

## ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ КАК СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМАЯ ПРИРОДНО-ОЧАГОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Обзор

Иванов М.Ф.<sup>1,\*</sup>, Балмасова И.П.<sup>2</sup>, Константинов Д.Ю.<sup>3</sup>, Малова Е.С.<sup>4</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-2528-0091;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-8194-2419;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-6177-8487;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-5710-3076;<sup>1,3</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация<sup>4</sup> Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (timerman\_1972[at]mail.ru)

**Аннотация**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек по типу острого интерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности. В статье содержится обзор литературы, посвященный медико-социальному значению геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) как острого вирусного природно-очагового заболевания. Медико-социальное значение ГЛПС связано с ее широким распространением по всему миру, наличием устойчивых природных очагов инфицирования, высокой вероятностью тяжелого течения и летального исхода, отсутствием надежных средств лечения и профилактики, попытками использовать возбудителей в качестве биологического оружия.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, особенности, медико-социальное значение.

**HAEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME AS A SOCIALLY SIGNIFICANT NATURALLY OCCURRING INFECTION**

Review article

Ivanov M.F.<sup>1,\*</sup>, Balmasova I.P.<sup>2</sup>, Konstantinov D.Y.<sup>3</sup>, Malova E.S.<sup>4</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-2528-0091;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-8194-2419;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-6177-8487;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-5710-3076;<sup>1,3</sup> Samara State Medical University, Samara, Russian Federation<sup>2</sup> A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> Medical company "Hepatologist", Samara, Russian Federation

\* Corresponding author (timerman\_1972[at]mail.ru)

**Abstract**

Haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is an acute viral naturally occurring infection characterized by systemic lesions of small vessels, haemorrhagic diathesis, haemodynamic disorders and a specific renal lesion of the type of acute interstitial nephritis with the development of acute renal failure. The article presents a review of the literature, dedicated to the medical and social significance of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) as an acute viral naturally occurring infection. The significance of HFRS is associated with its worldwide distribution, the presence of stable natural outbreaks, high probability of severe and lethal outcomes, lack of reliable treatment and prophylaxis, and attempts to use the pathogens as biological weapons.

**Keywords:** haemorrhagic fever with renal syndrome, characteristics, medical and social significance.

**Введение**

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – острое природно-очаговое зоонозное инфекционное заболевание, вызываемое хантавирусами и характеризующееся выраженным симптомом интоксикации, поражением почек по типу нефрозо-нефрита, геморрагическими проявлениями, длительной утратой трудоспособности [1]. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом характеризуется системным поражением мелких сосудов с возникновением иммунокомплексного васкулита с полиорганными нарушениями и развитием опасных для жизни осложнений: инфекционно-токсического шока, острой почечной недостаточности, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Проблема геморрагической лихорадки с почечным синдромом и ее актуальность в настоящее время обусловлены отсутствием тенденции к снижению заболеваемости, сложностью ранней этиотропной диагностики, а также отсутствием этиотропного лечения и эффективных способов профилактики [2].

Актуальность проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом, как и других геморрагических лихорадок в XXI веке значительно возросла в связи с тем, что вирусные возбудители этих инфекций стали рассматриваться в качестве биологического оружия [3], [4], [5].

**Современные представления об эпидемиологии, этиологии, медико-социальном значении геморрагической лихорадки с почечным синдромом**

В мире ежегодно регистрируется около 200000 случаев геморрагической лихорадки с почечным синдромом, которые довольно часто регистрируются в скандинавских странах (Швеция, Норвегия, Финляндия), Болгарии, Югославии, Чехии, Словакии, Бельгии, Франции, а на Дальнем Востоке – в КНДР, Южной Корее [2]. Около 90% случаев этого заболевания наблюдается на территории Китая [6]. Российская Федерация по распространенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом занимает второе место после Китая [2]. Отмечено, что частота встречаемости хантавирусных инфекций в мире неуклонно возрастает, что связано с увеличением численности и инфицированности грызунов, расширением ареалов природных очагов, при этом борьба с данной тенденцией требует больших экономических затрат [7].

Возбудителя геморрагической лихорадки с почечным синдромом долго относили к семейству буньявирусов (*Bunyaviridae*) и к роду *Hantavirus*. По данным на 2019 год, в связи с пересмотром классификации его таксономическая принадлежность определена как семейство *Hantaviridae*, род *Orthohantavirus* [8].

Вирионы имеют сферическую или плеоморфную форму, имеют оболочку, снабженную шипами, и заключают в себе три сегмента одноцепочечной вирусной рибонуклеиновой кислоты (минус-цепи) [9], [10]. Малый (S), средний (M) и большой (L) сегменты генома кодируют четыре структурных белка: нуклеопротеин N, гликопротеины G<sub>n</sub> и G<sub>s</sub> и большой (L) белок [11]. G<sub>n</sub> и G<sub>s</sub> образуют шиповидный комплекс на поверхности вириона, который обеспечивает проникновение в клетку-хозяина [12] через молекулы β-интегринов человека и опосредованное G<sub>s</sub> слияние вируса с клеточной мембраной [10]. Три сегмента генома (L, M и S) хантавируса инкапсулированы в нуклеопротеин N и связаны между собой белком L [11].

В настоящее время известно более 80 серологически и генетически отличающихся друг от друга типов хантавирусов, из них около 25 обладают патогенностью для человека [13]. Распространение отдельных типов хантавирусов в мире носит природно-очаговый характер. Так, например, показано преобладание вируса *Hantaan* на территории Кореи, типа *Dobrava* в Албании. На территории европейских стран отмечена циркулирующая серотипа *Tula*. Случаи ГЛПС серотипа *Sangassou* были зарегистрированы на территории Африки. Вирусы *Hantaan* и *Seoul* являются двумя основными серотипами в Китае [6], [14].

На территории России этиология геморрагической лихорадки с почечным синдромом связана с 6 типами хантавирусов, патогенных для человека: *Puumala* (PUUV), *Seoul* (SEOV), *Amur* (AMRV), *Hantaan* (HTNV) и *Dobrava* (DOBV), *Tula* (TULV), а также хантавирусов с неустановленной патогенностью: серотип *Topograf*, обнаруженный на Таймыре, хантавирус *Khabarovsk*, присутствующий в природных очагах Дальнего Востока России [14]. Довольно активная природно-очаговая зона расположена в Приуралье и Среднем Поволжье, где господствует хантавирус типа *Puumala* [14], [15].

Природный резервуар хантавирусов очень обширен. Он включает более 80 видов животных, в том числе 51 вид грызунов, 7 видов летучих мышей, 20 видов землероек, 16 видов птиц [14], [16].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у животных нередко имеет латентное течение, при этом возбудитель выделяется с мочой и другими биологическими выделениями, попадая в почву. Заражение человека происходит воздушно-пылевым путем при вдыхании инфицированного почвенного аэрозоля, реже при контакте с источником инфекции или при укусе зараженным животным. Первичное размножение хантавирусов в организме человека чаще всего происходит в верхних дыхательных путях и далее возбудитель распространяется по организму гематогенно, поражая эндотелий сосудов. От человека к человеку возбудитель геморрагической лихорадки с почечным синдромом не передается [17].

Говоря о медико-социальном значении проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом для России, следует подчеркнуть, что в России эта инфекция является самым распространенным природно-очаговым заболеванием и занимает лидирующие позиции с эпидемиологической, социальной и экономической точек зрения [18].

### **Особенности патогенеза и клинического течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у человека**

Геморрагической лихорадкой с почечным синдромом чаще болеют мужчины (70-90%) в возрасте от 16 до 50 лет, то есть наиболее активная и трудоспособная часть населения. В то же время среди женщин в 1,8 раза чаще, чем среди мужчин, наблюдаются тяжелые формы инфекционного процесса [19]. Заболевание развивается как у взрослых, так и у детей [20].

В патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом на первый план выступают реакции иммунного ответа, дисфункция тромбоцитов и генетические особенности клеток-мишеней макроорганизма [21]. Подчеркивая ведущую роль иммунной системы при хантавирусных инфекциях, исследователи отмечают как прямые, так и опосредованные эффекты хантавирусов при очень широком спектре их клеточных мишеней, в число которых входят, наряду с эндотелиальными и эпителиальными клетками, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, имеющие непосредственное отношение к развитию иммунного ответа [22], [23]. В связи с этим геморрагической лихорадке с почечным синдромом присуще наличие системного воспаления, сопровождающегося «цитокиновым штормом» [24].

В настоящее время исследователи значительно продвинулись в изучении отдельных сторон иммунопатогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом и механизмов участия в иммунном процессе при данном заболевании отдельных клеток и молекулярных компонентов иммунной системы [25]. Особый интерес в последние годы прикован к иммунным механизмам, определяющим тяжесть течения инфекционного процесса, а также методам ранней иммунодиагностики этого заболевания [26].

Тяжесть течения заболевания зависит от варианта хантавируса [14]. Наиболее легкое течение инфекционного процесса при минимальной летальности этиологически обусловлено вирусом *Puumala* [27], тип *Seoul* вызывает заболевание средней тяжести, вирусы *Hantaan*, и *Dobrava* вызывают более тяжелое течение с летальностью от 5% до 10% [28].

Клиническая картина геморрагической лихорадки с почечным синдромом, описанная многочисленными авторами из разных регионов мира и ассоциированная с разными хантавирусами, демонстрирует сходство основных проявлений

болезни. Генерализованный характер инфекции с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем обуславливает полиморфизм симптоматики независимо от этиологического агента (типа хантавируса) [17]. Болезнь характеризуется четким разделением на отдельные стадии и многообразием клинических вариантов от abortивных лихорадочных форм до тяжелых форм с геморрагическим синдромом и стойкой почечной недостаточностью [6], что и придает проблеме геморрагической лихорадки с почечным синдромом актуальность.

### **Лечение и специфическая профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом с позиций дальнейшей перспективы**

Разработка средств для эффективной противовирусной терапии ГЛПС до настоящего времени остается очень важной и до конца нерешенной проблемой, поскольку в широкой клинической практике до сих пор используются препараты неспецифического воздействия на инфекционный процесс [2], [29].

К числу таких препаратов неспецифического действия относится, в частности, рибавирин. Вначале способность этого препарата подавлять репликацию хантавирусов была установлена *in vitro* и в эксперименте на животных [30], а позднее подтверждена в клинических условиях в Китае [31]. До настоящего времени инъекционная форма рибавирина (виразол) остается единственным зарегистрированным в Российской Федерации средством для лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Одним из перспективных препаратов для лечения хантавирусных инфекций некоторые авторы считают фавипиравир (Т-705, 6-фтор-3-гидрокси-2-пиазинкарбоксамид), который является производным пиазинкарбоксамидов, обладающим ингибирующей противовирусной активностью в отношении ряда РНК-содержащих вирусов, в том числе членов семейства *Bunyaviridae* [22].

Большое внимание уделяется перспективе использования иммунотерапии моноклональными и поликлональными антителами к возбудителям геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Еще в 1980-х годах было охарактеризовано несколько разновидностей моноклональных антител к хантавирусам, нейтрализующих сайты на гликопротеинах G<sub>n</sub> и G<sub>s</sub> [32]. Наиболее эффективными в эксперименте оказались рекомбинантные антитела, полученные относительно недавно из В-клеток памяти, специфичных к этим гликопротеинам [33]. Эти данные открывают широкие перспективы разработки препаратов специфического действия на возбудителей данного заболевания.

Что касается специфической профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом, то для вакцинации людей в Корее и Китае с 1993 года используются инактивированные вакцины (например, хантавакс) [34]. В России в свое время тоже была разработана бивалентная, цельновирионная, инактивированная вакцина «КомбГЛПС-Вак» против хантавирусов *Puumala/ Dobrava* [35]. Однако в литературе появились сведения о сравнительно невысокой эффективности инактивированных вакцин [36].

Помимо вакцинных препаратов, которые принято считать классическими, в разных странах неоднократно предпринимались попытки по разработке генноинженерных вакцин для борьбы с ГЛПС – как рекомбинантных, так и ДНК-вакцин. Примером рекомбинантной вакцины может служить полученный в США штамм вируса осповакцины с встроенными в его генетический аппарат генов хантавируса типа *Hantaan*. Однако, при клинических испытаниях, проведенных на волонтерах, в анамнезе которых была прививка против натуральной оспы, эффективность такой рекомбинантной вакцины оказалась очень невысокой и не превышала 26% [32].

К генноинженерным вакцинным препаратам, оцениваемым современными исследователями как весьма перспективным, относятся ДНК-вакцины. В настоящее время ДНК-вакцины для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом получены в США и Китае. В первом случае основой для получения такой вакцины служил генетический материал хантавируса типа *Seul* [37], а во втором случае – гликопротеин G<sub>s</sub> хантавирусов в сочетании с лизосом-ассоциированным мембранным белком 1 (LAMP-1) [38].

Тем не менее по оценке исследователей, эффективного лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в современном мире пока нет, а состояние специфической терапии и вакцинопрофилактики этого заболевания оставляет желать лучшего.

### **Заключение**

Таким образом, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, этиологически связанная с хантавирусами, с эпидемиологической точки зрения остается опасным заболеванием природно-очагового характера, широко распространенным во всем мире. В качестве характерных особенностей этого заболевания, придающих ему медико-социальное значение, отмечаются возможность летального исхода, высокая частота остаточных явлений, длительно сохраняющихся у реконвалесцентов, что значительно удлиняет сроки временной нетрудоспособности и негативно влияет на качество жизни пациентов. Вызывает неудовлетворение факт отсутствия в современном мире эффективного лечения и надежной специфической профилактики ГЛПС. В последние годы социальное значение этого заболевания еще более возросло в связи с причислением хантавирусов к объектам, которые могут рассматриваться как биологическое оружие с природно-очаговыми характеристиками.

### **Конфликт интересов**

Не указан.

### **Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### **Conflict of Interest**

None declared.

### **Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

## Список литературы / References

1. Кауфман Э.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) / Э.А. Кауфман, А.Н. Кычанова // Студенческий научный форум 2022. — 2021. — 8 — с. 59-63.
2. Нехаев С.Г. Актуальные аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом (обзор литературы) / С.Г. Нехаев, Л.В. Мельник // Вестник новых медицинских технологий. — 2018. — 1.
3. Супотницкий М.В. Вирусные геморрагические лихорадки / М.В. Супотницкий // Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов и биологических поражений. — М.: Кафедра: Русская панорама. — 2013. — с. 887-927.
4. Bronze M.S. Viral Agents as Biological Weapons and Agents of Bioterrorism / M.S. Bronze, M.M. Huycke, L.J. Machado [et al.] // *Am J Med Sci*. — 2002. — Vol. 323. — 6. — p. 316-325.
5. Golden J.W. Animal Models for the Study of Rodent-borne Hemorrhagic Fever Viruses: Arenaviruses and Hantaviruses / J.W. Golden, C.D. Hammerbeck, E.M. Mucker [et al.] // *Biomed Res Int*. — 2015. — p. 793257.
6. Jiang H. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H. Du, L.M. Wang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2016. — Vol. 6. — p. 1-14.
7. Никольская М.В. ГЛПС: эпидемиологическая характеристика и динамика лабораторных показателей / М.В. Никольская, В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова [и др.] // *Инновационная наука: материалы XII международной научно-практической конференции*. — М.: МЦНО, 2018. — с. 19-25.
8. Tian H. The Ecological Dynamics of Hantavirus Diseases: From Environmental Variability to Disease Prevention Largely Based on Data from China / H. Tian, N.C. Stenseth // *PLoS Negl Trop Dis*. — 2019. — Vol. 13. — 2. — p. e0006901.
9. Meier K. Hantavirus Replication Cycle-An Updated Structural Virology Perspective / K. Meier, S.R. Thorkelsson, E.R.J. Quemim [et al.] // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13. — 8. — p. 1561-1576.
10. Parvate A. Diverse Morphology and Structural Features of Old and New World Hantaviruses / A. Parvate, E.P. Williams, M.K. Taylor [et al.] // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 9. — p. 862-872.
11. Muyangwa M. Hantaviral Proteins: Structure, Functions, and Role in Hantavirus Infection / M. Muyangwa, E.V. Martynova, S.F. Khaiboullina [et al.] // *Front Microbiol*. — 2015. — Vol. 6. — p. 1326-1335.
12. Guardado-Calvo P. Mechanistic Insight into Bunyavirus-induced Membrane Fusion from Structure-function Analyses of the Hantavirus Envelope Glycoprotein Gc / P. Guardado-Calvo, E.A. Bignon, E. Stettner [et al.] // *PLoS Pathog*. — 2016. — Vol. 12. — 10. — p. e1005813.
13. Guterres A. The Mystery of the Phylogeographic Structural Pattern in Rodent-borne Hantaviruses / A. Guterres, C.R. de Oliveira, J. Fernandes [et al.] // *Mol Phylogenet Evol*. 2019. — Vol. 136. — p. 35-43.
14. Иванова А.В. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации и эпидемиологических рисков в регионах мира / А.В. Иванова, Н.В. Попов, И.Г. Карнаухов [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2021. — 1. — с. 23-31.
15. Алехин Е.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Е.К. Алехин, Ф.Х. Камиллов, Д.Х. Хунафина [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2013. — 5. — с. 24-31.
16. Holmes E.C. The Evolution and Emergence of Hantaviruses / E.C. Holmes, Y.Z. Zhang // *Curr Opin Virol*. — 2015. — Vol. 10. — p. 27-33.
17. Морозов В.Г. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / В.Г. Морозов, А.А. Ишмухаметов, Т.К. Дзагурова [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2017. — 5. — с. 156-161.
18. Калмыков А.А. Эпидемиологический анализ причин роста заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом военнослужащих в центральном военном округе в 2011 году / А.А. Калмыков, Р.Н. Аминев, А.Г. Корнеев [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2012. — 3. — с. 97.
19. Ахмерова С.Г. Особенности заболеваемости различных групп населения геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в эндемичном регионе / С.Г. Ахмерова, Д.А. Валишин, Р.Р. Галимов [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2017. — Т. 12. — 5(71). — с. 6-9.
20. Поздеева О.С. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей / О.С. Поздеева, О.Г. Мохова, М.Н. Канкасова [и др.] // *Практическая медицина*. — 2016. — 8(100). — с. 53-58.
21. Байгильдина А.А. Современные представления о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом / А.А. Байгильдина // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2014. — Т. 9. — 1. — с. 98-109.
22. Klingstrom J. Innate and Adaptive Immune Responses against Human Puumala Virus Infection: Immunopathogenesis and Suggestions for Novel Treatment Strategies for Severe Hantavirus-associated Syndromes / J. Klingström, A. Smed-Sörensen, K.T. Maleki [et al.] // *J Intern Med*. — 2019. — Vol. 285. — 5. — p. 510-523.
23. Schonrich G. Dendritic Cells (DCs) as "Fire Accelerants" of Hantaviral Pathogenesis / G. Schonrich, M.J. Raftery // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 9. — p. 849-857.
24. Garanina E. Cytokine Storm Combined with Humoral Immune Response Defect in Fatal Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Case, Tatarstan, Russia / E. Garanina, E. Martynova, Y. Davidyuk [et al.] // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 7. — p. 601-620.
25. Zhang Y. Viruses run: The Evasion Mechanisms of the Antiviral Innate Immunity by Hantavirus / Y. Zhang, R. Ma, Y. Wang [et al.] // *Front Microbiol*. — 2021. — Vol. 12. — p. 759198.
26. Hentzien M. Bioclinical Test to Predict Nephropathia Epidemica Severity at Hospital Admission / M. Hentzien, S. Mestrallet, P. Halin [et al.] // *Emerg Infect Dis*. — 2018. — Vol. 24. — 6. — p. 1045-1054
27. Tietavainen J. The Clinical Presentation of Puumala Hantavirus Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome is Related to Plasma Glucose Concentration / J. Tietavainen, S. Makela, H. Huhtala [et al.] // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13. — 6. — p. 1177-1187.
28. Avsic-Zupanc T. Hantavirus Infections / T. Avsic-Zupanc, A. Saksida, M. Korva // *Clin Microbiol Infect*. — 2019. — Vol. 21S. — p. e6-e16.

29. Brocato R.L. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease / R.L. Brocato, J.W. Hooper // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 7. — p. 610-623.
30. Ogg M. Ribavirin Protects Syrian Hamsters against Lethal Hantavirus Pulmonary Syndrome — after Intranasal Exposure to andes virus / M. Ogg, C.B. Jonsson, J.V. Camp [et al.] // *Viruses*. — 2013. — Vol. 5. — 11. — p. 2704-2720.
31. Malinin O.V. Insufficient Efficacy and Safety of Intravenous Ribavirin in Treatment of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus / O.V. Malinin, A.E. Platonov // *Infect Dis (Lond)*. — 2017. — Vol. 49. — 7. — p. 514-520.
32. Arikawa J. Characterization of Hantaan Virus Envelope Glycoprotein Antigenic Determinants Defined by Monoclonal Antibodies / J. Arikawa, A.L. Schmaljohn, J.M. Dalrymple [et al.] // *J Gen Virol*. — 1989. — Vol. 70. — Pt 3. — p. 615-624.
33. Garrido J.L. Two Recombinant Human Monoclonal Antibodies that Protect against Lethal Andes Hantavirus Infection in Vivo / J.L. Garrido, J. Prescott, M. Calvo [et al.] // *Sci Transl Med*. — 2018. — Vol. 10. — 468. — p. 168-185.
34. Jung J. Protective Effectiveness of Inactivated Hantavirus Vaccine against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / J. Jung, S.J. Ko, H.S. Oh [et al.] // *J Infect Dis*. — 2018. — Vol. 217. — 9. — p. 1417-1420.
35. Ткаченко Е.А. Разработка вакцины против геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, Т.К. Дзагурова, П.А. Набатников [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2012. — Т. 2. — 1-2. — с. 202-202.
36. Zheng Y. Persistence of Immune Responses to Vaccine against Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Healthy Adults aged 16-60 Years: Results from an Open-label 2-year Follow-up Study / Y. Zheng, B.Y. Zhou, J. Wei [et al.] // *Infect Dis (Lond)*. — 2018. — Vol. 50. — 1. — p. 21-26.
37. Hammerbeck C.D. Hantavirus / C.D. Hammerbeck, V. Wahl-Jensen, J.W. Hooper [et al.] // *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*. — London: Academic Press/Elsevier, 2009. — p. 379-412.
38. Jiang D.B. Hantavirus Gc Induces Long-term Immune Protection via LAMP-targeting DNA Vaccine Strategy / D.B. Jiang, J.P. Zhang, L.F. Cheng [et al.] // *Antiviral Res*. — 2018. — Vol. 150. — p. 174-182.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Kaufman Je.A. Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom (GLPS) [Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (HFRS)] / Je.A. Kaufman, A.N. Kychanova // *Studentcheskij nauchnyj forum 2022 [Student Scientific Forum 2022]*. — 2021. — 8 — p. 59-63. [in Russian]
2. Nehaev S.G. Aktual'nye aspekty gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom (obzor literatury) [Actual Aspects of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome (literature review)] / S.G. Nehaev, L.V. Mel'nik // *Vestnik novyh medicinskih tehnologij [Bulletin of New Medical Technologies]*. — 2018. — 1. [in Russian]
3. Supotnickij M.V. Virusnye gemorragicheskie lihoradki [Viral Hemorrhagic Fevers] / M.V. Supotnickij // *Biologicheskaja vojna. Vvedenie v jepidemiologiju iskusstvennyh jepidemicheskikh processov i biologicheskikh porazhenij [Biological War. Introduction to the Epidemiology of Artificial Epidemic Processes and Biological Lesions]*. — M.: Kafedra: Russkaja panorama. — 2013. — p. 887-927. [in Russian]
4. Bronze M.S. Viral Agents as Biological Weapons and Agents of Bioterrorism / M.S. Bronze, M.M. Huycke, L.J. Machado [et al.] // *Am J Med Sci*. — 2002. — Vol. 323. — 6. — p. 316-325.
5. Golden J.W. Animal Models for the Study of Rodent-borne Hemorrhagic Fever Viruses: Arenaviruses and Hantaviruses / J.W. Golden, C.D. Hammerbeck, E.M. Mucker [et al.] // *Biomed Res Int*. — 2015. — p. 793257.
6. Jiang H. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H. Du, L.M. Wang [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2016. — Vol. 6. — p. 1-14.
7. Nikol'skaja M.V. GLPS: jepidemiologicheskaja harakteristika i dinamika laboratornyh pokazatelej [HFRS: Epidemiological Characteristics and Dynamics of Laboratory Indicators] / M.V. Nikol'skaja, V.L. Mel'nikov, N.N. Mitrofanova [et al.] // *Innovacionnaja nauka [Innovative Science]: materials of the XII International Scientific and Practical Conference*. — M.: MCNO, 2018. — p. 19-25. [in Russian]
8. Tian H. The Ecological Dynamics of Hantavirus Diseases: From Environmental Variability to Disease Prevention Largely Based on Data from China / H. Tian, N.C. Stenseth // *PLoS Negl Trop Dis*. — 2019. — Vol. 13. — 2. — p. e0006901.
9. Meier K. Hantavirus Replication Cycle-An Updated Structural Virology Perspective / K. Meier, S.R. Thorkelsson, E.R.J. Quemin [et al.] // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13. — 8. — p. 1561-1576.
10. Parvate A. Diverse Morphology and Structural Features of Old and New World Hantaviruses / A. Parvate, E.P. Williams, M.K. Taylor [et al.] // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 9. — p. 862-872.
11. Muyangwa M. Hantaviral Proteins: Structure, Functions, and Role in Hantavirus Infection / M. Muyangwa, E.V. Martynova, S.F. Khaiboullina [et al.] // *Front Microbiol*. — 2015. — Vol. 6. — p. 1326-1335.
12. Guardado-Calvo P. Mechanistic Insight into Bunyavirus-induced Membrane Fusion from Structure-function Analyses of the Hantavirus Envelope Glycoprotein Gc / P. Guardado-Calvo, E.A. Bignon, E. Stettner [et al.] // *PLoS Pathog*. — 2016. — Vol. 12. — 10. — p. e1005813.
13. Guterres A. The Mystery of the Phylogeographic Structural Pattern in Rodent-borne Hantaviruses / A. Guterres, C.R. de Oliveira, J. Fernandes [et al.] // *Mol Phylogenet Evol*. 2019. — Vol. 136. — p. 35-43.
14. Ivanova A.V. Hantavirusnye bolezni: obzor jepidemiologicheskoy situacii i jepidemiologicheskikh riskov v regionah mira [Hantavirus Diseases: an Overview of the Epidemiological Situation and Epidemiological Risks in the Regions of the World] / A.V. Ivanova, N.V. Popov, I.G. Karnauhov [et al.] // *Problemy osobo opasnyh infekcij [Problems of Especially Dangerous Infections]*. — 2021. — 1. — p. 23-31. [in Russian]
15. Alehin E.K. Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom [Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome] / E.K. Alehin, F.H. Kamilov, D.H. Hunafina [et al.] // *Medicinskij vestnik Bashkortostana [Medical Herald of Bashkortostan]*. — 2013. — 5. — p. 24-31. [in Russian]
16. Holmes E.C. The Evolution and Emergence of Hantaviruses / E.C. Holmes, Y.Z. Zhang // *Curr Opin Virol*. — 2015. — Vol. 10. — p. 27-33.

17. Morozov V.G. Klinicheskie osobennosti gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom v Rossii [Clinical Features of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Russia] / V.G. Morozov, A.A. Ishmuhametov, T.K. Dzagurova [et al.] // *Infekcionnye bolezni* [Infectious Diseases]. — 2017. — 5. — p. 156-161. [in Russian]
18. Kalmykov A.A. Jepidemiologicheskij analiz prichin rosta zabolevaemosti gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom voennosluzhashchih v central'nom voennom okruge v 2011 godu [Epidemiological Analysis of the Causes of the Increase in the Incidence of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome of Military Personnel in the Central Military District in 2011] / A.A. Kalmykov, R.N. Aminev, A.G. Korneev [et al.] // *Medicinskij al'manah* [Medical Almanac]. — 2012. — 3. — p. 97. [in Russian]
19. Ahmerova S.G. Osobennosti zabolevaemosti razlichnyh grupp naselenija gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom v jendemichnom regione [Features of the Morbidity of Various Groups of the Population Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Endemic Region] / S.G. Ahmerova, D.A. Valishin, R.R. Galimov [et al.] // *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical Herald of Bashkortostan]. — 2017. — Vol. 12. — 5(71). — p. 6-9. [in Russian]
20. Pozdeeva O.S. Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom u detej [Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Children] / O.S. Pozdeeva, O.G. Mohova, M.N. Kankasova [et al.] // *Prakticheskaja medicina* [Practical Medicine]. — 2016. — 8(100). — p. 53-58. [in Russian]
21. Bajgil'dina A.A. Sovremennye predstavlenija o patogeneze gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Modern Ideas about the Pathogenesis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome] / A.A. Bajgil'dina // *Medicinskij vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. — 2014. — Vol. 9. — 1. — p. 98-109. [in Russian]
22. Klingstrom J. Innate and Adaptive Immune Responses against Human Puumala Virus Infection: Immunopathogenesis and Suggestions for Novel Treatment Strategies for Severe Hantavirus-associated Syndromes / J. Klingström, A. Smed-Sörensen, K.T. Maleki [et al.] // *J Intern Med*. — 2019. — Vol. 285. — 5. — p. 510-523.
23. Schonrich G. Dendritic Cells (DCs) as "Fire Accelerants" of Hantaviral Pathogenesis / G. Schonrich, M.J. Raftery // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 9. — p. 849-857.
24. Garanina E. Cytokine Storm Combined with Humoral Immune Response Defect in Fatal Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Case, Tatarstan, Russia / E. Garanina, E. Martynova, Y. Davidyuk [et al.] // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 7. — p. 601-620.
25. Zhang Y. Viruses run: The Evasion Mechanisms of the Antiviral Innate Immunity by Hantavirus / Y. Zhang, R. Ma, Y. Wang [et al.] // *Front Microbiol*. — 2021. — Vol. 12. — p. 759198.
26. Hentzien M. Bioclinical Test to Predict Nephropathia Epidemica Severity at Hospital Admission / M. Hentzien, S. Mestrallet, P. Halin [et al.] // *Emerg Infect Dis*. — 2018. — Vol. 24. — 6. — p. 1045-1054
27. Tietavainen J. The Clinical Presentation of Puumala Hantavirus Induced Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome is Related to Plasma Glucose Concentration / J. Tietavainen, S. Makela, H. Huhtala [et al.] // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13. — 6. — p. 1177-1187.
28. Avsic-Zupanc T. Hantavirus Infections / T. Avsic-Zupanc, A. Saksida, M. Korva // *Clin Microbiol Infect*. — 2019. — Vol. 21S. — p. e6-e16.
29. Brocato R.L. Progress on the Prevention and Treatment of Hantavirus Disease / R.L. Brocato, J.W. Hooper // *Viruses*. — 2019. — Vol. 11. — 7. — p. 610-623.
30. Ogg M. Ribavirin Protects Syrian Hamsters against Lethal Hantavirus Pulmonary Syndrome — after Intranasal Exposure to andes virus / M. Ogg, C.B. Jonsson, J.V. Camp [et al.] // *Viruses*. — 2013. — Vol. 5. — 11. — p. 2704-2720.
31. Malinin O.V. Insufficient Efficacy and Safety of Intravenous Ribavirin in Treatment of Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus / O.V. Malinin, A.E. Platonov // *Infect Dis (Lond)*. — 2017. — Vol. 49. — 7. — p. 514-520.
32. Arikawa J. Characterization of Hantaan Virus Envelope Glycoprotein Antigenic Determinants Defined by Monoclonal Antibodies / J. Arikawa, A.L. Schmaljohn, J.M. Dalrymple [et al.] // *J Gen Virol*. — 1989. — Vol. 70. — Pt 3. — p. 615-624.
33. Garrido J.L. Two Recombinant Human Monoclonal Antibodies that Protect against Lethal Andes Hantavirus Infection in Vivo / J.L. Garrido, J. Prescott, M. Calvo [et al.] // *Sci Transl Med*. — 2018. — Vol. 10. — 468. — p. 168-185.
34. Jung J. Protective Effectiveness of Inactivated Hantavirus Vaccine against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / J. Jung, S.J. Ko, H.S. Oh [et al.] // *J Infect Dis*. — 2018. — Vol. 217. — 9. — p. 1417-1420.
35. Tkachenko E.A. Razrabotka vakciny protiv gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom [Development of a Vaccine against Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome] / E.A. Tkachenko, T.K. Dzagurova, P.A. Nabatnikov [et al.] // *Infekcija i immunitet* [Infection and Immunity]. — 2012. — Vol. 2. — 1-2. — p. 202-202. [in Russian]
36. Zheng Y. Persistence of Immune Responses to Vaccine against Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome in Healthy Adults aged 16-60 Years: Results from an Open-label 2-year Follow-up Study / Y. Zheng, B.Y. Zhou, J. Wei [et al.] // *Infect Dis (Lond)*. — 2018. — Vol. 50. — 1. — p. 21-26.
37. Hammerbeck C.D. Hantavirus / C.D. Hammerbeck, V. Wahl-Jensen, J.W. Hooper [et al.] // *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*. — London: Academic Press/Elsevier, 2009. — p. 379-412.
38. Jiang D.B. Hantavirus Gc Induces Long-term Immune Protection via LAMP-targeting DNA Vaccine Strategy / D.B. Jiang, J.P. Zhang, L.F. Cheng [et al.] // *Antiviral Res*. — 2018. — Vol. 150. — p. 174-182.