

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122>.

Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Е. А. Тюгаева*, В. И. Корчагин, К. О. Миронов, А. Е. Платонов

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва

Резюме

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь, возбудителем которой является вирус семейства *Hantaviridae* рода *Orthohantavirus*. В статье представлен краткий обзор современных отечественных и зарубежных исследований генетических факторов, определяющих особенности реакции организма человека на хантавирусную инфекцию. В настоящий момент изучены ассоциации полиморфизмов в генах белков иммунной системы (МНС, TNF, IL1), эндотелиальной системы (VE-кадгерин), гемостаза (SERPINE1, ITGA2B, NOS), детоксикации (CYP1A1, GSTP1), и их ассоциации с тяжестью течения заболевания. Гаплотипы B*08-DRB1*03 и B*46-DRB1*09, B*51-DRB1*09 в гене HLA связаны с более тяжелой формой ГЛПС-PUUV и ГЛПС-HTNV соответственно, аллели B*27 и DRB1*15 – с легкой формой ГЛПС-PUUV. Аллель A и генотип AA полиморфизма -308G>A (rs1800629) в гене TNF, генотип TT 1550T>C гена CDH5 (rs1049970), аллель G в полиморфизме -844A>G (rs2227631) гена SERPINE1, аллели HPA3 b, NOS2A*11 и генотип NOS2A*11/NOS2A*12, генотипы 1A2C и AG полиморфных локусов rs1048943 гена CYP1A1 и rs1695 гена GSTP связаны с повышенным риском более тяжелого протекания ГЛПС. Имеются данные об изменении уровня экспрессии генов GATA3, T-BET, CD3, IFN β , NF κ B, STAT1 и MxA в клеточных культурах при инфицировании хантавирусом. При тяжелых формах ГЛПС экспрессия гена GATA3 оказалась выше, чем при легкой форме болезни. И наоборот, экспрессия гена MxA значительно выше в клетках от пациентов с легкой формой ГЛПС-PUUV, чем с тяжелой. Таким образом, учет индивидуальных генетических особенностей позволит своевременно определить тактику лечебных и профилактических мероприятий при ведении ГЛПС, что в перспективе при внедрении данных подходов в клиническую практику позволит снизить количество неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: хантавирус, PUUV (Puumala virus), DOBV (Dobrava virus), ГЛПС (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), однонуклеотидные полиморфизмы, экспрессия генов, экспрессия мРНК

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Тюгаева Е. А., Корчагин В. И., Миронов К. О. и др. Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (2): 113–122. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122>.

Genetic Factors in Individual Predisposition toward Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

E. A. Tyugayeva**, V. I. Korchagin, K. O. Mironov, A. E. Platonov

Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

Abstract

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a zoonotic infection disease caused by Orthohantavirus which belongs to Hantaviridae family. This article is a brief review of recent data about genetic factors which play a role in individual predisposition toward HFRS. There are reports discovered associations of polymorphic sites with HFRS severity and risk complications. Polymorphic sites in genes which code proteins of immune (MHC, TNF, IL1) and endothelial (VE-cadherin) systems, blood coagulation (SERPINE1, ITGA2B, NOS) and detoxification (CYP1A1, GSTP1) systems and their links with disease are described in this article. HLA haplotypes B*08-DRB1*03 and B*46-DRB1*09, B*51-DRB1*09 are associated with severe forms of HFRS-PUUV and HFRS-HTNV respectively. TNF A-allele and AA-genotype in -308G>A SNP (rs1800629), CDH5 TT-genotype in 1550T>C SNP, SERPINE1 G-allele in -844A>G SNP (rs2227631), alleles HPA3 b, NOS2A*11 and NOS2A*11/NOS2A*12-genotype, CYP1A1 1A2C-genotype in SNP (rs1048943) and GSTP AG-genotype in SNP (rs1695) demonstrated associations with severe HFRS. Differences in the expression levels of GATA3, T-BET, CD3,

* Для переписки: Тюгаева Екатерина Андреевна, лаборант-исследователь научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии. 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а. +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. ©Тюгаева Е. А. и др.

** For correspondence: Tyugayeva Ekaterina A., laboratory researcher assistant of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. ©Tyugayeva E. A. et al.

IFN, *NfκB*, *STAT1* and *MxA* genes in cell cultures stimulated by hantavirus. Expression of *GATA3* was significantly higher in cell cultures of patients with severe HFRS than with a mild form. In contrast, *MxA* gene expression was up-regulated in cell cultures of patients with mild HFRS-PUUV. Considering individual genetic factors of HFRS patients would allow defining the best tactic of therapy and prophylaxis in this way. And as a result of applying this treatment in the clinical practice decrease of unfavorable disease outcome would occur.

Key words: Hantavirus, PUUV (Puumala virus), DOBV (Dobrava virus), HFRS (hemorrhagic fever with renal syndrome), SNP (single nucleotide polymorphism), gene expression, mRNA expression

No conflict of interest to declare.

For citation: Tyugaeva E. A., Korchagin V. I., Mironov K. O. et al. Genetic Factors in Individual Predisposition toward Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 113–122 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-113-122>.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозное природно-очаговое заболевание, возбудителем которого является вирус семейства *Hantaviridae* рода *Orthohantavirus* [1–3]. Согласно материалам Международного комитета по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) на данный момент насчитывается 35 видов ортохантавирусов, из которых в России обнаружены следующие виды: *Puumala orthohantavirus* (PUUV), *Dobrava-Belgrade orthohanta virus* (DOBV), *Hantaan orthohantavirus* (HTNV), *Seoul orthohantavirus* (SEOV), *Khabarovsk orthohantavirus* (KBRV), *Tula orthohantavirus* (TULV), и другие. При этом к патогенным видам относят PUUV, DOBV, распространенные в Европейской части России, и HTNV, AMRV, SEOV, встречающиеся на Дальнем Востоке. Патогенность видов KBRV, Taimur, Adler, TULV не установлена [4–6].

Переносчиками и резервуарами вируса в основном выступают представители отряда грызунов: различные виды мышей, полевок, крыс, также хантавирусы были выделены из насекомых (бурозубок, летучих мышей, землероек), птиц, кошек, телят [6,7]. Какое-либо влияние хантавирусов на жизнедеятельность животных не выявлено. Однако показано, что зимняя выживаемость у инфицированных полевок ниже, чем у неинфицированных [8]. Инфекция у переносчиков протекает бессимптомно, вирус попадает в окружающую среду через экскременты, что представляет опасность заражения для человека [9]. Инфицирование хантавирусом происходит преимущественно воздушно-пылевым, алиментарным и контактно-бытовым путями (укусы инфицированных животных, работа без перчаток и т.д.) [9,10]. Наиболее часто заражение происходит в условиях сельскохозяйственных (с сеном, соломой, фуражом) и садово-огородных работ, при посещении леса [11]. До настоящего времени случаи заражения от людей, больных ГЛПС, не зарегистрированы. Описан случай переноса PUUV при переливании инфицированной крови [12].

Выделяют несколько стадий патогенеза ГЛПС. В начальный (лихорадочный) период ГЛПС происходит активация иммунной системы, начинаются процессы деструкции тканей, вазопатия, нарушения

микроциркуляции, наблюдается резкое повышение температуры тела до 39–40 °С, озноб, головная боль, миалгия, сухость во рту [3,4,10]. Температура снижается на 3–4 сутки болезни. В конце данного периода ГЛПС развивается тромбоцитопения. В олигурический период (разгар болезни) ГЛПС продолжается нарушение кровообращения, могут развиваться гипоксия органов, отеки, геморрагия, некробиотические поражения паренхиматозных органов (почки, надпочечники). Появляются тошнота, боли в пояснице и животе, возможны петехиальные высыпания, помутнение зрения, носовые, желудочно-кишечные кровоизлияния. Вероятны осложнения, выражающиеся в острой почечной недостаточности (ОПН), инфекционно-токсическом шоке (ИТШ), синдроме диссеминированного свертывания крови (ДВС-синдром), дыхательной недостаточности, желудочно-кишечном кровотечении, подкапсульном разрыве почек, кровоизлиянии в гипофиз, надпочечники, брюшную полость [14].

На 9–13 сутки наступает полиурический период ГЛПС, происходит улучшение состояния, нормализуется работа органов, формируется специфический иммунитет [3]. На 21–24 сутки начинается период реконвалесценции [15].

Клинически выделяют следующие степени тяжести ГЛПС: легкую, среднетяжелую (артериальное давление около 100 мм ртутного столба, кровотечения, не угрожающие жизни, уровень креатинина сыворотки 0,22–0,88 мкмоль/л) и тяжелую (артериальное давление менее 80 мм ртутного столба, клиника шока, кровотечения, угрожающие жизни, анурия (< 50 мл/сут.), уровень креатинина сыворотки > 0,88 мкмоль/л, разрыв почки, мозговая симптоматика, отек легких) [15]. Степень тяжести ГЛПС зависит от вида хантавируса [9]. Отмечено, что при заражении PUUV ГЛПС протекает в более легкой форме, нежели чем в случаях заражения другими видами хантавирусов, вызывающих ГЛПС [8,16].

Виды хантавирусов, вызывающие ГЛПС, и их распространение в России

Территориально более 90% всех заражений ГЛПС в России происходит на территории Центральной части страны – по Предуралью и Среднему Поволжью [17]. По результатам

статистического наблюдения Роспотребнадзора, максимальная заболеваемость регистрируется в Приволжском федеральном округе (ФО), достигая ежегодно чуть больше 80% от общего числа случаев в РФ. Летальность составляет ежегодно менее 1%. Около 1% заболеваемости приходится на Дальневосточный ФО, однако количество смертельных случаев может достигать 7% от общего количества заболевших ГЛПС в округе. Причиной такой разницы может быть распространенность разных видов хантавируса. Эндемичные районы в большинстве случаев определяются ареалом обитания основных переносчиков PUUV и DOBV – рыжей полевкой и полевой мышью соответственно [18]. Максимальная заболеваемость регистрируется в республиках Башкортостан и Удмуртия.

Основное количество заражений PUUV приходится на июль–октябрь, что связано с сезонной активностью основного хозяина вируса – рыжей полевки. Пик заболеваемости наблюдается с июля по сентябрь [19]. Инфицирование вирусом DOBV регистрируется с ноября по март. Это обусловлено миграцией полевой мыши ближе к сельскохозяйственным постройкам и деревенским домам на время холодов [20].

Влияние генетических факторов на тяжесть течения ГЛПС

Тяжесть течения и вероятные осложнения ГЛПС могут быть связаны в том числе и с генетическими особенностями инфицированного человека. **Целью данного обзора** современных отечественных и зарубежных публикаций является анализ проведенных исследований, посвященных генетическим особенностям реакции организма человека на хантавирусную инфекцию.

В настоящий момент несколько научных групп в России, Финляндии, Словении, Китае и других странах работают по направлениям, связанным с изучением патогенеза, совершенствованием диагностики и лечения ГЛПС, обусловленной различными видами хантавируса. Публикации, посвященные поиску и изучению генетических особенностей человека, предопределяющих различную степень тяжести течения ГЛПС, строятся на исследованиях ассоциации заболевания преимущественно с полиморфными генами, кодирующими белки, участвующими в патогенезе ГЛПС. Большую часть белков, кодируемых генами в изучаемых работах по данной проблеме, можно разделить на несколько групп:

- 1) белки иммунной системы (MHC, TNF, IL1);
- 2) функциональные белки эндотелиальных клеток (VE-кадгерин);
- 3) белки системы гемостаза (SERPINE1, ITGA2B, NOS);
- 4) белки детоксикации (CYP1A1, GSTP1).

Основные результаты анализа публикаций представлены в таблицах 1 и 2.

Белки иммунной системы

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС)

Молекулы MHC (ГКГС – англ. MHC, major histocompatibility complex) I и II классов являются объектами распознавания чужеродных пептидов Т-клетками и иницируют иммунный ответ. MHC кодируется генами HLA-A, HLA-B, HLA-C (MHC I класса) и HLA-DR, -DP, и DQ (MHC II класса). Существует несколько сотен аллелей HLA-генов, в зависимости от чего предполагается, что вирусные пептиды будут по-разному распознаваться Т-клетками [8].

Установлено, что полиморфизм HLA-DR-гена, оказывающего влияние на корецептор CD4+ Т-клеток, связан с разной степенью тяжести протекания ГЛПС, вызванной HTNV [21].

В различных популяциях показана ассоциация между аллелями, генотипами и гаплотипами генов HLA-B и HLA-DRB1 и тяжестью течения ГЛПС, риском заболевания и возможными осложнениями. Обнаружена связь тяжелой формы ГЛПС, вызванной PUUV (ГЛПС-PUUV), с аллелями В*08 и DRB1*03 у жителей Финляндии и Словении [16,22]. Также, гаплотип В*08-DRB1*03 ассоциирован с более тяжелой формой ГЛПС-PUUV в Финляндии, при этом у всех пациентов с данными аллелями наблюдался ИТШ [22,23]. Однако в аналогичном исследовании с большей выборкой, данная связь со статистической значимостью обнаружена только у детей [24]. Известно, что этот же гаплотип ассоциирован с развитием ВИЧ-инфекции в организме человека [25].

Замечено, что пациенты из Финляндии и Словении, являющиеся носителями аллеля В*27, переносят ГЛПС, вызванную PUUV и DOBV, легче, чем В*27-негативные пациенты [16,26]. Аллель DRB1*15 статистически значимо ассоциирован с легкой формой протекания ГЛПС в Словении у пациентов, инфицированных PUUV [16]. Исходя из чего, M. Korva et al. делают вывод о защитной функции аллелей В*27 и DRB1*15 при ГЛПС, обусловленной соответствующими видами хантавируса [16].

Наличие аллеля В*46 и гаплотипов В*46-DRB1*09 и В*51-DRB1*09 у жителей Китая связывают с тяжелой формой протекания ГЛПС-HTNV и развитием осложнений [21,27].

Цитокины

Полиморфизм генов, кодирующих цитокины, может повлечь изменения уровня цитокинов при воспалительном процессе и, следовательно, повлиять на риск заболевания и степень тяжести болезни [28].

Важную роль в регуляции иммунного ответа при ГЛПС играют следующие цитокины: TNF, IL1, IL6, IL10 и IL1RA (антагонист рецептора IL1), классифицируемые на провоспалительные (TNF, IL1, IL6) и противовоспалительные (IL10 и IL1RA) молекулы [28]. Несбалансированное или повышенное

Таблица 1. Ассоциация различных аллелей гена HLA с формой заболевания и риском развития осложнений при ГЛПС
Table 1. HLA gene alleles association with HFRS severity and complications risk

Вид хантавируса Hantavirus species	Аллель/ гаплотип Allele/ haplotype	Связь с формой болезни Association with disease severity	Осложне- ния Complica- tions	Статисти- ческий по- казатель Statistical test	p	Количество Amount		Ссылка Reference
						Инфициро- ванные Infected	Контроль Control	
PUUV	B*08- DRB1*03:01	T S	ИТШ TSS	ИЛП LF ¹	0,01– 0,0001	74	93	[22]
	B*08	T S	ИТШ TSS					
	DRB1*03:01	T S	ИТШ TSS					
PUUV	B*27	Л М	НД ND	ДГ DHT		74	93	[26]
PUUV	B*08- DR*03	T S	НД ND	ИЛП ² LF	0,001– 0,035	116	400	[23]
HTNV	DRB1*09	Чаще, чем в контроле More often than in control	НД ND	OR = 3,57	0,002	77	83	[27]
	B*46- DRB1*09		НД ND	OR = 3,76	0,018			
PUUV	B*07	Л	НД ND	RR = 0,392	0,049	88	131	[16]
	B*08	T S	НД ND	RR = 1,797	0,09			
	DRB1*15	Л М	НД ND	RR = 1,703	0,09			
	B*56	T S	НД ND	RR = 2,471	0,073			
	DRB1*03	T S	НД ND	Не значимо Non-significant				
HTNV	B*46	T S	+	OR = 3,44	< 0,001	76	370	[21]
	B*46- DRB1*09	T S	+	OR = 3,41	0,002			
	B*51- DRB1*09	T S	+	OR = 4,92	0,002			

Примечание: Примечание: Т - тяжелая, Л – легкая, ДГ – длительность госпитализации, НД – нет данных, OR – отношение шансов, RR – относительный риск.

1) Измерение лабораторных показателей (ИЛП): уровень креатинина, лейкоцитов в крови, гематокрита, тромбоцитов, мочевины;

2) ИЛП: уровень креатинина, лейкоцитов в крови, диастолического артериального давления.

Note: S – severe, M – mild, DHT – duration of hospital treatment, ND – no data, OR – odds ratio, RR – relative risk.

1) Laboratory finding (LF): concentration of serum creatinine, blood leukocyte count, hematocrit, platelet count and urea;

2) LF: concentration of serum creatinine, blood leukocyte count, diastolic blood pressure.

образование данных цитокинов может стать причиной начала иммунопатологического процесса [8]. На ранних сроках развития ГЛПС в периферической крови зафиксировано повышенное содержание провоспалительных цитокинов TNF, IL1, IL6 (в 4–6 раз) и оксида азота (NO) [8,13]. При этом высокое содержание IL2, IL6, IL8 и TNF отмечается во время развития ГЛПС, а повышенное содержание TGF- β – в период реконвалесценции [29].

TNF

TNF (фактор некроза опухоли) – провоспалительный цитокин, повышающий активность эндотелиальных клеток и проницаемость капилляров. На сегодняшний день известно несколько полиморфизмов в промоторе гена TNF, среди них SNP -308G>A (rs1800629). Обнаружено, что аллель А и генотип АА связаны с повышенным риском более тяжелого протекания ГЛПС-PUUV [28,30,31], риском возникновения заболевания и развития ИТШ

Таблица 2. Ассоциация полиморфных генов с различным протеканием и риском развития осложнений при ГЛПС
Table 2. Polymorphic genes association with HFRS severity and complications risk

Вид хантавируса Hantavirus species	Ген Gene	Полиморфизм Polymorphic locus	rs accession number	Алель/ генотип Allele/ genotype	Связь с формой болезни Association with disease severity	Осложнения Complications	Статистический показатель Statistical test	p	Количество Amount		Ссылка Reference
									Инфицированных Infected	Контроль Control	
1) Белки иммунного ответа (Proteins of immune system)											
PUUV	TNF	-308G > A	rs1800629	A	T S	НД ND	p = 0,006		59	40	[30]
PUUV	TNF	-308G > A	rs1800629	AA	T S	НД ND	Не значимо Non significant		87	400	[28]
PUUV	TNF	-308G > A	rs1800629	AA	T S	НД ND	OR = 5,03	0,005	335	300	[31]
					НД ND	ИТШ ITS	OR = 2,13	0,01			
	T S	НД ND	OR = 3,88	0,03							
	НД ND	ДВС DIC	OR = 6,4	0,009							
	IL1B, IL1RN	-511C > T VNTR	-	CT-/I	НД ND	ИТШ ITS	OR = 2,67	0,02			
2) Функциональные белки эндотелиальных клеток (Proteins of endothelial system)											
PUUV	CDH5	1550T > C	rs1049970	TT	T S	+	OR = 10,8	0,002	345	156	[34]
3) Белки системы гемостаза (Proteins of blood coagulation)											
PUUV	NOS2	STR (CCTT) _n	-	NOS2A*11 NOS2A*12 NOS2A*11/ NOS2A*12 NOS2A*12/ NOS2A*14	T S	ОПН ARF	OR = 2,85	0,005	335	300	[42]
					T, CT S, MH	НД ND	OR = 2,05	0,002			
					T S	НД ND	OR = 3,78	0,0005			
					CT MH	НД ND	OR = 1,75	0,001			

Вид хантавируса Hantavirus species	Ген Gene	Полиморфизм Polymorphic locus	rs accession number	Алель/ генотип Allele/ genotype	Связь с формой болезни Association with disease severity	Осложнения Complications	Статистический показатель Statistical test	p	Количество Amount		Ссылка Reference											
									Инфицированных Infected	Контроль Control												
PUUV	SERPINE1	-844A>G	rs2227631	G	T S	НД ND	ИЛП ¹ LF	0,01	172	0	[38]											
												HTNV	GP2b	HPA3	-	b	T S	НД ND	p < 0,001	104	100	[39]
PUUV	NOS3	G894T	rs1799983	TT	T S	НД ND	ИЛП ² LF	0,018– 0,032	167	0	[43]											
												NOS2A	G2087A	rs2297518	A	T S	НД ND	ИЛП ³ LF	0,019– 0,003			
4) Белки детоксикации (Proteins of detoxification)																						
НД ND	CYP1A1	2455A>G	rs1048943	1A2C	T S	НД ND	OR = 4,47	0,001														
												GSTP1	313A>G	rs1695	AG	T S	НД ND	OR = 1,72	0,03	292	426	[45]

Примечание: Т – тяжелая, СТ – средняя-тяжелая, Л – легкая, ДГ – длительность госпитализации, НД – нет данных, ИТШ – инфекционно-токсический шок, ОПН – острая почечная недостаточность, ДВС-синдром – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, OR – отношение шансов.

1) Измерение лабораторных показателей (ИЛП): уровень креатинина, количество тромбоцитов;

2) ИЛП: уровень креатинина,

3) ИЛП: систолическое и диастолическое артериальное давление.

Note: S – severe, MH – medium heavy, M – mild, DHT – duration of hospital treatment, ND – no data, ITS – infectious toxic shock, ARF – acute renal failure, DIC – disseminated intravascular coagulation, OR – odds ratio.

1) Laboratory finding values (LF): creatinine level, platelet count;

2) LF: level of serum creatinine

3) LF: systolic and diastolic blood pressure.

[31]. Однако, по данным S. Makela et al., полиморфизм в гене TNF является менее показательным фактором риска при ГЛПС-PUUV, нежели гаплотип HLA-B*08-DR*03 [23].

IL

Семейство генов IL1 кодирует три белка: IL1A, IL1B и IL1RA. Гены IL1A, IL1B, IL1RN, кодирующие соответствующие перечисленные белки, являются полиморфными.

В исследовании Д. Х. Хунафиной и соавт. было показано, что генотип СТ гена IL1B, а также комбинация генотипа СТ (rs16944) гена IL1B и аллеля с четырьмя повторами VNTR в гене IL1RN ассоциирована с более тяжелой формой ГЛПС-PUUV и риском развития ИТШ. В этом же исследовании обнаружена связь сочетания генотипов ТТ-СТ полиморфизмов 511С>Т, 3953С>Т гена IL1B с проявлением осложнения ГЛПС-PUUV в виде ДВС-синдрома [31]. Напротив, в исследовании S. Makela et al. значимых различий между частотами встречаемости аллелей генов IL1RN, IL1B, IL1A не выявлено. Однако наблюдалась тенденция к связи аллеля Т гена IL1B и аллеля с двумя повторами участка гена IL1RN*VNTR с риском заболеваемости ГЛПС-PUUV [28].

Функциональные белки эндотелиальных клеток VE-кадгерин

Эндотелий играет одну из ключевых ролей в патогенезе ГЛПС [32,33]. Кальцийсвязывающий белок VE-кадгерин (vascular endothelial cadherin) выполняет функции контроля миграции лейкоцитов, регуляции барьерной функции эндотелия, образования адгезивных соединений и взаимодействия между эндотелиальными клетками [34,35]. При качественном или количественном изменении его экспрессии вероятны изменения в функционировании эндотелиальных клеток [36]. Считается, что осложнения ГЛПС в виде ИТШ и ДВС-синдрома могут быть следствием повышенной проницаемости эндотелия и его дезинтеграции [34].

VE-кадгерин кодируется геном CDH5. В работе А. А. Байгильдиной и соавт. в качестве генетического маркера выбран SNP 1550Т>С гена CDH5 (rs1049970). Носительство генотипа ТТ связано с развитием тяжелой формы ГЛПС-PUUV и с вероятностью осложнений [34].

Белки системы гемостаза

Повреждение эндотелия при ГЛПС, причины которого описаны выше, приводит к тромбообразованию [37]. Поэтому в патогенезе ГЛПС белки системы гемостаза выполняют значимую функцию, так как при дисбалансе системы появляются сосудистые и геморрагические признаки болезни [37].

SERPINE1

Белок SERPINE1 (plasminogen activator inhibitor-1, SERine Proteinase INhibitor) является

главным регулятором тканевого и урокиназного активатора плазминогена и фибринолиза. Секретируется многими клетками, включая тромбоциты и эндотелиальные клетки, в ответ на воспалительный процесс. Выявлена ассоциация аллеля G в полиморфизме -844A>G (rs2227631) гена SERPINE1 с более тяжелым течением болезни. У пациентов с аллелем G уровень креатинина был выше, чем в контрольной группе. Носители гомозиготного генотипа GG отличались самыми высокими значениями креатинина [38].

Гликопротеины (GP)

При осложнении ГЛПС в некоторых случаях наблюдается тромбоцитопения, выражающаяся пониженным уровнем тромбоцитов. Гликопротеин IIIa и IIb – белки, относящиеся к семейству интегринов, располагаются на мембране тромбоцитов и участвуют в их активации, агрегации и адгезии. В работе Z. Liu et al. изучалась ассоциация полиморфизмов HPA1 и HPA3 (human platelet alloantigenes) со степенью тяжести протекания ГЛПС-HTNV. Обнаружено, что среди пациентов из Китая, больных ГЛПС-HTNV, аллель HPA3 b встречался при тяжелой форме болезни чаще, чем при легкой [39].

NO-синтаза

NO-синтаза – фермент, синтезирующий оксид азота из L-изомера аргинина. NO снижает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, уменьшает тромбообразование. При ГЛПС NOS влияет на тонус почечных сосудов, экскрецию натрия [40]. Известны три изоформы NOS: нейрональная (nNOS), макрофагальная (или индуцибельная (iNOS)) и эндотелиальная (eNOS). По мнению В. И. Старостиной с соавт., по причине повреждения эндотелиальных клеток при ГЛПС основными продуцентами NO являются преимущественно макрофаги, активируемые провоспалительными цитокинами [37]. Три изоформы nNOS, iNOS и eNOS кодируются генами: NOS1, NOS2A и NOS3 [41].

В работе Т. А. Хабеловой и соавт. изучалась связь STR полиморфизма в промоторе гена NOS2A с тяжестью течения ГЛПС-PUUV. В данном полиморфизме увеличение числа ССТТТ-повторов пропорционально повышает транскрипционную активность гена. По результатам исследований было обнаружено, что повышенный риск развития тяжелой формы ГЛПС-PUUV обуславливается аллелем NOS2A*11 и генотипом NOS2A*11/NOS2A*12, среднетяжелая форма – аллелем NOS2A*12 и генотипом NOS2A*12/NOS2A*14 [42].

Группа S. Koskela et al. исследовала 894G>Т (rs1799983) в гене NOS3 и 2087G>А в гене NOS2A. Обнаружено, что пациенты с гомозиготами ТТ в гене NOS3 находятся в группе риска тяжелой формы ГЛПС-PUUV и более продолжительного периода госпитализации, чем носители гетерозигот GT и GG. Также выявлена связь полиморфизма

894G>T в гене NOS3 с риском развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности [43].

Аллель А в полиморфизме 2087G>А (rs2297518) гена NOS2A связан с проявлением артериальной гипотензии в острые фазы ГЛПС-PUUV. Не удалось выявить ассоциацию данного полиморфизма с какими-либо другими клиническими или лабораторными проявлениями тяжести течения ГЛПС-PUUV [43].

Белки детоксикации

Цитохромы CYP1A1, GSTP1

Известно, что при ГЛПС выраженность интоксикации наряду с другими критериями определяет степень тяжести заболевания. Интоксикационный синдром может быть следствием нарушения в работе системы ферментов детоксикации, т.к. они контролируют трансформацию и выведение эндогенных токсических соединений из организма, которые в большом количестве отмечаются в крови человека при ГЛПС. Г. М. Хасановой и соавт. была изучена прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации ксенобиотиков среди пациентов ГЛПС. В работе [44] исследованы гены ферментов детоксикации: цитохромы CYP1A1 (1 фаза детоксикации) и глутатион S-трансферазы GSTP1 (2 фаза детоксикации). Выявлено, что генотипы 1A2C и AG полиморфных локусов rs1048943 и rs1695 генов CYP1A1 и GSTP1 (и их сочетание) ассоциированы с тяжелой формой протекания ГЛПС. Также AG-генотип гена GSTP1 связывают с повышенным риском заболевания ГЛПС [44].

Экспрессия генов

При очевидном преобладании работ, посвященных изучению генетической предрасположенности к ГЛПС на основании анализа полиморфных генов, существует ограниченное число работ по исследованию связи развития болезни с уровнем экспрессии генов *in vitro* и *in vivo*.

В работе D. H. Libraty et al. изучали экспрессию генов, ассоциированных с Т-клетками (GATA3, T-BET, CD3), в серии образцов осадка мочи больных ГЛПС-PUUV. Статистически значимая связь с тяжестью протекания ГЛПС была обнаружена только для гена GATA3. Фактор транскрипции GATA3 регулирует врожденный и приобретенный иммунные ответы [45]. В отличие от других генов семейства GATA, уровень экспрессии GATA3 очень высок в клетках лимфоидного ростка и играет значимую роль в развитии и функционировании Т-, В-, НК- и других клеток иммунного ответа [46].

Выявлено, что при тяжелых формах ГЛПС содержание мРНК гена GATA3 выше, чем при легкой форме болезни [47].

Также экспрессию различных генов исследовали *in vitro*. В работе K. R. Rus et al. изучали экспрессию генов IFN β , NF κ B, STAT1 и MxA в клеточной культуре мононуклеарных клеток периферической крови, выделенных от больных ГЛПС-PUUV и DOBV с тяжелой (тромбоцитопения $<50 \times 10^9$ /л, необходимость в гемодиализе или наличие более двух из следующих критериев: кровотечение, олигурия/анурия, превышение максимально допустимого уровня мочевины и/или креатинина, как минимум, в четыре раза) и легкой (отсутствие вышеперечисленных критериев) формами заболевания. Клетки дополнительно стимулировались теми же видами хантавирусов, которыми были инфицированы изначально [47]. Было отмечено значительное повышение уровня мРНК NF κ B в клетках от пациентов с тяжелой формой ГЛПС-PUUV. PUUV и DOBV ингибировали индукцию IFN β . Измерения уровня экспрессии мРНК гена STAT1, активирующего транскрипцию генов белков противовирусного ответа, показали увеличение значений спустя 48 часов после инфицирования клеточной культуры PUUV. Экспрессия гена MxA была значительно выше в клетках от пациентов с легкой формой ГЛПС-PUUV, чем с тяжелой. Исследователи связывают повышенное значение экспрессии с меньшим количеством вируса в крови пациентов с легкой формой. Из чего следует, что повышенная активация системы противовирусного ответа INF типа I может привести к более легкой форме ГЛПС-PUUV [47].

Заключение

Таким образом, анализ современного состояния исследований генетических особенностей реакции организма человека на хантавирусную инфекцию свидетельствует о значительном вкладе генетических факторов в тяжесть течения заболевания и риск развития осложнений. Также перспективным направлением являются эпигенетические исследования, направленные на изучение экспрессии генов, которые могут служить генетическими маркерами прогнозирования течения ГЛПС.

Поэтому для данного заболевания встает остро вопрос о развитии профилактических подходов, основанных на генетических особенностях конкретного пациента. Учет индивидуальных особенностей, определяющих форму ГЛПС и вероятность возникновения осложнений, позволит своевременно определить тактику лечебных и профилактических мероприятий, что в перспективе при внедрении данных подходов в клиническую практику позволит снизить количество неблагоприятных исходов заболевания.

Литература

1. Adams M.J., Lefkowitz E.J., King A.M.Q., et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses // Arch. Virol. 2017. Vol. 162, N 8. P. 2505–2538.
2. Siddell S.G., Walker P.J., Lefkowitz E.J., et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses // Arch. Virol. 2019. P. 1–4.

3. Черкасский Б.Л. Лихорадки геморрагические с почечным синдромом. В кн.: Инфекционные и паразитарные болезни человека. Справочник эпидемиолога. М.: Издательство «Медицинская газета»; 1994. С. 359–361.
4. Mir M.A. Hantaviruses // *Clin. Lab. Med.* 2010. Vol. 30, N 1. P. 67–91.
5. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016. № 3 (88). С. 23–34.
6. Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г. и др. Характеристика хантавирусов – возбудителей зоонозных геморрагических лихорадок // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. №3 (94). С. 26–32.
7. Milholland M.T., Castro-Arellano I., Suzan G., et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts // *EcoHealth*. 2018. Vol. 15. P. 163–208.
8. Thanberg T. Study of pathogenesis and immune response in human Puumala virus infection [dissertation]. Umea: Umea University; 2013.
9. Онущенко Г.Г., Кутырев В.В., ред. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. В кн.: Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. Изд. 2-е. М.: ЗАО «Шико»; 2013. С. 384–393.
10. Иванис В.А., Попов А.Ф., Томилка Г.С. и др. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема здравоохранения настоящего времени. Современные представления об этиологии, эпидемиологии, иммунопатогенезе, клинике и терапии // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015. № 1. С. 21–25.
11. Чумаков М.Э. Эколого-эпидемиологическая характеристика природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в республике Мордовия // *Казанский медицинский журнал*. 2003. Т. 84, № 5. С. 388–392.
12. Sinisalo M., Vapalahti O., Ekblom-Kullberge S., et al. Headache and low platelets in a patient with acute leukemia // *Journal of Clinical Virology*. 2010. № 48. P. 159–161.
13. Иванис В.А., Маркелова Е.В., Компанец Г.Г. и др. Вопросы иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) // *Медицинская иммунология*. 2003. Т. 5, № 1–2. С. 129–132.
14. Багильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Т. 9, № 1. С. 98–107.
15. Валишин Д.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых: клинические рекомендации. Уфа: ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России; 2014.
16. Korva M., Saksida A., Kunilo S., et al. HLA-Associated Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Disease Progression in Slovenian Patients // *Clinical and vaccine immunology*. 2011. Vol. 18, N 9. P. 1435–1440.
17. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в России – проблема XXI века // *Вестник РАЕН*. 2012. № 1. С. 48–54.
18. Гаранина С.Б. Молекулярно-генетические методы и компьютерные технологии в системе эпидемиологического надзора за хантавирусными инфекциями: Дис. докт. биол. наук. Москва; 2009.
19. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе // *Вестник Башкирского университета*. 2007. Т. 12, № 4. С. 45–47.
20. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К. и др. Сравнительный анализ эпидемических вспышек геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванных вирусами Пуумала и Доброва/Белерад // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005. № 4. С. 28–34.
21. Ma Y., Yuan B., Yi J., et al. The Genetic Polymorphisms of HLA A are Strongly Correlated with the Disease Severity after Hantaan Virus Infection in the Chinese Han Population // *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012.
22. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M., et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus // *Kidney International*. 1996. Vol. 49, N 1. P. 217–221.
23. Makela S., Mustonen J., Ala-Houhala I., et al. Human Leukocyte Antigen–B8-DR3 Is a More Important Risk Factor for Severe Puumala Hantavirus Infection than the Tumor Necrosis Factor–α(308) G/A Polymorphism // *The Journal of Infectious Diseases*. 2002. Vol. 186. P. 843–846.
24. Mustonen J., Huttunen N.-P., Partanen J., et al. Human leukocyte antigens B8-DRB1*03 in pediatric patients with Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004. Vol. 23, № 10. P. 959–971.
25. McNeil A.J., Yap P.L., Gore S.M., et al. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease // *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996. Vol. 89, N 3. P. 177–186.
26. Mustonen J., Partanen J., Kanerva M., et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus // *Scandinavian Journal of Immunology*. 1998. Vol. 47. P. 277–279.
27. Wang M.L., Lai J.H., Zhu Y. Genetic susceptibility to haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus in Chinese Han population // *Int. J. Immunogenet.* 2009. № 36. P. 227–229.
28. Makela S., Hurme M., Ala-Houhala I., et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infections // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. P. 1368–1373.
29. Sadeghi M., Eckerle I., Daniel V., et al. Cytokine expression during early and late phase of acute Puumala hantavirus infection // *BMC Immunol.* 2011. Vol. 12, N 1. P. 65–75.
30. Kanerva M., Vaheri A., Mustonen J., et al. High-producer allele of tumour necrosis factor-α is part of the susceptibility MHC haplotype in severe Puumala virus-induced Nephropathia Epidemica // *The Journal of Infectious Diseases*. 1998. Vol. 30, N 5. P. 532–534.
31. Хунафина Д.Х., Хабелова Т.А., Кутырев О.И. и др. Полиморфизм генов TNFA, IL1B и IL1-RN у больных ГЛПС // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2008. Т. 3, № 5. С. 77–82.
32. Mackow E.R., Gavrilovskaya I.N. Hantavirus regulation of endothelial cell functions // *Infections of the Endothelium*. 2009. Vol. 102. P. 1030–1041.
33. Нехаев С.Г., Мельник Л.В. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал*. 2018. № 1. С. 152–158.
34. Багильдина А.А., Исламулов Д.В. Генетическая детерминированность изменения экспрессии VE-кадгерина и повышенной дезэндоотелизации сосудов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2012. № 4. С. 23–27.
35. Wheelock M.J., Johnson K.R. Cadherins as modulators of cellular phenotype // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2003. Vol. 19. P. 207–235.
36. Bazzoni G., Dejana E. Endothelial Cell-to-Cell Junctions: Molecular Organization and Role in Vascular Homeostasis // *Physiological Reviews*. 2004. Vol. 84. P. 869–901.
37. Старостина В.И., Валишин Д.А., Мурабаева Р.Т. и др. Молекулярно-физиологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник*. 2016. № 4. С. 142–150.
38. Laine O., Jouts-Korhonen L., Makela S., et al. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection // *Thrombosis Research*. 2012. Vol. 129. P. 611–615.
39. Liu Z., Gao M., Han Q., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (HPA-1 and HPA-3) polymorphisms in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome // *Human Immunology*. 2009. N 70. P. 452–456.
40. Перевертьев Л.Ю., Иванис В.А., Соколов О.А. Значение оксида азота в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом. В сб.: VI Российский съезд врачей-инфекционистов «Материалы съезда»; 29–31 октября 2003. Санкт-Петербург; 2003. С. 295–296.
41. Michel T., Feron O. Nitric Oxide Synthases: Which, Where, How, and Why? // *Journal of Clinical Investigation*. 1997. Vol. 100, N 9. P. 2146–215.
42. Хабелова Т.А., Валишин Д.А., Кутырев О.И. и др. Значение полиморфизма гена индуцибельной синтазы оксида азота в патогенезе ГЛПС. В сб.: Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии»; 18–19 мая 2017. Уфа; 2017.
43. Koskela S., Laine O., Makela S., et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection // *PLoS one*. 2015. P. e0142872.
44. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. и др. Прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 1. С. 73–78.
45. Libraty D.H., Makela S., Vlk J., et al. The Degree of Leukocytosis and Urine GATA-3 mRNA Levels Are Risk Factors for Severe Acute Kidney Injury in Puumala Virus Nephropathia Epidemica // *PLoS one*. 2012. Vol. 7, № 4. P. e35402.
46. Wan Y.Y. GATA3: a master of many trades in immune regulation // *Trends in immunology*. 2014. Vol. 35, N 6. P. 233–242.
47. Rus K.R., Korva M., Bogovic P., et al. Delayed IFN type 1-Induced Antiviral State is a Potential Factor for HFRS Severity // *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 217, N 6. P. 926–932.

References

1. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*. 2017;162(8):2505–2538. doi: 10.1007/s00705-017-3358-5
2. Siddell SG, Walker PJ, Lefkowitz EJ, et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Arch Virol*. 2019;1–4. doi: 10.1007/s00705-018-04136-2
3. Cherkasskiy BL. Likhoradki gemorragicheskiye s pochechnym sindromom. In: *Infectious and parasitic diseases. Epidemiologist reference book*. Moscow: Izdatel'stvo Meditsinskaya gazeta; 1994:359–361. (In Russ.)
4. Mir MA. Hantaviruses. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):67–91.
5. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Bernshtein AD, et al. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (History, Problems and research perspectives). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;3(88):23–34. (In Russ.)
6. Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Morozov VG, et al. Characteristics of Hantaviruses as Causative Agents of the Zoonotic Hemorrhagic Fevers. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;3(94):26–32. (In Russ.)
7. Milholland MT, Castro-Arellano I, Suzan G, et al. Global Diversity and Distribution of Hantaviruses and Their Hosts. *EcoHealth*. 2018;15:163–208. doi: 10.1007/s10393-017-1305-2
8. Thanberg T. Study of pathogenesis and immune response in human Puumala virus infection [dissertation]. Umea: Umea University; 2013
9. Onishchenko GG, Kutuyev VV, editors. Laboratornaya diagnostika opasnykh infektsionnykh bolezney. Prakticheskoye rukovodstvo. 2nd ed. In: *Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom*. Moscow: ZAO Shiko; 2013. P. 384–393. (In Russ.)
10. Ivanis VA, Popov AF, Tomilka GS, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome – a healthcare problem of present. Current concepts of etiology, epidemiology, immunopathogenesis, clinical picture and therapy. *Pacific Medical Journal*. 2015;1:21–25. (In Russ.)
11. Chumakov ME. Ekologo-epidemiologicheskaya kharakteristika prirodnykh ochagov gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v respublike Mordoviya. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;84(5):388–392. (In Russ.)

12. Sinisalo M, Vapalahti O, Ekblom-Kullberg S, et al. Headache and low platelets in a patient with acute leukemia. *Journal of Clinical Virology*. 2010;48:159–161. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.015
13. Ivanis VA, Markelova EV, Kompanets GG, et al. Some aspects of pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). *Medical Immunology (Russia)*. 2003; 5 (1–2):129–132. (In Russ.)
14. Baygildina AA. Modern conception of hemorrhagic fever with renal syndrome pathogenesis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2014;9(1):98–107. (In Russ.)
15. Valishin DA. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. Ufa: GBOU VPO BGMU Minzdrava Rossii; 2014. (In Russ.)
16. Korva M, Saksida A, Kunilo S, et al. HLA-Associated Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Disease Progression in Slovenian Patients. *Clinical and vaccine immunology*. 2011;18(9):1435–1440. doi: 10.1128/CVI.05187-11
17. Tkachenko EA, Dzagurova TK. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia – problem of XXI century. *Vestnik RAEN*. 2012;1:48–54. (In Russ.)
18. Garanina SB. Molekulyarno-geneticheskiye metody i komp'yuternyye tekhnologii v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za khantavirusnymi infektsiyami [dissertation]. Moscow; 2009. (In Russ.)
19. Hasanova GM. Osobennosti zabolevayemosti, techeniya, oslozhneniy i iskhodov gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom v krupnom promyshlennom gorode. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2007;12(4):45–47. (In Russ.)
20. Tkachenko EA, Bernshejn AD, Dzagurova TK, et al. Sravnitel'nyy analiz epidemicheskikh vospyshek gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom, vyzvannykh virusami Puumala i Dobrava/Belgrad. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2005;4:28–34. (In Russ.)
21. Ma Y, Yuan B, Yi J, et al. The Genetic Polymorphisms of HLA Are Strongly Correlated with the Disease Severity after Hantaan Virus Infection in the Chinese Han Population. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012. doi: 10.1155/2012/308237
22. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Genetic susceptibility to severe course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Kidney International*. 1996;49(1):217–221.
23. Makela S, Mustonen J, Ala-Houhala I, et al. Human Leukocyte Antigen–B8-DR3 Is a More Important Risk Factor for Severe Puumala Hantavirus Infection than the Tumor Necrosis Factor–α(308) G/A Polymorphism. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;186:843–846. doi: 10.1086/342413
24. Mustonen J, Huttunen N-P, Partanen J, et al. Human leukocyte antigens B8-DRB1*03 in pediatric patients with Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(10):959–971. doi: 10.1097/01.inf.0000141737.45047.99
25. McNeil AJ, Yap PL, Gore SM, et al. Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996;89(3):177–186. doi:10.1093/qjmed/89.3.177
26. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of Nephropathia Epidemica caused by Puumala Hantavirus. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1998;47:277–279.
27. Wang ML, Lai JH, Zhu Y. Genetic susceptibility to haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Hantaan virus in Chinese Han population. *Int J Immunogenet*. 2009;36:227–229. doi: 10.1111/j.1744-313X.2009.00848.x
28. Makela S, Hurme M, Ala-Houhala I, et al. Polymorphism of the cytokine genes in hospitalized patients with Puumala hantavirus infections. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1368–1373. doi: 10.1093/ndt/16.7.1368
29. Sadeghi M, Eckerle I, Daniel V, et al. Cytokine expression during early and late phase of acute Puumala hantavirus infection. *BMC Immunol*. 2011;12(1):65–75. doi: 10.1186/1471-2172-12-65
30. Kanerva M, Vaheira A, Mustonen J, et al. High-producer allele of tumour necrosis factor-alpha is part of the susceptibility MHC haplotype in severe Puumala virus-induced Nephropathia Epidemica. *The Journal of Infectious Diseases*. 1998;30(5):532–534.
31. Nephaphina DCh, Chabelova TA, Kutuev OI, et al. Polymorphism of genes TNFA, IL1B u IL1-rn in patients with HFRS. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2008;3(5):77–82. (In Russ.)
32. Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Infections of the Endothelium*. 2009;102:1030–1041. doi: 10.1160/TH09-09-0640
33. Nehaev SG, Melnic LV. Relevant pathogenesis aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Journal of new medical technologies, eEdition*. 2018;1:152–158. (In Russ.) doi: 10.24411/2075-4094-2018-15980
34. Baygildina AA, Islamgulov DV. Genetic determinacy of the change in the VE-cadherin expression and intensified vessel deendothelisation at hemorrhagic fever with renal syndrome. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2012;4:23–27. (In Russ.)
35. Wheelock MJ, Johnson KR. Cadherins as modulators of cellular phenotype. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2003;19:207–235. doi: 10.1146/annurev.cellbio.19.011102.111135
36. Bazzoni G, Dejana E. Endothelial Cell-to-Cell Junctions: Molecular Organization and Role in Vascular Homeostasis. *Physiological Reviews*. 2004;84:869–901. doi: 10.1152/physrev.00035.2003
37. Starostina VI, Valishin DA, Murzabaeva RT, et al. Patofiziologicheskiye aspekty patogeneza gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom. *The transbaikalian medical bulletin*. 2016;4:142–150. (In Russ.)
38. Laine O, Joutsu-Korhonen L, Makela S, et al. Polymorphisms of PAI-1 and platelet GP Ia may associate with impairment of renal function and thrombocytopenia in Puumala hantavirus infection. *Thrombosis Research*. 2012;129:611–615. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.007
39. Liu Z, Gao M, Han Q, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa (HPA-1 and HPA-3) polymorphisms in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Human Immunology*. 2009;70:452–456. doi: 10.1016/j.humimm.2009.03.009
40. Perevertin LY, Ivanis VA, Sokotun OA. Znachenie oksida azota v patogeneze gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom [Abstract]. In: VI Rossiyskiy s'yezd vrachey-infektsionistov «Materialy s'yezda»; 29–31 Okt 2003. Saint Petersburg; 2003. P. 295–296. (In Russ.)
41. Michel T, Feron O. Nitric Oxide Synthases: Which, Where, How, and Why? *Journal of Clinical Investigation*. 1997;100(9):2146–2152.
42. Khabelova TA, Valishin DA, Kutuev OI, et al. The significance of polymorphism of inducible nitric oxide in synthase pathogenesis of HFRS [Abstract]. In: *Sbornik nauchnykh statey uchastnikov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Fundamental'nyye i prikladnyye aspekty sovremennoy infektsiologii»; 18–19 May 2017; Ufa; 2017. (In Russ.)*
43. Koskela S, Laine O, Makela S, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase G894T Polymorphism Associates with Disease Severity in Puumala Hantavirus Infection. *PLoS one*. 2015;10(11):e0142872.
44. Hasanova GM, Valishin DA, Tutel'jan AV, et al. Forecasting Model of Gene Enzyme Polymorphism Detoxification in Patients Suffered from HFRS. *Journal infectology*. 2016;8(1):73–78. (In Russ.)
45. Libraty DH, Makela S, Vlk J, et al. The Degree of Leukocytosis and Urine GATA-3 mRNA Levels Are Risk Factors for Severe Acute Kidney Injury in Puumala Virus Nephropathia Epidemica. *PLoS one*. 2012;7(4):e35402.
46. Wan YY. GATA3: a master of many trades in immune regulation. *Trends in immunology*. 2014;35(6):233–242. doi: 10.1016/j.it.2014.04.002
47. Rus KR, Korva M, Bogovic P, et al. Delayed IFN type 1-Induced Antiviral State is a Potential Factor for HFRS Severity. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018;217(6):926–932. doi: 10.1093/infdis/jix650

Об авторах

- **Екатерина Андреевна Тюгаева** – лаборант-исследователь научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а, +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-3741-2474>.
- **Виталий Иванович Корчагин** – к. б. н., научный сотрудник научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а, +7 (903) 559-18-80, vityal_korchagin@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>.
- **Константин Олегович Миронов** – д. м. н., руководитель научной группы разработки новых методов выявления генетических полиморфизмов Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а, +7 (495) 305-54-24 – 2387, mironov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>.
- **Александр Евгеньевич Платонов** – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а, +7 (495) 305-54-24 – 1125, platonov@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>.

Поступила: 4.02.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Ekaterina A. Tyugaeva** – laboratory researcher assistant of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 2244, tyugaeva@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>.
- **Vitaly I. Korchagin** – Cand. Sci. (Biol.), researcher of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7(903) 559-18-80, Vitaly_korchagin@rambler.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>.
- **Konstantin O. Mironov** – Dr. Sci. (Med.), head of department for genetic polymorphism detection of Central Research Institute of Epidemiology, 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 2387, mironov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>.
- **Alexander E. Platonov** – Dr. Sci. (Biol.), professor, head of laboratory of zoonoses of Central Research Institute of Epidemiology 3a Novogireevskaya str, Moscow, Russia 111123. +7 (495) 305-54-24 – 1125, platonov@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>.

Received: 4.02.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.