

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092.11-616.-002.1

Галимова С.Ш.<sup>2</sup>, Литвицкий П.Ф.<sup>1</sup>, Галимова Э.Ф.<sup>2</sup>, Мочалов К.С.<sup>2</sup>, Галимов Ш.Н.<sup>2</sup>

## Молекулярные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),

119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

450008, Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3

**Цель обзора** – анализ современных данных о механизмах развития геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Дана характеристика зоонозной инфекции, структуры и уровней заболеваемости в различных регионах мира. Инициальным патогенетическим звеном этой формы патологии, после инфицирования хантавирусом, является репликация вируса в эпителии верхних дыхательных путей с их повреждением и последующей активацией альвеолярных макрофагов и дендритных клеток. Дисфункция эндотелиальных клеток приводит к нарушению целостности стенок микрососудов, активации факторов системы иммунобиологического надзора за постоянным и индивидуальным антигенным составом организма и сопровождается расстройством состояния системы гемостаза. Это инициирует агрегацию тромбоцитов с активацией процесса тромбообразования и развитием осложнений в виде ДВС-синдрома и острой почечной недостаточности. Обсуждаются факты тесного взаимодействия в этом процессе различных классов цитокинов с тромбоцитами. Активация цитокинов наблюдается уже на ранних этапах заболевания. Об этом свидетельствует повышение в крови уровней интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), интерлейкинов: IL-6, IL-21 и IL-10, что коррелирует с тяжестью состояния пациента. Экстремальные уровни IL-6, IL-10 и IFN- $\gamma$  сочетаются с развитием геморрагической лихорадки с высокой летальностью. Анализируются фактические данные о роли и месте в патогенезе ГЛПС микроРНК, обсуждаются перспективы их использования в качестве потенциальных биомаркеров прогноза развития заболевания и эффективности терапии ГЛПС. Расшифровка закономерностей динамики содержания в крови пациентов с ГЛПС различных регуляторных молекул будет способствовать пониманию механизмов развития заболевания, а также разработке принципов и методов лечения и профилактики этой тяжелой формы патологии человека.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом; хантавирус; патогенез; цитокины; микроРНК

**Для цитирования:** Галимова С.Ш., Литвицкий П.Ф., Галимова Э.Ф., Мочалов К.С., Галимов Ш.Н. Молекулярные аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(2): 106-111.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.106-111

**Участие авторов:** концепция и дизайн работы – Литвицкий П.Ф.; сбор данных – Галимова С.Ш.; анализ и интерпретация данных – Мочалов К.С.; написание статьи – Галимова С.Ш., Галимова Э.Ф.; редактирование статьи – Галимов Ш.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для корреспонденции:** Галимова Эльмира Фанисовна, e-mail: efgalimova@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.04.2023

Принята к печати 18.05.2023

Опубликована 27.06.2023

Galimova S.Sh.<sup>2</sup>, Litvitskiy P.F.<sup>1</sup>, Galimova E.F.<sup>2</sup>, Mochalov K.S.<sup>2</sup>, Galimov Sh.N.<sup>2</sup>

### Molecular aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University,

Lenina St. 3, Ufa, 450008, Russian Federation

This review focuses on the mechanisms of development of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). A brief description of this zoonotic infection, the structure and values of its incidence are provided for various regions of the world. Following the infection with hantavirus, the disease starts from the virus replication in cells of the upper respiratory tract, their damage, and sub-

sequent activation of alveolar macrophages and dendritic cells. Dysfunction of endothelial cells results in disturbed integrity of microvascular walls, activation of the immunobiological surveillance over the constant and individual antigenic composition of the body, and hemostatic disorders. This initiates platelet aggregation with the activation of thrombus formation and the development of complications in the form of disseminated intravascular coagulation (DIC) and acute renal failure. Cytokines, chemokines, and platelets have been demonstrated to closely interact in this process. Cytokine activation is noted already in early stages of the disease in association with increased levels of interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$ , transforming growth factor  $\beta$ , and interleukins IL-6, IL-21 and IL-10, which correlates with severity of the patient's condition. Extremely high levels of IL-6, IL-10, and IFN- $\gamma$  contribute to the development of severe hemorrhagic fever with a high mortality rate. The review also provides information on the role and place of microRNAs in the pathogenesis of HFRS and the prospects for their use as potential biomarkers for predicting the disease development and the effectiveness of therapy. Studying the dynamics of changes in the content of various regulatory molecules in the blood of patients with HFRS will provide new data on mechanisms of the disease and help development of treatment and prevention of this severe pathology.

**Keywords:** hemorrhagic fever with renal syndrome; hantavirus; pathogenesis; cytokines; microRNA

**For citation:** Galimova S.Sh., Litvitsky P.F., Galimova E.F., Mochalov K.S., Galimov Sh.N. Molecular aspects of the pathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(2): 106-111. (in Russian)

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.02.106-111

**Author's contribution:** the concept and design of the work – Litvitsky P.F.; data collection – Galimova S.Sh.; analysis and interpretation of data – Mochalov K.S.; article writing – Galimova S.Sh., Galimova E.F.; article editing – Galimov Sh.N. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

**For correspondence:** Galimova Elmira Fanisovna, Doctor of medical sciences, associate professor; FSBEI HE «Bashkir State Medical University», 3 Lenina str., Ufa, 450008, Russian Federation, e-mail: efgalimova@mail.ru

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Information about the authors:**

Galimova S.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-7865-8326>

Litvitskiy P.F., <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Galimova E.F., <https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>

Mochalov K.S. <https://orcid.org/0000-0002-8010-3338>

Galimov Sh.N., <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>

Received 26.04.2023

Accepted 18.05.2023

Published 27.06.2023

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), вызываемая ортохантавирусами, занимает одно из ведущих мест среди природно-очаговых заболеваний человека. Ортохантавирусы – зоонозные патогены, относящиеся к роду Orthohantavirus семейства Hantaviridae [1, 2]. Некоторые представители рода Orthohantavirus являются патогенными для человека, например, вирус Хантаан (HNTV), Сеульский вирус (SEOV), вирусы Пуумала (PUUV) и Добрава-Белград (DOBV). В настоящее время идентифицировано около 38 видов ортохантавирусов [1]. Из них, по меньшей мере, 24 способны вызывать различные заболевания человека [3], в том числе острые формы патологии: геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) и сердечно-легочный синдром (HCPS) [4, 5]. Вирус Пуумала (PUUV) является основным представителем ортохантавирусов, вызывающим ГЛПС в Европе. В Китае ГЛПС вызывается в основном вирусом Хантаан (HNTV) и Сеульским вирусом (SEOV) [6]. При этом полосатая полевая мышь *Apodemus agrarius* рассма-

тривается в качестве основного хозяина-резервуара для ГЛПС. Число пациентов с диагнозом ГЛПС в Европе растет и составляет в настоящее время более 3000 случаев в год. Около 90% всех инфицированных ГЛПС, зарегистрированных в Российской Федерации, выявлены в Волго-Уральском и Дальневосточном регионах. Высокие показатели заболеваемости отмечаются в Республике Башкортостан – крупнейшем очаге ГЛПС в Приволжском Федеральном округе [7]. Летальность при ГЛПС колеблется в диапазоне 5-10% в зависимости от вызвавшего её возбудителя.

Хантавирусы представляют собой оболочечные РНК-вирусы овальной или сферической формы диаметром от 80 до 120 нм. Однопочечный РНК-содержащий геном разделен на 3 основных сегмента: малый [S: от 1696 до 2083 нуклеотидов (нт) в длину], средний (M: от 3613 до 3707 нт) и большой (L: от 6530 до 6550 нт). Белок нуклеокапсида (N) кодируется сегментом S; гликопротеины оболочки (G1 и G2) -- сегментом M; а белок РНК-зависимой полимеразы сегментом L [8].

Вирус довольно стабилен во внешней среде и остается вирулентным в течение 2 нед при комнатной температуре, а при более низких температурах и дольше.

Клиническая картина ГЛПС характеризуется наличием лихорадочного периода, поражением почек с развитием их острой недостаточности (ОПН), ДВС-синдрома, сочетающегося с кровотечениями и полиорганной недостаточностью [9, 10]. Тяжесть течения ГЛПС варьирует от субклинических форм до легкой, средней и тяжелой степени. Вирусы HTNV, DOBV и AMRV чаще вызывают тяжелое течение ГЛПС; SEOV, как правило – сравнительно легкое. В России чаще диагностируется ГЛПС, вызываемая PUUV, которая протекает, как правило, с острым поражением почек [11].

ГЛПС – циклическое заболевание, имеющее определенные симптомы в каждой его фазе. Повышение проницаемости стенок сосудов микроциркуляторного русла нередко приводит к развитию генерализованного интерстициального отека. Часто наблюдаются острое повреждение почек (ОПП), острый отек легких, полиорганная недостаточность различной степени тяжести, нередко – гемодинамический шок.

Ключевую роль в патогенезе ГЛПС играет прямое повреждающее действие вируса на эндотелиальные клетки, повышение проницаемости стенок микрососудов и нарушение их целостности [12]. Считается, что хантавирусная инфекция развивается в результате вдыхания воздуха, содержащего вирус, а также других форм контакта с ним. Входными воротами, местом репликации и размножения вируса, как правило, является эпителий дыхательных путей. Доказано наличие хантавируса в сыворотке крови пациентов уже в инкубационном периоде заболевания [13]. Выявлено, что высокая вирусная нагрузка в лихорадочный период ГЛПС коррелирует с тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом заболевания.

При проникновении в эндотелиоциты вирус взаимодействует с  $\beta$ -интегринами, которые вирусом и экспрессируются. В дальнейшем в зараженных эндотелиоцитах происходит репликация вируса. Интегрины представляют собой гетеродимерные рецепторы, состоящие из субъединиц  $\alpha$  и  $\beta$ . Они участвуют в поддержании целостности тканей, включая механизмы регуляции адгезии и пролиферации клеток.

Репликация вируса в эндотелиоцитах является пусковым звеном патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом, определяющим прогноз и тяжесть течения болезни. Дисфункция эндотелиальных клеток инициирует агрегацию тромбоцитов, гиперкоагуляцию белков крови и тромбообразование [14]. Активация  $\beta$ -интегринов приводит к формированию их

комплекса с VEGFR2 (рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста) в инфицированных клетках. Это играет существенную роль в дезорганизации цитоскелета [15] и последующем повышении проницаемости стенок микрососудов.

Одновременно комплекс  $\beta$ -интегринов с VEGF способствует миграции эндотелиоцитов и индукции ангиогенеза, а также замещению поврежденных клеток. Сывороточный и тканевые уровни VEGF при ГЛПС коррелируют с тяжестью и степенью поражения почек.

Снижение концентрации других сигнальных молекул: VE-кадгерина, клаудина-1, ZO-1, синдекана-1, проангиогенного ангиопоэтина-1 в эндотелии сосудистой стенки и в эпителии почечных канальцев у пациентов с ГЛПС свидетельствует о значительном повреждении монослоя эндотелиоцитов с последующими патогенными последствиями. Основным эффектом действия указанных выше молекул является регуляция межклеточных взаимодействий, контроль пролиферации клеток, их дифференцировки и поляризации [16, 17].

Существенным звеном патогенеза ГЛПС является высвобождение цитокинов и активация ответа системы иммунобиологического надзора за постоянным и индивидуальным антигенным составом организма на внедрение вирусов [18]. Репликация их в легочном эпителии вызывает активацию альвеолярных макрофагов и дендритных клеток. При высвобождении цитокинов с реализацией «цитокинового шторма» повышается проницаемость стенок микрососудов, что способствует адгезии к ним лейкоцитов и экстравазации последних [18]. Активация медиаторов воспаления отмечается уже на ранних этапах заболевания, что индуцирует лавинообразное высвобождение цитокинов с провоспалительным действием: IFN- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-6, IL-21 и IL-10. Интенсивность этого процесса коррелирует со степенью тяжести течения заболевания [19, 20]. Экстремальное повышение в крови уровней IL-6, IL-10 и IFN- $\gamma$  ассоциируется с развитием тяжелых форм геморрагической лихорадки с высоким показателем летальности.

Каждый цитокин, а также их совокупные эффекты, вносят существенный вклад в механизм развития воспаления. Так, синергизм IL-1 $\beta$ , IL-6 и ФНО- $\alpha$  при ГЛПС проявляется в их пирогенном эффекте, поскольку все 3 цитокина являются эндогенными пирогенами, а также индуцируют синтез белков ответа острой фазы на повреждение. Именно поэтому в крови пациентов с ГЛПС можно обнаружить повышенный уровень С-реактивного белка и ферритина [21]. Выявлено

также, что IL-1 $\beta$ , изменяя проницаемость стенок микрососудов, индуцирует экспрессию тканевого фактора (тромбопластина) и коагулопатии у пациентов при ГЛПС. IL-1 $\beta$ , являясь продуктом активированной инфламмосомы, способствует развитию иммунного ответа с участием Th1 и Th17 [22]. IL-1 $\beta$  поддерживает также праймирование Т-клеток и высвобождение IFN- $\gamma$ . Комбинация IL-1 $\beta$  и IFN- $\gamma$  способствует реализации иммуногенной реакции с привлечением Th1. Напротив, при взаимодействии IL-1 $\beta$  с IL-6 в иммунный ответ вовлекаются Th17. IL-6 непосредственно участвует в стимуляции пролиферации В-клеток и активации тромбоцитопоэза. В совокупности, повышенный уровень указанных выше цитокинов в сыворотке крови пациентов обеспечивает активацию иммуногенных реакций с участием лимфоцитов типа Th1, а также стимуляцию процесса образования тромбоцитов [23]. Лабораторные данные подтверждают эти данные: у пациентов с ГЛПС обнаружены циркулирующие CD8<sup>+</sup> лимфоциты, повышенный уровень в сыворотке крови антител к хантавирусу, а также признаки активации тромбоцитопоэза.

Доказано, что тромбоз и ДВС-синдром являются основными причинами смерти при ГЛПС [24, 25]. Тромбопластин (TF) инициирует внешний путь каскада свертывания белков системы гемостаза крови при взаимодействии с фактором свертывания VII. При этом происходит экспрессия тканевого фактора на поверхности клеточной мембраны. Долгое время считалось, что TF экспрессируется только внесосудистыми, субэндотелиальными клеточными элементами, такими как гладкомышечные клетки, макрофаги и фибробласты. Однако дальнейшие исследования показали, что тканевой фактор может экспрессироваться также эндотелиальными и циркулирующими форменными элементами крови, такими как моноциты и тромбоциты [26, 27]. Экспрессия тканевого фактора этими клетками в острой фазе инфекции может способствовать повышенному риску диссеминированного внутрисосудистого свертывания белков системы гемостаза.

Тромбоциты играют ключевую роль в инициации и прогрессировании тромбообразования. А-гранулы тромбоцитов экспрессируют рецепторы, способствуя их адгезии с другими клетками и высвобождая широкий спектр медиаторов. Эти вещества участвуют в регуляции таких процессов как хемотаксис, миграция клеток, их пролиферация и дифференцировка, ангио- и лимфангиогенез, репликация вируса в клетках эндотелия [28]. Обнаружено, что HTNV-инфицированные эндотелиальные клетки специфически вызывают адгезию меченных кальцеином тромбоцитов, в то время

как клетки, инфицированные непатогенным TULV, не способны рекрутировать тромбоциты на поверхность эндотелиальных клеток.

Экспрессируемые тромбоцитами рецепторы имеют решающее значение для адгезии пластинок к стенке сосуда, а также для их взаимодействия с лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Молекулы Р-селектина, гликопротеина (GP) Ib-IX-V, фактора Виллебранда (vWF) и GPIIb/IIIa критически важны для агрегации тромбоцитов при их взаимодействии с молекулами фибронектина, витронектина и фибриногена. Рецепторы коллагена необходимы для адгезии тромбоцитов к стенке сосуда. Они представлены в основном гликопротеином (GPVI), семейством иммуноглобулинов и  $\alpha/\beta$  интегрином. Тромбин -- ключевой компонент каскада свертывания белков системы гемостаза, является одним из самых мощных активаторов тромбоцитов. Этот процесс опосредуется рецепторами при участии протеазы (PARs). Реализация функций PARs происходит путем протеолитического расщепления тромбином и демаскирования специфического лиганда [29]. Взаимодействие между vWF и GPIIb $\alpha$  способствует замедлению циркуляции тромбоцитов и дает им возможность «просачиваться» через стенку сосуда, тем самым позволяя другим рецепторам тромбоцитов взаимодействовать с компонентами открытого внеклеточного матрикса и/или локально генерируемыми растворимыми агонистами, такими как, например, тромбин. Анионные фосфолипиды внешней мембраны тромбоцитов формируют прокоагулянтную поверхность, обеспечивая плазматическую мембрану критической способностью поддерживать выработку тромбина. Кроме того, воздействие фосфатидилсерина на внешнюю поверхность мембраны побуждает тромбоциты резко изменять свою форму, что сопровождается потерей большей части их цитоскелетной основы, набуханием и превращением в баллонные структуры. Это, в свою очередь, еще больше увеличивает площадь их прокоагулянтной поверхности. Таким образом, функция тромбоцитов при ГЛПС выходит далеко за рамки их вклада в первичный гемостаз.

Тромбоциты содержат большой набор прокоагулянтных факторов, а также представляют собой матрицу, необходимую для реализации каскада свертывания белков системы гемостаза. При ГЛПС наблюдается закономерно удлиненное протромбиновое время и наличие активированного тромбопластина [30]. Кроме того, установлено, что снижение уровней факторов свертывания крови II, V, VIII, IX и X и повышение уровня фибриногена в сыворотке крови отрицательно коррелируют с тромбоцитопенией [31].

Хемокины, как семейство цитокинов, принимающих участие в миграции лейкоцитов в очаг воспаления [32], непосредственно влияют на развитие ответа системы иммунобиологического надзора организма при ГЛПС. При этой форме патологии наиболее активны хемокины CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10 и CXCL12. Они принимают участие в рекрутировании лейкоцитов в регион воспаления, привлекая в него, в основном, мононуклеарные клетки. CXCL10 и CXCL12 активируют также Th1-лимфоциты, естественные киллеры (NK) и CD8+ лимфоциты. Считается, что хемокины при ГЛПС выполняют существенную защитную роль [33].

Одно из современных направлений исследования патогенеза ГЛПС связано с анализом динамики и роли экспрессии отдельных классов микроРНК на разных стадиях заболевания и при различной тяжести его течения [34, 35]. Показано, что миРНК-155 и миРНК-146а могут быть маркерами прогноза тяжести течения ГЛПС. Установлены также взаимосвязи полиморфных вариантов некоторых генов-мишеней (например, гена CCDC6, общего для семейства специфичных для ГЛПС микроРНК-146а, -218, -410, -503) со сниженным риском тяжелого течения болезни [36].

В целом, результаты анализа литературы о механизмах развития хантавирусной инфекции свидетельствуют о ведущей роли в нем повреждения эндотелиальных клеток сосудов, изменений в системе гемостаза и реализации эффектов цитокинов различных классов.

Сложные взаимодействия между вирусами, системой иммунобиологического надзора организма и эндотелиальными клетками во многом определяют выраженность функциональных расстройств и развитие осложнений ГЛПС в виде ОПН и/или ДВС-синдрома. Степень дисфункции системы иммунобиологического надзора также тесно коррелирует с тяжестью течения болезни. Изучение динамики содержания различных маркеров инициации и прогрессирования ГЛПС, включая микроРНК, способствует расшифровке механизмов развития заболевания, а также повышению эффективности его лечения и профилактики [30].

### Литература

(п.п. 1-10; 12; 13; 15-35 см. References)

11. Кирьянов Н.А., Мокрецов А.Г., Суханов С.А. Патоморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019; 1-1(79): 128-31.
14. Хлебникова А.Н., Седова Т.Г., Гуревич Л.Е., Селезнева Е.В., Молочков А.В. Экспрессия клаудина-1 в клетках эпителиальных опухолей кожи. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021; 20(1): 43-9. <https://doi.org/10.17116/klind-erma20212001143>

36. Гилязова И.Р., Иванова Е.А., Хасанова А.Н. Хасанова Г.М., Измайлов А.А., Сафиханов Р.Я. и др. Ассоциация полиморфного варианта rs1127327 гена-мишени микро РНК-146А CCDC6 с пониженным риском развития тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом у пациентов из Волго-Уральского региона России. *Якутский медицинский журнал*. 2022; 2(78): 5-8. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.78.01>

### References

1. *ICTV Current ICTV Taxonomy Release*. Available online: <https://ictv.global/taxonomy> (accessed on 8 August 2022).
2. Laenen L., Vergote V., Calisher C.H., Klempa B., Klingström J., Kuhn J.H., et al. Hantaviridae: Current Classification and Future Perspectives. *Viruses*. 2019; 11: 788.
3. Noack D., Goeijenbier M., Reusken C.B.E.M., Koopmans M.P.G., Rockx B.H.G. Orthohantavirus Pathogenesis and Cell Tropism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 399.
4. Echterdiek F., Kitterer D., Alscher M. D., Schwenger V., Ruckebrod B., Bald M., et al. Clinical course of hantavirus-induced nephropathia epidemica in children compared to adults in Germany-analysis of 317 patients. *Pediatr.* 2019; 34(7): 1247-52. <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04215-9>
5. Chandy S., Abraham S., Sridharan G. Hantaviruses: an emerging public health threat in India? A review. *J Biosci.* 2008; 33(4): 495-504. <https://doi.org/10.1007/s12038-008-0068-x>
6. Lagerqvist N., Hagström Å., Lundahl M., et al. Molecular diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala Virus. *J Clin Microbiol.* 2016; 54(5): 1335-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.00113-16>
7. Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Bernshein A.D., Morozov V.G., Siniugina A.A., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2019; 25(12): 2325-8. <https://doi.org/10.3201/eid2512.181649>
8. Jiang H, Zheng X., Wang L., Du H., Wang P., Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virology*. 2017; 32(1): 32-43. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3899-x>
9. Krautkrämer E., Zeier M. Old World hantaviruses: aspects of pathogenesis and clinical course of acute renal failure. *Virus Res.* 2014; 187: 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2013.12.043>
10. Krautkrämer E., Zeier M., Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int.* 2013; 83(1): 23-7. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.360>
11. Kiryanov N.A., Mokretsov A.G., Sukhanov S.A. Pathomorphology of hemorrhagic fever with renal syndrome. Polymorphism rs1127327 of the microRNA-146A target gene CCDC6 associated with a reduced risk of severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2019; 1 (79).
12. Dheeraseskara K., Sumathipala S., Muthugala R. Hantavirus Infections-Treatment and Prevention. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2020; 12(4): 410-21. <https://doi.org/10.1007/s40506-020-00236-3>
13. Yi J., Xu Z., Zhuang R., Wang J., Zhang Y., Ma Y., et al. Hantaan virus RNA Load in patients having hemorrhagic fever with renal syndrome: correlation with disease severity. *J. Infect. Dis.* 2013; 207: 1457-61.
14. Khebnikova A.N., Sedova T.G., Gurevich L.E., Selezneva E.V., Molochkov A.V. Expression of claudin-1 in epithelial skin tumor cells.

- Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021; 20(1): 43-9. <https://doi.org/10.17116/klinderma20212001143>.
15. Wang W., Zhang Y., Li Y., Pan L., Bai L., Zhuang Y., Huang C.X., Wang J.P., Yu H.T., Wei X., et al. Dysregulation of the B3 Integrin-VEGFR2 complex in Hantaan Virus-Directed hyperpermeability upon treatment with VEGF. *Arch. Virol.* 2012; 157: 1051–61.
  16. Jangra R.K., Herbert A.S., Li R., et al. Protocadherin-1 is essential for cell entry by New World hantaviruses. *Nature*. 2018; 563(7732): 559-63. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0702-1>
  17. Nusshag C., Osberghaus A., Baumann A., Schnitzler P., Zeier M., Krautkrämer E. Deregulation of levels of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 is associated with severe courses of hantavirus infection. *J Clin Virol*. 2017; 94: 33-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2017.07.007>
  18. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*. 2014; 41(5): 694-707. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.008>
  19. Lee G.Y., Kim W.K., No J.S., et al. Clinical and immunological predictors of hemorrhagic fever with renal syndrome outcome during the early phase. *Viruses*. 2022; 14(3): 595. <https://doi.org/10.3390/v14030595>
  20. Korva M., Rus K.R., Pavletič M., et al. Characterization of biomarker levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever and hantavirus fever with renal syndrome. *Viruses*. 2019; 11(8): 686. <https://doi.org/10.3390/v11080686>
  21. Che L., Wang Z., Du N., et al. Evaluation of serum ferritin, procalcitonin, and C-Reactive protein for the prediction of severity and mortality in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Front Microbiol.* 2022; 13: 865233. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.865233>
  22. Ye W., Lei Y., Yu M., et al. NLRP3 inflammasome is responsible for hantavirus inducing interleukin-1 $\beta$  in THP-1 cells [published correction appears in *Int J Mol Med*. 2019 Jun;43(6): 2533]. *Int J Mol Med*. 2015; 35(6): 1633-40. doi:10.3892/ijmm.2015.2162
  23. Dzagurova T.K., Siniugina A.A., Ishmukhametov A.A., et al. Pre-clinical studies of inactivated polyvalent HFRS vaccine. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 545372. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.545372>
  24. Camera M., Brambilla M., Toschi V., Tremoli E. Tissue factor expression on platelets is a dynamic event. *Blood*. 2010; 116(23): 5076-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-307306>
  25. Scridon A. Platelets and their role in hemostasis and thrombosis—from physiology to pathophysiology and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(21): 12772. <https://doi.org/10.3390/ijms232112772>
  26. Göbel K., Eichler S., Wiendl H., Chavakis T., Kleinschnitz C., Meuth S.G. The Coagulation factors fibrinogen, thrombin, and factor XII in inflammatory disorders-A Systematic Review. *Front Immunol.* 2018; 9:1731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01731>
  27. Schmedes C.M., Grover S.P., Hisada Y.M., Goeijenbier M., Hultdin J., Nilsson, S.; Thunberg T., Ahlm C., MacKman N., Connolly A.M.F. Circulating extracellular vesicle tissue factor activity during orthohantavirus infection is associated with intravascular coagulation. *J. Infect. Dis.* 2020; 222: 1392–9.
  28. Rumbaut R.E., Thiagarajan P. *Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010. Chapter 2, General Characteristics of Platelets.
  29. Aquino-Domínguez A.S., Romero-Tlalolini M.L.A., Torres-Aguilar H., Aguilar-Ruiz S.R. Recent advances in the discovery and function of antimicrobial molecules in platelets. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19): 10230. <https://doi.org/10.3390/ijms221910230>
  30. Sehgal A., Mehta S., Sahay K., et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Asia: History, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention. *Viruses*. 2023; 15(2): 561. <https://doi.org/10.3390/v15020561>
  31. Laine O., Mäkelä S., Mustonen J., et al. Platelet ligands and ADAMTS13 during Puumala hantavirus infection and associated thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22(6): 468-72. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328346a420>
  32. Sokol C.L., Luster A.D. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015; 7(5):a016303. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016303>
  33. Tang K., Cheng L., Zhang C., et al. Novel Identified HLA-A\*0201-Restricted hantaan virus glycoprotein cytotoxic T-Cell epitopes could effectively induce protective responses in HLA-A2.1/K<sup>b</sup> transgenic mice may associate with the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Front Immunol.* 2017; 8: 1797. Published 2017 Dec 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01797>
  34. Shuang Lu, Ni Zhu, Weiwei Guo, Xin Wang, Kaiji Li, Jie Yang, et al. RNA-Seq Revealed a Circular RNA-microRNA-mRNA Regulatory Network in Hantaan Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 97. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00097>
  35. Gilyazova I., Ivanova E., Pavlov V., et al. Exosomal miRNA-155 and miRNA-146a are promising prognostic biomarkers of the severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Noncoding RNA Res.* 2022; 8(1): 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2022.10.003>
  36. Gilyazova I.R., Ivanova E.A., Khasanova A.N., Khasanova G.M., Izmaylov A.A., Safikhonov R.Ya., et al. Polymorphism rs1127327 of the microRNA-146A target gene CCDC6 associated with a reduced risk of severe hemorrhagic fever with renal syndrome in patients from the Volga-Ural region of Russia. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal.* 2022; 2(78): 5-8. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2022.78.01>

**Сведения об авторах:**

**Галимова Саида Шамилевна**, ассистент каф. терапии и сестринского дела с уходом за больными ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

**Литвицкий Петр Францевич**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

**Галимова Эльмира Фанисовна**, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

**Мочалов Константин Сергеевич**, канд. биол. наук, заведующий Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

**Галимов Шамиль Нариманович**, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.