

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ШТАММОВ ОРТОХАНТАВИРУСА *AMUR* НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ *IN VIVO*

А. Б. Потт, Г. Г. Компанец

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии имени Г. П. Сомова»

Поступила в редакцию 14.09.2017 г.

Аннотация. Ортохантавирусы, РНК-содержащие вирусы, широко распространены во многих регионах мира благодаря основным носителям – мелким мышевидным грызунам и являются возбудителями таких природно-очаговых инфекций человека, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусный сердечно-легочный синдром (ХСЛС). В Приморском крае установлена циркуляция двух патогенных для человека геновариантов ортохантавируса Hantaan (Far East и Amur), вызывающих тяжелые формы инфекции, с показателем летальности в отдельные годы до 16%.

В данной работе представлен сравнительный анализ биологических свойств штаммов ортохантавируса Amur, выделенных от природных носителей в разных географических районах юга Дальнего Востока России, на модели лабораторных животных. Сравнивали вирулентность ортохантавирусов для двух видов лабораторных животных (крыс и мышей), а также способность вызывать выработку противовирусных антител. Экспериментальную инфекцию моделировали на животных разного возраста и при разных путях введения вируса. Результаты исследования показали разный диапазон вирулентности штаммов ортохантавируса Amur для новорожденных белых мышей в возрасте 24-36 часов, от высокой вирулентности (штамм 25776-2004), приводящей к показателю летальности 77.5% зараженных животных, до низкой вирулентности (штамм 25786-2004, показатель летальности 15.0%). Кроме того, штамм 27191-2004 был авирулентным для данного вида новорожденных животных. При увеличении возраста модельных животных показатели летальности соответственно уменьшались. У сосунков белых крыс только отдельные штаммы ортохантавируса Amur вызывали клиническую, но не летальную инфекцию, а остальные штаммы были авирулентными. Все исследованные штаммы ортохантавируса Amur были иммунногенными, вызывая процесс антителообразования при разных исходах инфекции, при этом, титр специфических антител был ниже у животных с летальной инфекцией. Полученные результаты показали значительную неоднородность биологических свойств группы исследованных штаммов ортохантавируса Amur, отражая фенотипическую гетерогенность изолятов, выделенных от восточноазиатской мыши, по всей видимости, обусловленную их генетическим разнообразием, а также необходимость в разработке более приемлемой биологической модели.

Ключевые слова: ортохантавирус, Amur, биологические свойства, вирулентность.

Ортохантавирусы (род *Orthohantavirus* в семействе *Hantaviridae*, порядок *Bunyavirales*, ранее род *Hantavirus*, семейство *Bunyaviridae*) [1] это РНК-содержащие вирусы, широко распространенные во многих регионах мира, благодаря природным хозяевам – грызунам и насекомоядным, у которых вызывают бессимптомную хроническую инфекцию с выделением вируса в окружающую среду. В отличие от других буньявирусов ортохантавирусы не передаются человеку членистоногими, основной путь заражения человека - вдыхание аэрозолей, инфицированных выделениями гры-

зунов-хозяев [2, 3]. В Евразии ортохантавирусы являются возбудителями такого заболевания людей, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), ежегодно регистрируется до 110 000 случаев ГЛПС различной степени тяжести. К настоящему времени, в мире генетически охарактеризовано более 80 типов ортохантавирусов, роль некоторых из них в патологии человека до конца не установлена. [3, 4] В Приморском крае установлена циркуляция, по меньшей мере, двух патогенных для человека ортохантавирусов: вируса Hantaan, генетические варианты Far East и Amur (природные носители – полевая мышь *Аро-*

demus agrarius и восточноазиатская мышь *A. peninsulae*, соответственно) и вируса Seoul, генетический вариант Vladivostok (резервуар - серая крыса *Rattus norvegicus*) [5, 6].

Цель настоящей работы – сравнить вирулентность штаммов генетического варианта Amur, выделенных в разные годы на территории Приморского края, для лабораторных животных разных видов.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В эксперименте использовали вирусосодержащий супернатант, полученный при инфицировании линии клеток Vero E-6 штаммами ортохантавируса Amur из рабочей коллекции лаборатории экспериментальной вирусологии НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова (таблица 1).

Титр вируса определяли согласно методике Lee P.W. et al. [7], в нашем эксперименте он составлял не менее 4.0 lg ФОЕ/1.0 мл.

В эксперименте проводили заражение сосунков белых лабораторных мышей в возрасте 24–48 часов, и белых лабораторных крыс в возрасте 24 часа, 3 дня и 14 дней. Животных (1 самка и новорожденное потомство в отдельной клетке) содержали в стандартных условиях вивария: в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой, стандартный рацион и питьевой режим предоставлен в соответствии с нормами, утвержденными приказом Министерства здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 и приказом Минздрава СССР от 10.10.83 № 1179 (пункт 4.1). Все эксперименты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. Уход за инфицированными животными и работу с ними, осуществляли в условиях вивария с уровнем безопасности Р-3 (BSL-3).

Вирулентность выбранных штаммов ортохантавируса изучали, заражая однократно интрацеребрально (сосунков мышей и крыс в возрасте 24 часа) и внутрибрюшинно (крыс в возрасте 3 дня и 14 дней). Доза вируса составила 2 lg ФОЕ/0.01 мл для мышей, для сосунков крыс дозу вируса увеличивали в три раза. Для белых крыс при внутрибрюшинном пути введения вируса доза составила 2.3 lg ФОЕ/0.04 мл. Группы животных, зараженных разными штаммами ортохантавируса, содержали в отдельных помещениях, для исключения возможности перекрестной аэрогенной контаминации.

Начиная с 13-14 дня после заражения (р.і.) дважды в день наблюдали за общим состоянием

животных, отмечая признаки инфекции, и при выраженных клинических симптомах, свидетельствующих о терминальной фазе инфекции, проводили вскрытие под общим наркозом эфиром. Для исследования на наличие специфических антител отбирали образцы крови. При отсутствии симптомов заболевания животных обескровливали под общим наркозом на 35–40 день после заражения и также отбирали образцы для исследований

Для выявления титра антител в сыворотках крови экспериментально инфицированных животных использовали НМФА, постановка которого осуществлялась согласно методическим рекомендациям с помощью тест-системы «Диагностикум геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) культуральный поливалентный» (ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов имени М.П. Чумакова», РАН).

Для статистической оценки полученных в ходе работы данных использовалась программа BioStat.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ вирулентности штаммов, выделенных от *A. peninsulae*, показал следующие результаты: все штаммы кроме 27191-2004, были вирулентными для новорожденных белых мышей в возрасте 24 часа, вызывая типичные клинические признаки ортохантавирусной инфекции у животных (вялость, потягивание конечностей и т.д.), начиная, в среднем с 15 дня от инфицирования (р.і) (таблица 2).

Однако выявлены существенные различия исследованных штаммов по степени вирулентности. Наиболее вирулентным оказался штамм 25776-2004, показатель летальности при заражении которым составил 77.5%, что статистически достоверно выше ($t=1.991$, $p<0.05$), чем для низковирулентных штаммов 19788-2000, 25786-2004 ($t=1.998$, $p<0.05$), 25795-2004 ($t=2$, $p<0.05$), при введении которых показатели летальности составили 43.3 %, 15% и 38%, соответственно, а разница с показателями летальности других штаммов (со средней вирулентностью) была статистически не достоверна. Однако при увеличении возраста инфицируемых животных до 48 часов вирулентность штамма 19788-2000 уменьшилась, животные не болели. Средняя продолжительность жизни инфицированных животных с клиническими симптомами составила 20 дней.

Вирулентность исследованных штаммов для новорожденных белых крыс в возрасте от 24 часов была значительно ниже: при заражении штам-

Таблица 1

Сведения о штаммах ортохантавирусов использованных в исследовании

№	Источник выделения штамма	Номер штамма в коллекции НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г. П. Сомова	Географическое происхождение	Дата выделения
1.	<i>Apodemus peninsulae</i>	17476-1994	Приморский край, Спасский р-он	Сентябрь 1994
2.	<i>Apodemus peninsulae</i>	19788-2000	Приморский край, Надеждинский р-н	Март 2000
3.	<i>Apodemus peninsulae</i>	25776-2004	Приморский край, Надеждинский р-н	Декабрь 2004
4.	<i>Apodemus peninsulae</i>	25786-2004	Приморский край, Надеждинский р-н	Декабрь 2004
5.	<i>Apodemus peninsulae</i>	27191-2004	Приморский край, Надеждинский р-н	Декабрь 2004
6.	<i>Apodemus peninsulae</i>	25795-2004	Приморский край, Надеждинский р-н	Декабрь 2004

мами 19788-2000, 25795-2004 и 25786-2004 клинических признаков заболевания не выявлено, все животные были здоровы до 35-40 дня, показатель летальности составил 0%. Тогда как у сосунков крыс, инфицированных штаммом 25776-2004, начиная с 19 дня р.и., отмечали признаки и симптомы, характерные для экспериментальной ортохантавирусной инфекции, однако состояние животных далее не ухудшилось в течение периода наблюдения до 40 дня.

Все штаммы, кроме 17476-1994, вызывали образование специфических антител: диапазон титра антител в НМФА в сыворотках погибших мышей сосунков составил 1:8-1:32 для 19788-2000 и 1:160 для 25795-2004, диапазон антител в сыворотках выживших животных, вскрытых на 35-40 день, составил 1:32-1:512 для 19788-2000, 1:16-1:128 для 25786-2004, 1:4-1:128 для 27191-2004. В сыворотках крыс, зараженных штаммом 25776-2004, у которых наблюдалась клиника заболевания без гибели животных, диапазон титра антител составил от 1:128 до 1:1024, у крыс без симптоматики титры антител были в диапазоне от 1:16 до 1:64.

При инфицировании штаммом 27191-2004 у новорожденных белых лабораторных мышей и крыс в возрасте 12-24 часа симптомов заболевания не выявлено и показатель летальности составил 0%, в то же время титр специфических антител в пуле сывороток животных составил 1:128.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным Роспотребнадзора за последние 10 лет, в Российской Федерации ежегодно регистрируется, в среднем, около 8000 случаев ГЛПС, из них 98.5% на европейской территории страны [8]. В дальневосточном регионе заболеваемость связана с ортохантавирусами Hantaan и Seoul, которые также циркулируют и в соседних странах (Китае и Южной Корее). [9, 10] Заболевание, обусловленное вирусом Hantaan, характеризуется наличием тяжелых форм, нередко заканчивающихся летально, причем в Приморском крае в отдельные годы показатель летальности при ГЛПС, вызванной этим вирусом, составлял до 16% [11]. На территории Дальнего Востока вирус Amur был идентифицирован в 1999 году по результатам молекулярно-генетического анализа образцов крови

Таблица 2

Вирулентность штаммов геноварианта Amur для лабораторных животных

Название штамма	Вид и возраст животного	Средний показатель летальности (%)	Начало заболевания (р.и.)	Средний день гибели животных (р.и.)
19788-2000	Белые мыши, 24 часа	43.3%±6.4	18	23
17476-1994		57.1%±18.7	14	14
25786-2004		15.0%± 3.99	21	25
25776-2004		77.5%±4.96	19	20
27191-2004		-	-	-
25795-2004		38%±10.6	14	17
19788-2000	Белые крысы, 24 часа	-	-	35*
25786-2004		-	-	27*
25776-2004		Клиника без гибели	19	32*
27191-2004		0	-	42*
19788-2000		Белые крысы, 3-14 дней	-	-

больных ГЛПС как самостоятельный генотип ортохантавируса. [6] В 2004 году Lokugamage и соавт. было проведено исследование генетических, антигенных и биологических характеристик двух штаммов H5 и B78, выделенных в Китае от больного ГЛПС и *Apodemus peninsulae*, соответственно, и результаты исследования показали значимое отличие от штаммов вируса Hantaan, соответствующее критериям отдельного типа вируса. [12] Однако, в 2016 году решением Международного комитета по таксономии вирусов (МКТВ) произошло изменение таксономии ортохантавирусов, и вирус Amur расценен как один из представителей вида (геновариант) ортохантавируса Hantaan [1].

Результаты, полученные в нашем исследовании, отличаются от данных Lokugamage и соавт., которые показали более высокую вирулентность штаммов геноварианта Amur для новорожденных белых мышей, в сравнении с вирусом Hantaan, так как в наших экспериментах средний показатель летальности для исследованных штаммов составил 38.8% для сосунков белых мышей, а для штамма 76-118 вируса Hantaan – 100%. [13] Кроме того, штаммы вируса Hantaan, выделенные от восточноазиатской мыши (Amur), как и штаммы вируса Hantaan, выделенные от полевой мыши (Far East) в предыдущем исследовании, были авирулентными в отношении сосунков крыс, за исключением штамма 25776-2004, вызывающего нелетальную симптоматическую инфекцию, что делает его сходным со штаммами геноварианта Far East. [14]

В нашей работе мы проанализировали различия вирулентности штаммов геноварианта Amur, выделенных от природного хозяина, отловленного в разные годы на нескольких очаговых территориях Приморского края – в Надеждинском и Спасском районах. Полученные результаты свидетельствуют о неоднородности группы исследованных штаммов, что согласуется с данными о генетическом разнообразии изолятов, выделенных от восточноазиатской мыши [15]. Так на территории Дальнего Востока и в ареале данного грызуна на территориях Китая и Кореи выделяют, по меньшей мере, четыре географических геноварианта Amur, при этом в кладе «Приморье» изоляты из Спасского района на филогенетическом древе располагались отдельно от ветви изолятов из Надеждинского района. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимых различиях вирулентности штаммов серотипа Amur ортохантавируса Hantaan для лабораторных животных разных видов, по всей видимости, обусловленных генетическими различиями.

Следует отметить, что исследования по изучению вирулентности на разных лабораторных животных и моделированию ортохантавирусной инфекции были начаты с момента обнаружения данного вируса [16, 17]. Моделирование хантавирусного легочного синдрома (ХЛС) при инфекции вирусом Andes и Rio-Mamores у сирийских хомяков (*Mesocricetus auratus*) показало некоторое сходство симптомов экспериментальной инфекции и заболевания человека (отек легких, плевральный выпот и т.д.) [18,19]. Симптомы острого респираторного дистресс-синдрома, напоминающие ХЛС у людей, получены при заражении макак-резус (*Macaca mulatta*) вирусом Sin-Nombre. При заражении ортохантавирусом Puumala макак (*Cynomolgus macaques*) отмечено, что такие характеристики, как распределение антигена по органам животного и патологические изменения в почках, выявленные у экспериментально зараженных животных, были аналогичны наблюдениям у больных ГЛПС, вызванной вирусом Puumala. [17]. Однако, до настоящего времени не создано универсальной живой модели, пригодной для исследования биологических свойств ортохантавирусов и имитации клинического заболевания у человека [20]

Вполне возможно, что используемая в данных исследованиях экспериментальная модель менее чувствительна к ортохантавирусам серотипа Amur, а полученные результаты не так репрезентативны, как при моделировании ортохантавирусной инфекции на природных хозяевах, однако такие эксперименты сопряжены с существенными трудностями содержания изолированной колонии диких грызунов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adams M.J., Lefkowitz E.J. // Archives of Virology. 2017. Vol. 162, N 8, pp 2505–2538.
2. Kruger D.H., Figueiredo L., Song J-W., Klempa B. // Journal of Clinical Virology. 2015. Vol. 64, pp.128-136.
3. McCaughey C., Hart C.A. // Journal of Medical Microbiology. 2000. Vol.49, N 7, pp. 587-99.
4. Manigold T., Vial P. // Swiss Med. Wkly. 2014. 144, w. 13937
5. Слонова Р.А., Яшина Л.Н., Компанец Г.Г., Мишин В. А. // Вопросы вирусологии. 2003. № 3. С. 10-14.
6. Yashina L.N., Patrushev N.A., Ivanov L.I., Slonova R.A., Mishin V.P., Kompanets G.G., Zdanovskaya N.I., Kuzina I.I., Safronov P.F., Chizhikov V.E., Schmaljohn C., Netesov S.V. // Archives of Virology. 2000. № 70 (1-2), pp. 31-44.

7. Lee P., Gibbs C., Gajdusek D., et al. // *J. of Clin. Microbiol.* 1985. Vol. 22, N 6, pp. 940-944.
8. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., Коротина Н.А., Окулова Н.М., Мутных Е.С., Иванов А.П., Ишмухаметов А.А., Юничева Ю.В., Пиликова О.М., Морозов В.Г., Транквилевский Д.В., Городин В.Н., Бахтина В.А., Соцкова С.Е. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016. № 3. С. 23–34.
9. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г., Максема И.Г., Иунихина О.В., Девятилова С.В. // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2008. № 13 (13). С. 138-142.
10. Zhang Y., Liu B.-H., Lin F., Zhang Y.-G., Si B.-I., Kang X.-P., Hu Y., Li J., Wu X.-Y., Li Y.-C., Zhu Q.-Y., Yang Y.-H. // *Archives of Virology.* 2013. Vol.158(10), pp. 2185-2188
11. Афанасьева В.И., Иванис В.А., Максема И.Г., Компанец Г.Г., Слонова Р.А. // *Дезинфекционное дело.* 2011. № 2. С. 22-25.
12. Lokugamage K, Kariwa H, Lokugamage N, Miyamoto H, Iwasa M, Hagiya T, Araki K, Tachi A, Mizutani T, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I. // *Virus Research.* 2004. Vol.101, №2, pp.127-134.
13. Компанец Г. Г. // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2008. №2. С. 61-64.
14. Кумакшева Е.В., Потт А.Б., Компанец Г.Г. // *Молодой ученый.* 2015. № 19 (99). С. 249-252.
15. Яшина Л.Н. Автореф дис. докт. биол. наук. Кольцово, 2012, 48 с.
16. Yoo Y.C., Yoshimatsu K., Yoshida R., Tamura M., Azuma I., Arikawa J. // *Microbiology and Immunology.* 1993. Vol. 37(7), pp. 557-562.
17. Groen J., Gerding M., Koeman J.P., Roholl P.J., van Amerongen G., Jordans H.G., Niesters H.G., Osterhaus A.D. // *The Journal of infectious diseases.* 1995. Vol. 172(1), pp. 38-44.
18. Hooper JW, Larsen T, Custer DM, Schmaljohn CS. // *Virology.* 2001. 289(1). pp. 6-14.
19. Milazzo M. L., Eyzaguirre E. J., Fulhorst C. F. // *Virus Research.* 2014. Vol. 191, pp. 39-44.
20. Sachin L. Badole, Pragma D. Yadav, Dilip R. Patil & Devendra T. Mourya // *Journal of vector borne diseases.* 2015. №52, pp. 1-10.
- ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. П. Сомова»*
Потт А. Б., младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, аспирант
E-mail: pott_a.b@mail.ru
- Компанец Г. Г., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии*
E-mail: galkom@inbox.ru
- Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology*
Pott A. B., Junior Scientific Researcher Laboratory of Experimental Virology, post-graduate student
E-mail: pott_a.b@mail.ru
- Kompanets G. G., MD, Leading Researcher Laboratory of Experimental Virology*
E-mail: galkom@inbox.ru

COMPARATIVE EVALUATION OF AMUR ORTHOHANTAVIRUS STRAINS BIOLOGICAL PROPERTIES ON VARIOUS IN VIVO MODELS

A.B. Pott, G. G. Kompanets

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Abstract. Orthohantaviruses, RNA-containing viruses, are widely distributed in many regions of the world due to their main carriers - small mouse-like rodents and are the causative agents of such human infections as hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and hantavirus cardiopulmonary syndrome (HPS). In the territory of Primorsky Krai circulation of two pathogenic orthohantavirus Hantaan genovariants (Far East and Amur) has been established with severe forms of infection and mortality rate up to 16%. This paper presents a comparative analysis of the biological properties of orthohantavirus Amur strains isolated from natural hosts in different geographic areas of the south of the Far East Russian, on the models of laboratory animals. We compared the virulence of orthohantaviruses for two types of laboratory animals (rats and mice), as well as the ability of viruses to induce the production of antiviral antibodies. Experimental infection was modeled on animals of different ages and by different routes of administration of the virus. The results of the study demonstrated a different range of virulence of Amur orthohantavirus for newborn white mice aged 24-36 hours, from high virulence (strain 25776-2004), resulting in a mortality rate of 77.5%

of infected animals, to low virulence (strain 25786-2004, mortality rate 15.0%). In addition, strain 27191-2004 was avirulent for this species of newborn animals. With an increase in the age of model animals, the mortality rates decreased accordingly. In newborn white rats, only few strains of Amur orthohantavirus caused a clinical symptom, but not a lethal infection, and the other strains were virulent. All the studied strains of Amur orthohantavirus were immunogenic, causing the antibody-formation process at different infection outcomes, while the titer of specific antibodies was lower in animals with a lethal infection. The results showed a significant heterogeneity of the biological properties in the group of studied Amur orthohantavirus strains, reflecting the phenotypic heterogeneity of strains isolated from a forest mouse, apparently due to their genetic diversity, as well as the need to develop a more acceptable biological model.

Keywords: orthohantavirus, Amur, biological properties, virulence

REFERENCES

1. Adams M.J., Lefkowitz E.J., Archives of Virology., 2017., Vol. 162, N 8, pp 2505–2538.
2. Kruger D.H., Figueiredo L., Song J-W., Klempa B., Journal of Clinical Virology., 2015, Vol. 64, pp.128-136. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.08.033 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25453325>
3. McCaughey C., Hart C.A., Journal of Medical Microbiology., 2000, Vol.49, N 7, pp. 587-99. DOI: 10.1099/0022-1317-49-7-587 Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10882083&dopt=Abstract
4. Manigold T., Vial P., Swiss Med. Wkly., 2014, 144, w. 13937. DOI: 10.4414/smw.2014.13937 Available at: <https://smw.ch/article/doi/smw.2014.13937>
5. Slonova R.A., Yashina L.N., Kompanec G.G., Mishin V.A., Voprosy virusologii, 2003, № 3, С. 10-14.
6. Yashina L.N., Patrushev N.A., Ivanov L.I., Slonova R.A., Mishin V.P., Kompanets G.G., Zdanovskaya N.I., Kuzina I.I., Safronov P.F., Chizhikov V.E., Schmaljohn C., Netesov S.V., Archives of Virology., 2000, № 70 (1-2), pp. 31-44.
7. Lee P., Gibbs C., Gajdusek D., et al., J. of Clin. Microbiol., 1985, Vol. 22, N 6, pp. 940-944. DOI: 0095-1137/85/120940-05\$02.00/0 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC271855/>
8. Tkachenko E.A., Dzagurova T.K., Bernshejtn A.D., Korotina N.A., Okulova N.M., Mutnyh E.S., Ivanov A.P., Ishmuhametov A.A., YUnicheva YU.V., Pilikova O.M., Morozov V.G., Trankvilevskij D.V., Gorodin V.N., Bahtina V.A., Sockova S.E., Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika, 2016, № 3, S. 23–34.
9. Slonova R.A., Kushnareva T.V., Kompanec G.G., Maksema I.G., Iunihina O.V., Devyatilova S.V., Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii, 2008, № 13 (13), S. 138-142.
10. Zhang Y., Liu B-H., Lin F., Zhang Y-G., Si B-I., Kang X-P., Hu Y., Li J., Wu X-Y., Li Y-C., Zhu Q-Y., Yang Y-H., Archives of Virology., 2013, Vol.158(10), pp. 2185-2188.
11. Afanas'eva V.I., Ivanis V.A., Maksema I.G., Kompanec G.G., Slonova R.A., Dezinfeccionnoe delo, 2011, № 2, S. 22-25.
12. Lokugamage K, Kariwa H, Lokugamage N, Miyamoto H, Iwasa M, Hagiya T, Araki K, Tachi A, Mizutani T, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I., Virus Research., 2004, Vol.101, №2, pp.127-134. DOI: 10.1016/j.virusres.2003.12.031 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170204000036?via%3Dihub>
13. Kompanec G. G., Tihookeanskij medicinskij zhurnal, 2008, №2, pp. 61-64.
14. Kumaksheva E.V., Pott A.B., Kompanec G.G., Molodoj uchenyj, 2015, № 19 (99), S. 249-252.
15. Yashina L.N. Avtoref dis. dokt. biol. nauk. Kol'covo, 2012, 48 s.
16. Yoo Y.C., Yoshimatsu K., Yoshida R., Tamura M., Azuma I., Arikawa J., Microbiology and Immunology., 1993, Vol. 37(7), pp. 557-562. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1993.tb01677.x> Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7901740>
17. Groen J., Gerding M., Koeman J.P., Roholl P.J., van Amerongen G., Jordans H.G., Niesters H.G., Osterhaus A.D., The Journal of infectious diseases., 1995, Vol. 172(1), pp. 38-44. DOI: 10.1093/infdis/172.1.38 Available at: https://www.researchgate.net/publication/15401151_A_Macaque_Model_for_Hantavirus_Infection
18. Hooper JW, Larsen T, Custer DM, Schmaljohn CS., Virology., 2001, 289(1), pp. 6-14. DOI: 10.1006/viro.2001.1133 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601912>
19. Milazzo M. L., Eyzaguirre E. J., Fulhorst C. F., Virus Research., 2014, Vol. 191, pp. 39-44. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.07.006 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251737/>
20. Sachin L. Badole, Pragma D. Yadav, Dilip R. Patil & Devendra T. Mourya, Journal of vector borne diseases., 2015, №52, pp. 1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25815861>