затем отмечалось снижение до конца ноября. Напротив, все случаи ГЛПС-КУР регистрировались в промежутке между ноябрем и мартом с наивысшим подъемом в декабре (47,6%) и январе (44,9%).

Заражение людей вирусом ГЛПС-ПУУ происходило в различных условиях, однако наиболее часто во время кратковременных посещений леса (во время прогулок – 22,9%, при выездах на рыбную ловлю – 4,3%, охоту – 3,0%) и при работе в садах и на огородах, проживании на дачах (около 30%). В тоже время инфицирование вирусом ГЛПС-КУР отмечено главным образом при уходе за домашними животными (крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи и пр.) по месту жительства или работы и при разборке стогов, перевозке сена, соломы и фуража, приготовлении и раздаче кормов, использовании соломы для подстилки в стойле (сушка и размельчение сена, соломы). При других видах сельскохозяйственных работ заражения происходили в основном при заготовке, хранении сена и зерна, в процессе обработки зерна на мельницах и маслобойнях и лишь в 1,6% случаев при выездах на охоту и остановках на отдых у стогов сена или соломы.

Не вызывает сомнения, что принципиальные различия в проявлении очагов ГЛПС разных типов обусловлены особенностями биологии и динамики популяций резервуарных хозяев – рыжей полевки и полевой мыши. Связь эпизоотического и эпидемического процессов с видовыми и популяционными характеристиками теплокровных хозяев при отсутствии промежуточного звена (членистоногих переносчиков) благодаря аэрогенному (воздушно-полевому) пути передачи хантавирусной инфекции, а также видоспецифичности возбудителей оказывается особенно тесной. Биология грызунов-носителей определяет, в частности, характер контактов с ними населения на очаговой территории [42, 29].

В результате комплексных исследований в начале 2000-х годов был обнаружен и изучен уникальный природный очаг хантавирусной инфекции в субтропической зоне Краснодарского края на территории Большого Сочи. К отличительным особенностям этого очага можно отнести установленный факт циркуляции ранее нигде не описанного генотипа *Sochi* хантавируса *Dobrava/Belgrad* и опреде-

ление роли кавказской лесной мыши, *Apodemus ponticus*, как резервуарного хозяина этого вируса и источника заражения людей. Была выявлена ежегодная спорадическая заболеваемость ГЛПС на территории, которая ранее не считалась эндемичной по ГЛПС. Всего с 2000 по 2013 год было выявлено 64 больных ГЛПС, проживающих в 36 населенных пунктах 10 административных районов Краснодарского края, в том числе 38 больных в районах Большого Сочи. Не удалось установить какой-либо связи заболеваемости ГЛПС с профессиональной деятельностью больных и сезонностью. Наиболее подверженными риску заражения оказались возрастные группы от 18 до 29 (29,1%) и от 30 до 39 (29%). Довольно высокий процент среди заболевших ГЛПС-Сочи составляли дети в возрасте до 17 лет (12,7%). Соотношение мужчин и женщин среди больных составило 4:1 [25, 36].

Первичный диагноз «ГЛПС» был у 6% пациентов, большинство из которых были госпитализированы (нередко не в специализированные инфекционные больницы). Больных после госпитализации вели с диагнозами различных заболеваний, включая нефрологические, респираторные, абдоминальные, а также лептоспироз, ККГЛ, лихорадка неясной этиологии. Окончательное установление клинического диагноза «ГЛПС» оказывалось возможным лишь после специфической диагностики, иногда посмертной.

Анализ клинико-лабораторных данных больных ГЛПС-КУР и ГЛПС-Сочи из Липецкой области и г. Сочи показал определенные отличия клинических проявлений, касающихся частоты регистрации и выраженности ряда симптомов. Так, у большинства больных из г. Сочи отмечали признаки поражения желудочно-кишечного тракта в виде болей в животе, тошноты и рвоты, сопровождавшихся нередко диареей. Намного чаще, чем у больных из Липецкой области наблюдали увеличение печени, желтуху, геморрагические проявления. Важными отличительными особенностями выявленных случаев ГЛПС на территории Краснодарского края были тяжелое течение заболевания и высокая летальность (14%).

В результате обследования мелких млекопитающих, отловленных в районе Большого Сочи, было показано, что в циркуляции хантавирусов принимают участие, по крайней мере 4 вида грызунов: помимо кавказской лесной мыши (основного хозяина вируса генотипа *Sochi*), это малая кавказская лесная и полевая мыши, а также кустарниковая полевка, роль которых в поддержании очагов пока не определена.

97,7% всех случаев ГЛПС в России этиологически обусловлены вирусами серотипа *Puumala* и, только 2,3% – вирусами серотипов *Hantaan-Amur-Seoul* (1,5%) и *Dobrava/Belgrad* (0,8%), что указывает на ведущую этиологическую роль вирусов серотипа *Puumala* в структуре заболеваемости ГЛПС в России.



## 5. Разработка технологии изготовления вакцины против ГЛПС

Начало исследований по созданию хантавирусных вакцин приходится на середину 80-х годов XX века, когда методы выделения и культивирования хантавирусов в лабораторных условиях стали доступными для широкого применения. Пионерами этих исследований были ученые из Южной и Северной Кореи и Китая, при этом в итоге, корейским и китайским ученым удалось успешно решить проблему вакцинопрофилактики ГЛПС в своих странах [43 – 45].

Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов *Hantaan* и *Seoul*, не обладают защитным действием против вируса *Puumala* – основного возбудителя ГЛПС у жителей европейской части России, который вызывает более 98% всей заболеваемости, регистрируемой в стране.

С конца 80-х годов XX века нами ведутся исследования по разработке отечественных вакцинных препаратов против ГЛПС. Так, еще в середине 90-х годов XX века совместно с южно-корейскими исследователями была разработана технология изготовления моновалентной (против хантавируса *Puumala*) и комбинированной (против хантавирусов *Puumala* и *Hantaan*) вакцин на основе субстрата мозговой ткани сирийских хомяков [46]. Лабораторные испытания комбинированной вакцины на животных выявили специфический иммунный ответ к хантавирусам *Puumala* и *Hantaan*. Было показано, что комбинированная вакцина защищает лабораторных животных не только от заражения хантавирусами *Puumala* и *Hantaan*, но и от двух других хантавирусов *Seoul* и *Dobrava/Belgrad*. Однако вакцины на основе субстрата мозговой ткани не могут удовлетворять в полной мере современным национальным и международным требованиям, предъявляемым к медицинским иммунобиологическим препаратам, вводимым людям.

В начале 2000-х годов была разработана аэрозольная ДНК-вакцина против хантавируса *Seoul*. Препарат представлял собой оригинальную рецептуру (комбинацию экспрессируемого целевого гена, катионного протектора и иммуномодулятора), которая после аэрозолизации попадала во все отделы респираторного тракта экспериментальных животных. Однако ни аэрозольная, ни парентеральная иммунизация животных ДНК-вакциной не смогла обеспечить требуемого уровня продукции хантавирусных антител даже при введении предельно высоких концентраций вакцины [47].

В качестве наиболее эффективных и безопасных представляются по-прежнему цельновирионные культуральные инактивированные вакцины.

Оптимизация условий культивирования в культуре клеток VERO-E6, концентрирования, очистки и инактивирования вирусов, а также разработка методов контроля позволили создать на основе отечественных штаммов вирусов *Puumala* и *Dobrava/*

*Belgrad* (генотип *Kurkino*) [48, 49] культуральную, бивалентную, инактивированную, концентрированную, очищенную, сорбированную вакцину против ГЛПС [50].

В результате изучения кинетики инактивации было показано, во-первых, отсутствие существенной разницы значений временных параметров инактивации для штаммов генотипа *Kurkino* и вируса *Puumala* при обработке одними и теми же концентрациями формалина. Как и в случае с выбором температурного режима, руководствуясь желанием избежать повреждений структуры белков и сохранения максимальной антигенной активности инактивированного продукта, было принято решение об использовании в дальнейшем 0,025% раствора формалина. С учетом запаса надежности предложенная схема инактивирования инфекционной активности хантавирусов включает экспозицию вирусосодержащего субстрата при температуре  $6 \pm 2$  °C в присутствии 0,025% раствора формалина в течении 30 суток.

Концентрирование вирусов проводили методом ультрафильтрации в тангенциальном потоке. На первом этапе очистки балластные компоненты удаляли с помощью осветляющей фильтрации, используя фильтр Poly Pro XL (CUNO) с размерами пор и площади поверхности 0,6 мкм и 0,14 м<sup>2</sup> соответственно. Второй этап – гель-фильтрация с использованием Sepharose 6 FF и хроматографа AKTA purifier (GE Healthcare) [51].

Из инактивированной формалином, сконцентрированной и очищенной антигенсодержащей культуральной жидкости после стерилизующей фильтрации через фильтр Миллипор с размером пор 0,22 мкм получали вакцинный препарат [52, 50].

Следует отметить, что практически на всех этапах изготовления вакцины, начиная от производственного штамма вируса и кончая готовой формой, было предусмотрено применение ряда известных и новых физико-химических и молекулярно-биологических тестов, а также контроль на животных и в культуре клеток. Такой подход надежно обеспечивает безопасность новой вакцины, высокий уровень и стабильность ее иммунологической активности. Отсутствие туморогенности обеспечено за счет резкого снижения на стадии гельфильтрации содержания клеточной ДНК (менее, чем 10 нг в одной вакцинной дозе). Таким образом, моновалентные вакцинные препараты представляют собой инактивированные вирусы (штаммы генотипа *Kurkino* и вируса *Puumala*).

Для приготовления комбинированной вакцины ГЛПС определяли антигенную активность и рассчитывали рабочую дозу (РД) полуфабрикатов моновалентных вакцин. В соответствии с предварительно установленным соотношением зависимости между количеством содержащегося в вакцине специфического антигена и ее иммуногенной активностью минимальная иммунизирующая доза (МИД), то есть максимальное разведение исходного препарата,

обеспечивающее продукцию вируснейтрализующих антител у 50% животных, соответствует 8 антигенным единицам (АЕ). Разведение исходного препарата, содержащего 4 МИД, или 32 АЕ, принимали за 1 РД моновалентной вакцины.

После сведения равных объемов моновалентных препаратов в разведениях, содержащих по 1 РД для каждой из моновалентных, и добавления адсорбента-гидроокиси алюминия (конечная концентрация  $1,5 \pm 0,5$  мг/мл) получали готовую комбинированную бивалентную вакцину против ГЛПС.

Специфическая активность инактивированной комбинированной вакцины против ГЛПС характеризовалась по иммуногенности на мышах Balb/c, то есть, по способности препарата индуцировать у животных продукцию специфических хантавирусных антител. В полученных сыворотках крови определяли титр вируснейтрализующих антител к штаммам генотипа *Kurkino* и вируса *Puumala*, используя метод ФОЕ. Все изученные препараты у 100 процентов животных индуцировали анти-вирусные антитела в довольно высоких титрах.

Средний арифметический титр анти-*Puumala* и анти-*Kurkino* при введении минимальной дозы

(0,5 мл) адсорбированной вакцины составил 1:60 – 1:125.

Таким образом, из приведенных выше данных следует, что разработанные препараты комбинированной бивалентной вакцины ГЛПС обладают высокой иммуногенной активностью. Остается невыясненным, какова же реальная доза вакцины, способная защитить человека от инфекции. По литературным данным, производимая в Китае вакцина против хантавируса *Hantaan*, вызывающая при иммунизации кроликов продукцию специфических вируснейтрализующих антител с титрами 1:10, способна оказать 100% протективный эффект при 3-х кратной вакцинации людей.

Лабораторные серии вакцины «Комби-ГЛПС-Вак» успешно прошли тестирование с использованием регламентированных методов контроля медицинских иммунологических препаратов, вводимых людям, в ГИСК им. Л.А.Тарасевича [53].

Таким образом, получена кандидатная вакцина, биотехнологические характеристики которой могут служить основанием для создания коммерческой вакцины с последующим ее внедрением в практику здравоохранения.

## Литература

1. Myhrman G. En njursjukdom med egenartad symtombild (Renal disease with peculiar symptomatology). Nord Med. Tidskr. 1934; 1:7: 793 – 794.
2. Zetterholm S.G. Akuta nefriter simulerande akuta bukfall (Acute nephritis simulating acute abdomen). Svenska Lakartidningen. 1934; 31 (16): 425 – 429.
3. Тарганская В.А. К клинике острого нефрита Труды Дальневосточного мединститута. 1935; 2 (1): 156 – 161.
4. Mayer C.F. Epidemic hemorrhagic fever of the Far East, or endemic hemorrhagic nephrosonephritis. Mil.Surgeon. 1952; 110: 276 – 284.
5. Терских В.И. Дмитровский лептоспироз: Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 1936.
6. Kitano M., Shiro K. Epidemic hemorrhagic fever Nippon byorigakki Kaisi. 1943; 33: 476 – 477.
7. Чумаков М.П., Резников А.И., Дзагуров С.Г., Лещинская Е.В. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Верхне-Волжском бассейне. Вопр. вирусол. 1956; 4: 26 – 30.
8. Чумаков М.П. Геморрагические вирусные лихорадки. Тезисы Научной сессии АМН СССР. 1954; Ташкент: 28 – 31.
9. World Health Organization: Hemorrhagic fever with renal syndrome. Memorandum from a WHO meeting. Bull WHO. 1983; 61: 26.
10. Смородинцев А.А., Альтшуллер И.С., Дунаевский М.И., Кохреидзе К.А., Неустров В.Д., Чурилов А.В. Этиология и клиника геморрагического нефрозо-нефрита. ВИЭМ. Медгиз. 1944: 250.
11. Чумаков М.П., Лещинская Е.В., Беляева А.П., Повалишина Т.П. Воспроизведение экспериментальной лихорадки у психических больных с целью пирогенной терапии после инкуляции сыворотки крови больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом или взвеси растертых гамма-завых клещиков, собранных в очагах ГЛПС в Верхне-Волжском бассейне. Эндемичные вирусные инфекции. Труды. Инст. полиом. и вир. энцеф.АМН СССР. 1965; 7: 12 – 22.
12. Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J. Infect. Dis. 1978; 137: 298 – 308.
13. Schmajohn C., Dalrymple J. Analysis of Hantaan virus RNA: evidence for a new genus of Bunyaviridae. Virology. 1983; 131: 482 – 491.
14. Дзагурова Т.К., Лещинская Е.В., Ткаченко Е.А., Мясников Ю.А., Загидуллин И.М., Т.А.Гасанова и др. Серологическое обследование больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Европейской части СССР. Вопр. вирусол. 1983; 6: 676 – 680.
15. Дзагурова Т.К., Солопова О.Н., Свешников П.Г., Коротина Н.А., Баловнева М.В., Леонович О.А. и др. Разработка иммуноферментной тест-системы на основе моноклональных антител для определения специфической активности вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Вопр. вирусол. 2013; 1: 40 – 44.
16. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Петров В.А. Эффективность применения культуральных антигенов для серодиагностики ГЛПС с помощью метода иммунофлюоресценции. Вопр. вирусол. 1988; 1: 71 – 75.
17. Иванов А.П., Деконенко А.Е., Шуткова Т.М., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Поликлональная иммуноферментная система для определения антигенов хантавирусов: оценка специфичности с помощью моноклональных антител и полимеразной цепной реакции. Вопр. вирусол. 1996; 3: 110 – 112.
18. Ткаченко Е.А., Донец М.А., Дзагурова Т.К. Усовершенствование лабораторной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Вопр. вирусол. 1981; 5: 618 – 621.
19. Ткаченко Е.А. Специфическая лабораторная диагностика, этиология и распространение геморрагической лихорадки с почечным синдромом: автореф.: дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.30. ИПВЗ им. М.П. Чумакова. Москва; 1988.
20. Tkachenko E.A., Ivanov A.P., Dzagurova T.K., Donets M.A., Rezapkin G.V. Immunosorbent assay for diagnosis of HFRS. The Lancet. 1982; 2 (8240): 257 – 258.
21. Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Башкирцев В.Н., Окулова Н.М., Апкина Н.С., Бернштейн А.Д. и др. Выделение и идентификация штаммов хантавирусов-возбудителей ГЛПС в европейской части России. Медицинская вирусология. 2008; XXV: 142 – 150.
22. Slonova, R.A., E.A. Tkachenko, E.L. Kushnarev, T.K. Dzagurova, T.I. Astakova. Hantavirus isolation from birds. Acta Virol. 1992; 36 (5): 493.
23. Tkachenko E., Dzagurova T., Dekonenko A., Ivanov A., Yampolskiy A., Brudniy R., Schmajohn C. First identified acute severe HFRS case in Russia caused by Dobrava hantavirus type and associated with *Apodemus sylvaticus* Abstr. of 5th Intern. Conference on HFRS, HPS, and hantaviruses. France, Veyrier-du-Lac. 2001: 167.
24. Иванов Л.И., Здановская Н.И., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Адаптационная способность хантавирусов при изоляции на культуре клеток Vero-E6 в зависимости от вида экологического хозяина. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2000; 4: 22 – 25.
25. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Брюханов А.Ф., Морозов В.Г., Юничева Ю.В., Башкирцев В.Н. Обнаружение и клинико-этиологическая характеристика ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края. ЖМЭИ. 2008; 1: 12 – 16.
26. Иванов А.П., Деконенко А.Е., Ткаченко Е.А., Липская Г.Ю., Дзагурова Т.К., Иванов Л.И. и др. Генетическая дифференциация хантавирусов с помощью полимеразной цепной реакции и секвенирования. Вопр. вирусол. 1996; 1: 24 – 27.
27. Horling J., Chizhikov V., Ivanov L., Dekonenko A., Dzagurova T., Tkachenko E., et al. Khabarovsk virus: a phylogenetically and serologically distinct Hantavirus isolated from *Microtus fortis* trapped in far-east Russia. J. Gen. Virol. 1996; 77: 687 – 694.
28. Tkachenko E.A., Witkowski P.T., Radosa L., Dzagurova T.K., Okulova N.M., Yunicheva Y.V. et al. Adler hantavirus, a new genetic variant of Tula virus identified in Major's pine voles (*Microtus majori*) sampled in southern European Russia. Infect. Genet. Evol. 2015; 29: 159 – 163.

29. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К., Башкирцев В.Н., Седова Н.С., Малкин А.Е. и др. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Добрава/Белград. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2005; 4: 28 – 34.
30. Klempa B., Tkachenko E., Dzagurova T. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by two distinct lineages of Dobrava hantavirus emerging in Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (4): 617 – 625.
31. Klempa B., Avsic-Zupanc T., Clement J., Dzagurova T.K., Henttonen H., Jakab F. et al. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. *Arch. Virol.* 2013; 158: 521 – 529.
32. Avsic-Zupanc T., Xiao S.Y., Stojanovic R., Gligic A., G. van der Groen, LeDuc J.W. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J. Med. Virol.* 1992; 38 (2): 132 – 137.
33. Gligic A., Dimkovic N., Xiao S.Y., Buckle G.J., Jovanovic D., Velimirovic D., Stojanovic R., Obradovic M., Diglisic G., Micic J. Belgrade virus: a new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J. Infect. Dis.* 1992; 166 (1): 113 – 120.
34. Klempa B., Schmidt H., Ulrich R. Genetic interaction between distinct Dobrava hantavirus subtypes in *Apodemus agrarius* and *A. flavicollis* in nature. *J. Virol.* 2003; 77: 804 – 809.
35. Деконенко А.Е., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Дроздов С.Г., Хайбулина С.Ф., Окулова Н.М. и др. Эпизоотологические и вирусологические особенности природного очага хантавирусной инфекции в субтропической зоне Краснодарского края. *Вопр. вирусол.* 2005; 3: 14 – 19.
36. Лещинская Е.В. К вопросу о клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Тульской области. *ЖМЭИ*. 1960; 9: 134 – 138.
37. Ivanov A.P., Tkachenko E.A., Petrov V.A., Pashkov A.J., Dzagurova T.K., Vladimirova T.P. et al. Enzyme immuno assay for the detection of virus specific IgG and IgM antibody in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Arch. Virol.* 1988; 100 (1 – 2): 1 – 7.
38. Иванов А.П., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Рошупкин В.И., Морозов В.Г., Морозов С.П. и др. Генетическая идентификация хантавирусов в крови больных ГЛПС. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2004; 2: 43 – 47.
39. Dzagurova T.K., Klempa B., Tkachenko E.A. Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus outbreak in the European part of Russia. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 12: 4029 – 4036.
40. Horling J., Lundkvist A., Persson K., Mullart M., Dzagurova T., Dekonenko A. et al. Tkachenko E., Niklasson B. Detection and subsequent sequencing of Puumala virus from human specimens by PCR. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33 (2): 277 – 282.
41. Бернштейн А.Д. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: экологические предпосылки активизации европейских лесных очагов. *Изменение климата и здоровье населения России в 21 веке*. 2004; 105 – 113.
42. Бернштейн А.Д. Особенности природной очаговости хантавирусных зоонозов. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2010; 2: 5 – 13.
43. Lee H.W., Ahn C.N. Development of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Korean. Soc. Virol.* 1988; 18: 143 – 148.
44. Lee H.W., Ahn C.N., Song J.W., Baek L.J., Seo T.J., Park S.C. Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. *Arch. Virol. (Suppl I)*. 1990; 35 – 47.
45. Zhu Z.Y., Zeng R.F., Yu X.Y. Efficacy of inactivated EHF vaccine in clinical trial. *Virol Sin.* 1991; 6: 315 – 319.
46. Lee H.W., Chu Y.K., Woo Y.D., An C.N., Kim H., Tkachenko E. et al., Vaccines against HFRS. *Emergence and Control of Rodent-Borne Viral Diseases*. France. Elsevier. 1999: 147 – 156.
47. Filatov F., Tkachenko E., Schmaljohn C., Hooper J. Immune response to aerosol delivery of the cloned hantavirus genes. *Abstract VII Intern. Conf. on HFRS, HPS and Hantaviruses*. Buenos Aires, Argentina. 2007: 187.
48. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Михайлов М.И. Штамм вируса-возбудителя ГЛПС для изготовления вакцинных препаратов (варианты) Патент на изобретение 2423520 от 10 июля 2011 г.
49. Nur Hardy Abu Daud, Kariva H., Tkachenko E., Dzagurova T. Genetic and antigenic analyses of a *Puumala* virus isolate as a potential vaccine strain. *Japanese Journal of Veterinary Research*. 2008; 56 (3): 151 – 165.
50. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Набатников П.А., Малкин А.Е., Шевелев А.Б., Воробьева М.С. и др. Способ получения комбинированной бивалентной, культуральной, инактивированной, концентрированной, очищенной вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом Патент на изобретение 2445117 от 20.03.2012.
51. Набатников П.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А., Малкин А.Е., Киктенко А.В., Михайлов М.И. Устройство для получения вирионов хантавирусов из вирусодержащей суспензии. Патент на полезную модель 97729 от 20.09.10 г.
52. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Набатников П.А., Малкин А.Е., Коротина Н.А. Разработка экспериментальной вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Медицинская вирусология*. 2009; XXVI: 194 – 196.
53. Бархалева О.А., Воробьева М.С., Ладыженская И.П., Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. Вакцина против геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Биопрепараты*. 2011; 1: 27 – 30.

## References

1. Myhrman G. En njursjukdom med egenartad symtombild (Renal disease with peculiar symptomatology). *Nord Med. Tidskr.* 1934; 1.7: 793 – 794.
2. Zetterholm S.G. Akuta nefriter simulerande akuta bukfall (Acute nephritis simulating acute abdomen). *Svenska Lakartidningen*. 1934; 31 (16): 425 – 429.
3. Targanskaya V.A. (1935) Clinical course of acute nephritis. *Proceedings of Far Eastern Medical Institute (Khabarovsk)* 1935; 2 (1): 156 – 161 (in Russian).
4. Mayer C.F. Epidemic hemorrhagic fever of the Far East, or endemic hemorrhagic nephrosonephritis. *Mil. Surgeon*. 1952; 110: 276 – 284.
5. Terskikh V.I. *Dmitrov's leptospirosis*. PhD of med. sci. diss. 1936 (in Russian).
6. Kitano M., Shiro K. Epidemic hemorrhagic fever. *Nippon byorigakki Kaisi*. 1943; 33: 476 – 477.
7. Chumakov M.P., Lesthinskay E.V. HFRS in Volga region. *Vopr. Virusol.* 1956; 4: 26 – 30 (in Russian).
8. Chumakov M.P. Hemorrhagic fevers. *Proceedings of Ac. Med. Sci. of USSR*. 1954; Tashkent: 28 – 31 (in Russian).
9. World Health Organization: Hemorrhagic fever with renal syndrome. Memorandum from a WHO meeting. *Bull. WHO*. 1983; 61: 26.
10. Smorodintsev A.A. Etiology and clinic of nephrozo-nephrit. *VIEM. Medgiz*. 1944: 250 (in Russian).
11. Chumakov M.P., Lesthinskay E.V., Belyaeva A.P. Reproduction experimental fever in psychiatric patients with the aim of pyrogenic therapy after inoculation blood serum of HFRS patients. *Endemic viral infections*. 1965; 7: 12 – 22 (in Russian).
12. Lee H.W., Lee P.W., Johnson K.M. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J. Infect. Dis.* 1978; 137: 298 – 308.
13. Schmaljohn C., Dalrymple J. Analysis of Hantaan virus RNA: evidence for a new genus of Bunyaviridae. *Virology*. 1983; 131: 482 – 491.
14. Dzagurova T.K., Lesthinskay E.V., Tkachenko E.A. Serological examination HFRS patients in European part of Russia. *Vopr. Virusol.* 1983; 6: 676 – 680 (in Russian).
15. Dzagurova T.K., Solopova O.N., Sveshnikov P.G., Korotina N.A., Balovneva M.V., Leonovich O.A., Varlamov N.E. et al. The development of ELISA on the basis of monoclonal antibodies for detecting of specific activity of the vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *Vopr. Virusol.* 2013; 1: 40 – 44 (in Russian).
16. Dzagurova T.K., Tkachenko E.A., Petrov V.A. Efficacy of culture antigens for serodiagnosis of HFRS using immunofluorescence method. *Vopr. Virusol.* 1988; 1: 71 – 75 (in Russian).
17. Ivanov A.P., Dekonenko A.E., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. Polyclonal immunoassay system for determining hantavirus antigens: assessment of specificity by using monoclonal antibodies and polymerase chain reaction. *Vopr. Virusol.* 1996; 3: 110 – 112 (in Russian).
18. Tkachenko E.A., Donets M.A., Dzagurova T.K. Improvement of laboratory diagnostics of HFRS. *Vopr. Virusol.* 1981; 5: 618 – 621 (in Russian).
19. Tkachenko E.A. Specific laboratory diagnosis, etiology and distribution of HFRS. PhD of med. sci. diss. Moscow; 1988 (in Russian).
20. Tkachenko E.A., Ivanov A.P., Dzagurova T.K., Donets M.A., Rezapkin G.V. Immunosorbent assay for diagnosis of HFRS. *The Lancet*. 1982; 2 (8240): 257 – 258.
21. Dzagurova T.K., Tkachenko E.A., Bashkirtsev V.N., Okulova N.M., Apekina N.S., Bernstein A.D. et al. Isolation and typing of hantavirus strains in European Russia. *Medical Virology*. 2008; XXV: 142 – 150 (in Russian).
22. Slonova, R.A., E.A. Tkachenko, E.L. Kushnarev, T.K. Dzagurova, T.I. Astakova. Hantavirus isolation from birds. *Acta Virol.* 1992; 36 (5): 493.
23. Tkachenko E., Dzagurova T., Dekonenko A., Ivanov A., Yampolskiy A., Brudniy R., Schmaljohn C. First identified acute severe HFRS case in Russia caused by Dobrava hantavirus type and associated with *Apodemus sylvaticus*. *Abstr. of 5th Intern. Conference on HFRS, HPS, and hantaviruses*. France, Veyrier-du-Lac. 2001: 167.
24. Ivanov L.I., Zdanovskaya N.I., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. Hantavirus adaptability in isolation in cell culture of Vero-E6, depending on the host species ecological. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2000; 4: 22 – 25 (in Russian).
25. Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Bryuhanov A.F., Morozov V.G., Yunicheva Y.V., Morozov V.G., Bashkircev V.N. et al. Discovery, clinical and etiological characteristic of hemorrhagic fever with renal syndrome in the subtropical zone of Krasnodar region. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunol.* 2008; 1: 12 – 16 (in Russian).
26. Ivanov A.P., Dekonenko A.E., Tkachenko E.A., Lipskaya G.Yu., Dzagurova T.K., Ivanov L.I. et al. Genetic differentiation of hantaviruses using polymerase chain reaction and sequencing. *Vopr. Virusol.* 1996; 1: 24 – 27 (in Russian).



27. Horling J., Chizhikov V., Ivanov L., Dekonenko A., Dzagurova T., Tkachenko E. et al. Khabarovsk virus: a phylogenetically and serologically distinct Hantavirus isolated from *Microtus fortis* trapped in Far-East Russia. *J. Gen. Virol.* 1996; 77: 687 – 694.
28. Tkachenko E.A., Witkowski P.T., Radosa L., Dzagurova T.K., Okulova N.M., Yunicheva Y.V. et al. Adler hantavirus, a new genetic variant of Tula virus identified in Major's pine voles (*Microtus majori*) sampled in southern European Russia. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 29: 159 – 163.
29. Tkachenko E., Bernshteyn A., Dzagurova T., Bashkirtsev V., Sedova N., Malkin A. Comparative analysis of epidemic HFRS outbreaks caused by Puumala and Dobrava viruses. *Epidemiology & Vaccinal Prevention.* 2005; 4: 28 – 34 (in Russian).
30. Klempa B., Tkachenko E., Dzagurova T. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by two distinct lineages of Dobrava hantavirus emerging in Russia. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (4): 617 – 625.
31. Klempa B., Avsic-Zupanc T., Clement J., Dzagurova T.K., Henttonen H., Jakab F. et al. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. *Arch. Virol.* 2013; 158: 521 – 529.
32. Avsic-Zupanc T., Xiao S.Y., Stojanovic R., Gligic A., G. van der Groen, LeDuc J.W. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J. Med. Virol.* 1992; 38 (2): 132 – 137.
33. Gligic A., Dimkovic N., Xiao S.Y., Buckle G.J., Jovanovic D., Velimirovic D., Stojanovic R., Obradovic M., Diglisic G., Micic J. Belgrade virus: a new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J. Infect. Dis.* 1992; 166 (1): 113 – 120.
34. Klempa B., Schmidt H., Ulrich R. Genetic interaction between distinct Dobrava hantavirus subtypes in *Apodemus agrarius* and *A.flavicollis* in nature. *J. Virol.* 2003; 77: 804 – 809.
35. Dekonenko E.A., Dzagurova T.K., Drozdov S.G., Khaibulina S.Ph., Okulova N.M., Tkachenko E.A. et al. The epizootological and virological characteristics of a natural hantavirus infection focus in the subtropic zone of the Krasnodar territory. *Vopr. Virusol.* 2005; 3: 14 – 19 (in Russian).
36. Lesthinskay E.V. About the clinic of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Tula region. *J. Microbiol Epidemiol Immunol.* 1960; 9: 134 – 138 (in Russian).
37. Ivanov A.P., Tkachenko E.A., Petrov V.A., Pashkov A.J., Dzagurova T.K., Vladimirova T.P. et al. Enzyme immuno assay for the detection of virus specific IgG and IgM antibody in patients with haemorrhagic fever with renal syndrome. *Arch. Virol.* 1988; 100 (1 – 2): 1 – 7.
38. Ivanov A.P., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Roschyupkin V.I., Morozov V.G., Morzunov S.P. et al. Genetic identification of hantavirus in the blood of HFRS patients. *Epidemiol. and Infect. diseases.* 2004; 2: 43 – 47 (in Russian).
39. Dzagurova T.K., Klempa B., Tkachenko E.A. Molecular diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome during a Dobrava virus outbreak in the European part of Russia. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 12: 4029 – 4036.
40. Horling J., Lundkvist A., Persson K., Mullart M., Dzagurova T., Dekonenko A. et al. Tkachenko E., Niklasson B. Detection and subsequent sequencing of Puumala virus from human specimens by PCR. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33 (2): 277 – 282.
41. Bernshteyn A.D. HFRS: the ecological background activation of European forest foci. Climate change and health of the Russian population in the 21st century. 2004: 105 – 113 (in Russian).
42. Bernshteyn A.D. Features of natural foci of hantavirus zoonosis. *Epidemiology & Vaccinal Prevention.* 2010; 2: 5 – 13 (in Russian).
43. Lee H.W., Ahn C.N. Development of a vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome. *J. Korean. Soc. Virol.* 1988; 18: 143 – 148.
44. Lee H.W., Ahn C.N., Song J.W., Baek L.J., Seo T.J., Park S.C. Field trial of an inactivated vaccine against hemorrhagic fever with renal syndrome in humans. *Arch. Virol. (Suppl. I).* 1990: 35 – 47.
45. Zhu Z.Y., Zeng R.F., Yu X.Y. Efficacy of inactivated EHF vaccine in clinical trial. *Virol Sin.* 1991; 6: 315 – 319.
46. Lee H.W., Chu Y.K., Woo Y.D., An C.N., Kim H., Tkachenko E. et al. Vaccines against HFRS. *Emergence and Control of Rodent-Borne Viral Diseases.* France. Elsevier. 1999: 147 – 156.
47. Filatov F., Tkachenko E., Schmaljohn C., Hooper J. Immune response to aerosol delivery of the cloned hantavirus genes. Abstract VII Intern. Conf. on HFRS, HPS and Hantaviruses. Buenos Aires, Argentina. 2007: 187.
48. Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Mikhailov M.I. Hantavirus strains for manufacturing of vaccine against HFRS. Patent 2,423,520, 10 July 2011 (in Russian).
49. Nur Hardy Abu Daud, Kariva H., Tkachenko E., Dzagurova T. Genetic and antigenic analyses of a Puumala virus isolate as a potential vaccine strain. *Japanese Journal of Veterinary Research.* 2008; 56 (3): 151 – 165.
50. Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Mikhailov M.I. Method of manufacturing of the inactivated VERO cell-derived PUUV-DOBV combined vaccine against HFRS Patent 2,445, 117, 20 March 2012 (in Russian).
51. Nabatnikov P.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. Device for obtaining virions from virus-containing suspension of hantaviruses. Patent No 97729 from 20.09.10 (in Russian).
52. Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Mikhailov M.I. Development of experimental vaccine against HFRS. *Medical virology.* 2009; 26: 194 – 196 (in Russian).
53. Barkhaleva O.A., Vorobyova M.S., Ladyginskaya I.P., Tkachenko E.A., Dzagurova T.K. The vaccine against HFRS. *Biopreparats.* 2011; 1: 27 – 30 (in Russian).

#### ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

### О заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом в Российской Федерации (Выдержки)

В Российской Федерации ежегодно регистрируется свыше 500 случаев эхинококкоза. В структуре заболевших 14,5% составляют дети.

Эпидемиологическая значимость эхинококкоза определяется широким распространением, тяжелым клиническим течением с множественными и сочетанными поражениями различных органов, приводящими к длительной потере трудоспособности, инвалидизации и летальному исходу; обширным кругом хозяев, формированием синантропных и смешанных очагов. За 25-летний период заболеваемость эхинококкозом возросла в 3 раза (0,3 на 100 тыс. населения в 2015 г.). В структуре биогельминтозов на долю эхинококкоза приходится 1,2%. Анализ многолетней заболеваемости населения эхинококкозом в субъектах РФ показал, что существенно превышен среднероссийский показатель в Ямало-Ненецком (в 9,3 раза), Чукотском (в 13,2 раза) автономных округах, Ставропольском (в 1,4 раза) крае, Кабардино-Балкарской (в 3,1 раза), Карачаево-Черкесской (в 7,1 раза) Республиках, Республиках Алтай (в 3,1 раза), Башкортостан (в 4 раза), Саха (Якутия) (в 2,4 раза).

Ежегодно регистрируются летальные исходы эхинококкоза: в 2013 году – 5 летальных случаев (Алтайский и Красноярский края, Калининградская область), в 2014 году – 2 (Алтайский край, Свердловская область), в 2015 году – 1 (Курганская область).

С 2013 года введен отдельный учет альвеококкоза в форме № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

За трехлетний период (2013 – 2015 гг.) зарегистрировано 174 случая альвеококкоза в 31 субъекте РФ (Алтайский, Красноярский, Пермский края, Ямало-Ненецкий автономный округ, республики Алтай, Башкортостан, Калмыкия, Коми, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Удмуртская Республика, Архангельская, Астраханская, Волгоградская, Ивановская, Калининградская, Калужская, Кировская, Кемеровская, Липецкая, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Омская, Самарская, Свердловская, Тюменская, Ульяновская, Челябинская области, г. Москва).

Руководитель А.Ю. Попова

Источник: <http://rospotrebnadzor.rut/>