

## Литература

1. Абрамсон Н.И. // Вестник ВОГиС. - 2007. - Т. 11, №2.-С. 307-331.
2. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. — М.: Мир, 1988.
3. Банникова А.А. // Журн. общей биологии. — 2004. — Т. 65. -№4.- С. 278-305.
4. Бородин А.В. // Современное состояние и история животного мира Западно-Сибирской низменности. - Свердловск, 1988. - С. 20-30.
5. Бородин А.В. // История современной фауны Южного Урала. - Свердловск, 1992. - С. 90-97.
6. Колесников А.Д. // Природа и природопользование на рубеже 21 века : материалы межрегион. науч.-практ. конф. — Омск, 1999. — С. 44—45.
7. Колесников А.Д. // Природа и природопользование на рубеже 21 века : материалы межрегион. науч.-практ. конф - Омск, 1999. - С. 45-49.
8. Попадьян К.Ю. Эволюция бесполок линий: эколого-генетические механизмы происхождения и поддержания: автореф. дис.... канд. биол. наук. — М., 2005.
9. Conroy C.J., Cook J.A. //J. Mammal. Evol. - 1999. - No. 6. - P. 221-245.
10. Dekonenko A., Yakimenko V., Ivanova A. et al. // Infect. Genet. Evol. -2003. - Vol. 3, No. 4. - P. 245-257.
11. Edwards S. V., Beerli P. // Evolution. -2000. - Vol. 54. - P. 1839-1854.
12. Fedorov V.B. // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. - 1999. - No. 266. - P. 621-626.
13. Fedorov V.B., Stenseth N.C. // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. - 2002. - No. 269. - P. 2071-2077.
14. Hughes A.L., Friedman R. //Mol. Biol. Evol. - 2000. - Vol. 17, No. 10. - P. 1558-1568.
15. Lopez J. V., Culver M., Stephens J.C. et al. // Mol. Biol. Evol. - 1997. - No. 14. - P. 277-286.
16. Martin Y., Gerlach E., Schlotter C., Meyer A. // Mol. Phylogen. Evol. - 2000. - Vol. 16. - P.37-47.
17. Matsun C W., Baker R.J. //Mol. Biol. Evol. - 2001. - Vol. 18, No. 8. -P. 1494-1501.
18. Murphy W.J., Eizirik E., Johnson W.E. et al. // Nature. - 2001. - No. 409. - P. 614-618.
19. Plyusnin A. // Arch. Virol. - 2002. - Vol.147. - P. 665-682.
20. Plyusnin A., Kukkonen K J., Plyusnina A. et al. // EMBO J. - 2002. - Vol. 21, No. 6. - P. 1479-1503.
21. Sibold C., Meisel H., Kruger D.H. et al. //J. Virol. - 1999. - Vol. 73, No. 1. - P.667-675.
22. Sironen T., Vaheri A., Plysnin A. //J. Virol. - 2001. - Vol. 75, No. 23. - P. 11803-11810.
23. Tesakov A. // Acta Zool. Cracov. - 1996. - Vol. 39, No. 1. - P. 541-547.
24. Vapalahti O., Lundkvist A., Fedorov V. et al. //J. Virol. - 1999. - Vol. 73, No. 7. - P. 5586-5592.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

#### TO A QUESTION ON EVOLUTION OF THE HANTAVIRUS GENOTYPE PUUMALA

Z.S. Tyulko<sup>1</sup>, V. V. Jakimenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk state medical academy, <sup>2</sup>Omsk scientific research institute of the natural infections Rospotrebnadzor

**Summary** — Puumala Hantavirus infection forms ten clusters, having relative geographical specificity. Stellate structure of trees assumes an old divergence of the given groups. In each group (except for Siberian) connection with one kind of rodents of owners is kept. Comparing intra- and intercluster genetic distances and levels of homology between sequences, it is possible to assume an opportunity of absolutely recent «switching» of viruses Puumala with *Clethrionomys glareolus* on *Clethrionomys rufocanus* in Western Siberia where the genetic affinity of these rodents can be caused by their long coexistence in overlapped ecological niches.

**Key words:** hantavirus, Puumala, mitochondrial gene, cytochrome B, phylogenia.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 27-32.

УДК616.98:578.833.29]-06:616.61-002.151-022]-092.19

Н.Г. Плехова, Л.М. Сомова, Г.Г. Компанец, Р.А. Слонова

НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток)

## РОЛЬ КЛЕТОК МОНОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХАНТАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**Ключевые слова:** макрофаги, моноциты, хантавирус.

Приведены современные данные об участии клеток моноцитарного происхождения в патогенезе хантавирусных инфекций. Представлены доказательства, что восприимчивость моноцитарных клеток к хантавирусной инфекции возрастает при достижении ими последней стадии дифференцировки. В силу филогенетической однородности этих клеток данные, полученные при исследовании их взаимодействия с хантавирусами, можно экстраполировать на клетки моноцитарного происхождения класса млекопитающих. Указано, что хантавирусы резистентны к воздействию моноцитов/макрофагов и способны к внутриклеточной репродукции в них, преодолевая таким образом биологический барьер, препятствующий распространению возбудителя из первичного очага инфекции и защищающий от заражения чувствительные клетки различных органов.

Основным компонентом первого барьера защиты организма от инфекционных агентов являются клетки моноцитарного происхождения. При всем разнообразии, обусловленном степенью зрелости и различной тканевой специализацией, эти клетки связывают единство происхождения, сходство структуры, общность основных функций и метаболических процессов, обеспечивающих реализацию их функций. Известно, что к популяции моноцитов у человека относят клетки, несущие на своей поверхности специфичный рецептор — CD 14 (Cluster of Differentiation), но на настоящий момент классификация этой популяции клеток расширена на основе дифференцированного подхода к степени выраженности рецептора

CD14 и дополнительного к нему— CD16 (FcγRIII) [29]. Субпопуляция моноцитов, имеющая высокую степень экспрессии рецептора (CD14<sup>hi</sup>) и ее отсутствие (CD16<sup>-</sup>), описывается как «классические» моноциты, составляющие у здоровых взрослых людей 90–95% от общего числа моноцитов. Остальные 5–10% — так называемые «неклассические» или «провоспалительные» моноциты, которые положительны по экспрессии CD16 (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>). Они больше по размерам, чем моноциты (CD14<sup>-</sup>), имеют большее количество гранул, экспрессируют рецепторы для воспалительных хемокинов CCR1, CCR2, CXCR1 и CXCR2, интенсивно продуцируют фактор некроза опухоли-α в ответ на стимуляторы (TLR4 and TLR2) и в значительно меньшей степени — интерлейкин-10 в ответ на специфический стимулятор TLR4 [7, 17]. Экспрессия специфических рецепторов для хемокинов и молекул адгезии очень важна при функциональном созревании клеток как в процессе миграции, так и при их восприимчивости к заражению [24]. Например, вирус синдрома иммунодефицита человека и вирус лихорадки западного Нила могут использовать этот тип рецепторов для избирательного инфицирования конкретной субпопуляции моноцитов [6, 10]. В течение воспаления и системной инфекции у человека количество «неклассических» моноцитов (CD14<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CCR2<sup>-</sup>) эффективно увеличивается. Помимо специфических для моноцитов на их мембране также имеются рецепторы, специфичные для каждого класса иммуноглобулинов (Fc) и для фракций активированного комплемента (CR1, CR3, CR4). При этом Fc-рецепторы опосредуют антителозависимую клеточную цитотоксичность, имеющую определенное значение при вирусных инфекциях [21].

В отличие от промоноцитов и моноцитов на мембране зрелых макрофагов выявлены так называемые дифференцировочные антигены, количество которых нарастает по мере созревания клеток. Тем не менее обнаружена антигенная общность между мышинными макрофагами костно-мозгового происхождения и их перитонеальными макрофагами [1].

Макрофаги являются эффекторами и модуляторами различных воспалительных процессов, и вирулицидные свойства этих фагоцитов относятся к важным элементам устойчивости организма при многих вирусных инфекциях [16]. Причем различные вирусы могут проникать как в нативные, так и в стимулированные макрофаги, и источником инфекции в организме могут становиться и те фагоциты, которые являются непермиссивной системой для вируса. Так, было показано, что *in vitro* в макрофагах крыс вирус гриппа А быстро погибает [2]. Этот процесс связывают с нарушением синтеза вирусных полипептидов. В то же время, по данным K.L. Lin et al., перитонеальные макрофаги крыс, адсорбировавшие на своей мембране этот вирус, приобретали способность инфицировать монослой чувствительных к нему клеток конъюнктивы человека [14]. Заражение здесь обус-

ловлено освобождением патогенного агента, фиксированного на цитоплазматической мембране.

По своим свойствам противостоять макрофагальному воздействию вирусы подразделяются на две группы: одни легко инактивируются фагоцитами (группа I), а другие резистентны к их действию (группа II). Некоторые представители последней группы способны к активной и нередко длительной репродукции. Для вирусов, легко инактивируемых макрофагами, последние являются биологическим барьером, препятствующим распространению возбудителя из первичного очага инфекции и защищающим от заражения высокочувствительные клетки различных органов. В случае если размножающийся в макрофагах вирус обладает цитопатической активностью в отношении клеток жизненно важных органов, то обычно развивается острая инфекция, как правило, с летальным исходом. В тех случаях, когда вирус не вызывает деструкции макрофагов и других клеток хозяина, формируется персистентный тип инфекции.

В современной литературе потенциальные антивирусные функции макрофагов классифицируются как прямые и опосредованные. Прямая антивирусная активность определяется способностью макрофагов нарушать вирусную репликацию, и в таком случае макрофаг является невосприимчивой для вирусной репликации клеткой. Опосредованная антивирусная активность определяется способностью макрофага внеклеточно влиять на вирус, что препятствует его репликации в окружающих восприимчивых клетках. При этом отмечается, что при развитии некоторых вирусных инфекций активированный макрофаг приобретает способность различать инфицированные и интактные клетки [8]. Таким образом, значение моноцитов/макрофагов при вирусных инфекциях определяется их функциональным состоянием. С одной стороны, зараженные вирусом моноциты, взаимодействующие в первую очередь с инфекционным агентом, при их преобразовании в макрофаги могут служить источником данного возбудителя в различных органах организма. С другой стороны, для вирусов, инактивируемых макрофагами, эти клетки являются биологическим барьером, препятствующим распространению возбудителя из первичного очага инфекции, что защищает от дальнейшего заражения высокочувствительные клетки различных органов. Особенное значение приобретает вопрос моноцитарно-макрофагального воздействия именно в первые часы и сутки после заражения организма, причем необходимо учитывать, что конкретные механизмы активации этих клеток при различных вирусных инфекциях не идентичны и на данный момент находятся в стадии интенсивного изучения.

В настоящее время различными исследователями определено, что многие вирусы способны размножаться в моноцитах/макрофагах, в том числе возбудители геморрагических лихорадок (вирусы Денге, Хунин, Хантаан) [8, 22, 23], а также вирус клещевого

энцефалита. При этом функциональное состояние клеток макрофагального ряда оказывает влияние на развитие резистентности организма [3, 18, 26]. Немаловажно, что при размножении различных вирусов, в частности вирусов иммунодефицита человека в макрофагах, их цитопатическое воздействие на клетку морфологически не выявляется, но определяется снижением ее бактерицидного потенциала и синтезирующей активности. Это впоследствии может выражаться в реализации потенциала макрофагов как инициаторов иммунного ответа организма [20].

В современной вирусологии к хантавирусам относят этиологические агенты двух тяжелых заболеваний человека: геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и хантавирусного легочного синдрома. Хантавирусы являются серологически родственными членами семейства *Bunyaviridae*. Это вирусы с отрицательным геномом РНК, разделенной на три сегмента — L, M и S, которые соответствуют вирусной транскриптазе, гликопротеинам и белкам нуклеокапсида. Первой стадией инфицирования является адгезия вирусных частиц к специфическим рецепторам на клеточной поверхности, а для проникновения в клетки-мишени хантавирус использует гликопротеины (интегрины), состоящие из различных комбинаций  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей, наличие которых также отмечается на поверхности моноцитов/макрофагов [9, 11–13]. Также было установлено, что при заражении хантавирусом перевиваемой линии клеток ТНР-1, являющейся предшественником моноцитов, и первичной культуры моноцитов/макрофагов цитокин- и хемокинпродуцирующая активность последних оказывается выше. Эти данные указывают на повышенную способность более зрелых клеток к реакции в ответ на введение инфекта, что позволяет применять первичную культуру моноцитов/макрофагов как модель для изучения хантавирусной инфекции [16].

Необходимо отметить, что различные исследователи указывали на присутствие антигена хантавируса в моноцитах периферической крови человека и животных в острый период заболевания [15, 19, 22, 23]. При этом приводились противоречивые данные о репродукции вируса в этих клетках. Одни исследователи утверждали, что размножение хантавирусов в макрофагах ограничено и затрагивает только 10% клеток [27, 28], другие говорили о репродукции вируса в 100% клеток макрофагальных культур [19]. Тем не менее недостаточная изученность патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом, одним из возбудителей которой является вирус *Hantaan*, определяет необходимость исследования взаимодействия его с клетками периферической крови, а именно с клеточными элементами фагоцитарного звена иммунитета — моноцитами/макрофагами. Несмотря на наличие в литературных источниках сведений о репродукции хантавируса в моноцитах/макрофагах, совершенно не исследован вопрос о локализации и месте его репродукции в этих клетках, а

также об их функциональном состоянии при развитии хантавирусной инфекции.

С целью сравнительного изучения способности моноцитов/макрофагов адсорбировать хантавирусы мы применяли первичные культуры клеток, невосприимчивых к геморрагической лихорадке с почечным синдромом животных — взрослых мышей и морских свинок. Так, мы использовали первичную культуру моноцитов крови, которую предварительно до заражения вирусами инкубировали в течение 18 часов и 6 суток, и популяцию перитонеальных клеток, которая включала в себя преимущественно макрофаги. По данным литературы предварительная инкубация в течение 3 суток соответствует окончанию периода созревания моноцитов в резидентные макрофаги, которое происходит в результате адгезии этих клеток к поверхности [25]. Таким образом, из разнородной популяции клеток перитонеального экссудата мы получали равноценные по функциональным свойствам резидентные макрофаги, которые впоследствии заражали хантавирусом. В качестве инфекционных агентов использовались различные по вирулентности штаммы: вирулентный для новорожденных мышей штамм ПМ-95, выделенный на клетках Vero E6 из суспензии легких инфицированной полевой мыши (*Apodemus agrarius*), и слабовирулентный для этих животных штамм ДВП. В культуру клеток вносили культуральную жидкость, содержащую не менее  $10^{-2}$  ТКИД 50 в 0,2 мл, что составляло 5 инфекционных единиц на 1 макрофаг, исходя из посадочной концентрации клеток и количества титра вируса, используемого для заражения. Также, для исследования свойств макрофагов как фагоцитов, способных поглощать разрушенные клеточные элементы, мы вносили в эти клетки лизат клеточной культуры Vero E6, включающий хантавирус. Время контакта макрофагов с хантавирусом составляло от 15 до 60 мин, после чего монослой дважды промывали средой 199 для удаления внеклеточно расположенного антигена и продолжали инкубацию в течение 2, 3, 4, 5, 6, 7, 24 и 48 часов. В пробах надосадочной жидкости после 15, 30 и 60 мин контакта с монослоем макрофагов определяли специфическую активность вируса путем титрования на клеточной культуре Vero E6.

В наших экспериментах с помощью метода флюоресцирующих антител, при внесении в первичную культуру моноцитов/макрофагов жидкости со слабовирулентным и вирулентным штаммами хантавируса, определена цитоплазматическая локализация специфического антигена. При этом помимо наружной цитоплазматической мембраны антиген выявлялся в перинуклеарном пространстве цитоплазмы макрофагов. Необходимо отметить изменение количества антигенсодержащих клеток в зависимости от сроков инкубации: повышение их числа через 15 мин и 4 часа инкубации и снижение через 2 и 3 часа. Доля таких клеток при внесении вирусосодержащей жидкости с вирулентным штаммом хантавируса составила

53,5±4,6, 49,0±2,8, 36,0±7,1 и 24,0±1,8% соответственно. Для макрофагов, зараженных слабовирулентным штаммом хантавируса, динамика количества антигенсодержащих клеток находилась в подобной зависимости от времени инкубации. Через 24 часа после заражения доля таких клеток как в одном, так и другом случае снижалась до 18,0±1,6%.

При титровании вирусосодержащей жидкости до заражения и в последующие периоды инкубации было установлено снижение титра ТКИД 50/0,2 мл в опытных пробах на 2,0 lg через 15, 30 и 60 мин контакта. Это свидетельствовало об активной адсорбции вируса на поверхности макрофагальных клеток уже после 15 мин контакта. При морфологическом исследовании макрофагов с увеличением времени контакта выявлялись клетки с признаками деградации. К ним относилось появление в периферической зоне цитоплазмы макрофагов большого количества вакуолей, в результате чего она приобретала пенистый вид. Мы пришли к заключению, что время контакта монослоя клеток с вирусосодержащей жидкостью необходимо сокращать до 15 мин для того, чтобы исключить цитопатическое воздействие хантавируса на культуру.

При сравнении динамики накопления специфического антигена в первичных культурах резидентных макрофагов, полученных от мышей и морских свинок, было выявлено статистически недостоверное различие в количестве антигенсодержащих клеток. Результаты этого исследования указывают на способность хантавируса в одинаковой степени заражать популяцию макрофагальных клеток, независимо от их принадлежности к различным видам животных.

Интерес представляют данные о динамике накопления специфического антигена в популяции моноцитов крови животных в зависимости от времени предварительной, до заражения вирусом, инкубации клеток. В случае заражения моноцитов без предварительной инкубации отмечался низкий процент антигенсодержащих клеток, тогда как после предварительной инкубации этих моноцитов в течение 18 часов количество подобных клеток возрастало, а после 6 суток достигало максимальных цифр. Так, через 15 мин после заражения хантавирусом доля антигенсодержащих клеток в популяции моноцитов без предварительной инкубации составляла 2,0±0,6%, при инкубации монослоя клеток в течение 18 часов до инфицирования— 35,0±1,7% и при инкубации в течение 6 суток — 52,3±3,2%.

Таким образом, восприимчивость моноцитарных клеток к хантавирусной инфекции возрастает при достижении ими последней стадии дифференцировки. Использование в качестве модельной системы первичной культуры макрофагов перитонеального экссудата животных без применения каких-либо индукторов воспаления позволяет получить равноценную по восприимчивости к хантавирусной инфекции популяцию резидентных кле-

ток. В силу филогенетической однородности этих клеток [1] данные, полученные при исследовании их взаимодействия с вирусами, можно экстраполировать на клетки моноцитарного происхождения класса млекопитающих. Подобные результаты были получены другими исследователями при заражении хантавирусом перевиваемой линии клеток ГНР-1, являющейся предшественником моноцитов, и моноцитов/макрофагов первичной культуры [16]. В последнем случае цитокин- и хемокинпродуцирующая активность клеток после их инфицирования хантавирусом была выше. По мнению авторов, эти данные указывает на повышенную способность более зрелых клеток к реакции в ответ на введение инфекта, что позволяет применять первичную культуру моноцитов/макрофагов как модель для изучения хантавирусной инфекции.

В России большое значение в развитии исследований, направленных на выяснение роли клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе вирусных инфекций, имели работы школы А.А. Смородинцева [4]. Была продемонстрирована инертность фагоцитирующих клеток в отношении свободных вирионов осповакцины, герпеса, гриппа и экстремелии и была доказана способность этих клеток поглощать вирусные частицы только в том случае, когда они входят в состав зараженных структурных компонентов клеток хозяина или адсорбированы на его клеточных элементах (например, на эритроцитах) [5]. Результаты, полученные исследователями, позволили сформулировать концепцию противовирусного иммунитета, согласно которой эффекторные клетки способны взаимодействовать с вирусом только в случае его ассоциации со структурами или молекулами зараженного организма. Нами установлено, что после контакта макрофагов с лизатом клеточной культуры Verо Е6, включающей хантавирус, было выявлено меньшее количество антигенсодержащих клеток, чем при внесении в монослой фагоцитов вирусосодержащей жидкости. Количество таких клеток при внесении лизата через 15 мин после инфицирования составило 34,0±2,8%. В этот период на поверхности и в цитоплазме макрофагов наблюдались крупные антигенспецифические включения, по-видимому относящиеся к участкам лизированных клеток, содержащих хантавирус. С течением времени, после 3 часов инкубации, определялось резкое снижение количества антигенсодержащих фагоцитов (до 4,5±1,8%), которое происходило в результате деградации клеточной культуры. Морфологически это проявлялось в просветлении цитоплазмы, появлении крупных вакуолей, секвестрации отдельных участков цитоплазмы и округлении ядра клеток. На наш взгляд, способность клеток моноцитарной линии адсорбировать из вирусосодержащей жидкости на своей поверхности хантавирус указывают на иную, чем по мнению А.А. Смородинцева и других исследователей [2, 4], роль этих клеток в патогенезе инфекции.

По нашему мнению, при заражении организма хантавирусом участие макрофагов не ограничивается ролью «профессиональных фагоцитов», в результате избирательной адсорбции вируса эти клетки могут выступать в качестве мишеней для его репродукции. В этом случае моноциты/макрофаги на начальном этапе заболевания способны инициировать иммунный ответ организма.

Таким образом, при исследовании патогенеза хантавирусных инфекций к важному и нерешенному вопросу относится определение мест кодирования главных детерминант вирусов в начальный период заболевания. Это включает: 1) выявление локализации рецепторов, используемых вирусами для адгезии на поверхность клеток; 2) обнаружение типа клеток, поддерживающих первичное размножение вирусов; 3) раскрытие механизма тропизма данных вирусов к различным тканям. В свете решения данного вопроса значение клеток моноцитарно-макрофагальной системы в патогенезе хантавирусных инфекций приобретает особенный смысл, который усиливается фактом повсеместного распространения этих клеток в организме человека. Причем хантавирусы относятся к той группе вирусов, которая резистентна к действию макрофагов и способна к внутриклеточной репродукции в них, преодолевая таким образом биологический барьер, препятствующий распространению возбудителя из первичного очага инфекции и защищающий от заражения чувствительные клетки различных органов. Необходимо также учитывать, что источником инфекции в организме могут стать и те макрофаги, которые являются непермиссивной системой для хантавирусов, потому что с адсорбированным на мембране вирусом эти фагоциты могут быть источником его дальнейшего распространения.

#### Литература

1. Купер Э. Сравнительная иммунология. — М.: Мир, 1980.
2. Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета. — М.: Медицина, 1982.
3. Скрипченко А.А. // *Терапевтический архив*. — 1997. — №3. — С. 214-217.
4. Смородицев А.А. Основы противовирусного иммунитета. — М.: Медицина, 1975.
5. Смородицев А.А. // *Вопр. вирусол.* — 1983. — №2. — С. 12-16.
6. Amara A., Vidy A., Boulla G. et al. // *J. Virol.* - 2003. - Vol. 77, No. 4. - P. 2550-2558.
7. Belge K U., Dayyani F., Horelt A., et al. // *J. Immunol.* - 2002. - Vol. 168. - P. 3536-3542.
8. Cosgriff T. M. // *Rev. Inf. Dis.* - 1991. - Vol. 13. - P. 97-107.
9. Gavrilovskaya I.N., Brown E.J., Ginsberg M.H., Mackow E. R. // *J. Virol.* - 1999. - Vol. 73, No. 5. - P. 3951-3959.
10. Glass W.G., Lim J.K., Cholera R. et al. // *J. Exp. Med.* - 2005. - Vol. 202. - P. 1087-1098.
11. Helmy K.Y., Katschke K.J., Gorgani N.N. et al. // *Cell.* - 2006. - Vol. 124. - P. 915-927.
12. Hynes R. // *Cell.* - 1992. - Vol. 69. - P. 11-25.
13. Jin M., Park J., Lee S. et al. // *Virol.* - 2002. - Vol. 294, No. 1. - P. 60-69.
14. Lin K.L., Suzuki Y., Nakano H. et al. // *J. Immunol.* — 2008. - Vol. 180, No. 4. - P. 2562-2572.
15. Marcotic A., Rabatic S., Gagro A. et al. // *Hantaviral and arenal diseases* / eds. Saluzzo J.F., Dodet B., Elsevier. - Elsevier: SAS, 1999. - P. 3-13.
16. Markotic A., Hensley L., Daddario K et al. // *Coll. Antropol.* - 2007. - Vol. 31, N 4. - P. 1159-1167.
17. Mizuno K., Toma T., Tsukiji H. et al. // *Clin. Exp. Immunol.* - 2005. - Vol. 142. - P. 461-470.
18. Mogensen S.C. // *The Reticuloendothelial System: A Comprehensive Treatise.* — London, 1988. — Vol. 10. - P. 207-210.
19. Nagai T., Tanishita O., Takahashi Y. et al. // *J. Gen. Virol.* - 1985. - Vol. 66. - P. 1271-1278.
20. Schrier R.D., McCutchan J.A., Wiley C.A. // *J. Virol.* - 1993. - Vol. 67, No. 10. - P. 5713-5720.
21. Strauss-Ayali D., Sean M.C., Mosser D.M. // *J. Leukoc. Biol.* - 2007. - Vol. 82. - P. 244-252.
22. Temonen M., Vapalahti O., Holthofer H. et al. // *J. Gen. Virol.* - 1993. - Vol. 74. - P. 515-518.
23. Temonen M., Lankinen H., Vapalahti O. et al. // *Virol.* — 1994. - Vol. 206. - P. 8-15.
24. Theodorou I., Combadiere C // *Science* - 2000. - Vol. 287. - P. 2274-2277.
25. Waldo S. W., Li Y., Buono C., Zhao B. et al. // *Am. J. Pathol.* - 2008. - Vol. 172, No. 4. - P. 1112-1126.
26. Wu L., Morahan P.S. // *Curr. Topics in Microbiol.* — 1992. - Vol. 179. - P. 89-110.
27. Yao J.S., Kariwa H., Takashima I. et al. // *Arch. Virol.* - 1992. - Vol. 122, No. 1-2. - P. 107-118.
28. Yao J.S., Arikawa J., Kariwa H. et al. // *Jpn. J. Vet. Res.* - 1992. - Vol. 40, No. 2-3. - P. 87-97.
29. Ziegler-Heitbrock H. W. // *J. Leukoc. Biol.* - 2000. - Vol. 67. - P. 603-606.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

#### ROLE OF MONOCYTE CELLS IN PATHOGENESIS OF THE HANTAVIRAL INFECTION

N.G. Plehova, L.M. Somova, G.G. Kompanets, R.A. Slonova  
Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

**Summary** — The modern data on participation of monocytes in pathogenesis of hantavirus infection are resulted. Proofs are submitted, that the susceptibility of monocytes to Hantavirus grows at last stage of a differentiation. By virtue of phylogenetic uniformity of these cells, the data received at research of their interaction with hantavirus, it is possible to extrapolate on monocytes of the mammal class. It is specified, that hantavirus resistant to influence of the monocytes and capable to an endocellular reproduction in them, breaking thus the biological barrier interfering distribution of the activator from the primary center of an infection and protecting sensitive cells of various organs.

**Keywords:** macrophages, monocytes, hantavirus.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 32-36.