

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:578.833.29]-036.1

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Сыромятникова С.И., Борисевич С.В.

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА ЛУЙО

ФГБУ «48 ЦНИИ» Министерства обороны Российской Федерации, 141306, г. Сергиев Посад-6

Геморрагическая лихорадка Луйо (ГЛЛ) — вирусное заболевание, сопровождающееся повышением температуры, головной болью, рвотой, диареей, артралгией, миалгией и многочисленными проявлениями геморрагического синдрома. Клиническая картина ГЛЛ сходна с таковой геморрагической лихорадки Ласса. Первый случай ГЛЛ зарегистрирован в 2008 г. в г. Йоханнесбурге (ЮАР). От заболевшего впоследствии заразились 4 медицинских работника, 4 из 5 заболевших погибли. Этиологическим агентом заболевания является вирус Луйо (Lujo — LUJV), принадлежащий к роду *Arenavirus* семейства *Arenaviridae*. Вирус Луйо является вторым после вируса Ласса патогенным для человека аренавирусом, выделенным в Африке за последние 40 лет. В обзоре рассмотрены данные об эпидемиологии, клинике, диагностике заболевания, свойства вируса Луйо (с проведением филогенетического анализа возбудителя), а также рекомендованные меры предосторожности для предотвращения вторичных случаев заболевания.

Ключевые слова: обзор; вирусные геморрагические лихорадки; геморрагическая лихорадка Луйо; аренавирусы; вирус Луйо — LUJV; геномная РНК; структурные белки вируса; филогенетический анализ; резервуар инфекции; методы диагностики.

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Сыромятникова С.И., Борисевич С.В. Геморрагическая лихорадка Луйо. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62(4): 149-153.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-149-153>

Sizikova T.E., Lebedev V.N., Syromyatnikova S.I., Borisevich S.V.

LUJO HEMORRHAGIC FEVER

48th Central Scientific Research Institute, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation

Lujo hemorrhagic fever (LHF) is a viral disease accompanied with fever, headache, vomiting, diarrhea, arthralgia, myalgia and numerous signs of hemorrhagic syndrome. LHF causes a clinical syndrome remarkably similar to Lassa hemorrhagic fever. The first case of LHF occurred in Johannesburg, South Africa, in 2008. There was a secondary transmission from the index patient to four healthcare workers. Four of the five patients died. The etiologic agent of LHF is Lujo virus (LUJV) belonging to *Arenavirus* genus of the *Arenaviridae* Family. Virus Lujo is the second pathogenic arenavirus, after Lassa virus, to be recognized in Africa during the last 40 years. Data about epidemiology, clinical characteristics and diagnostics of LHF, properties of Lujo virus (according to phylogenetic analysis), and recommended precautions for preventing secondary transmission are considered in this paper.

Key words: review; viral hemorrhagic fever; Lujo hemorrhagic fever; arenaviruses; Lujo virus (LUJV); RNA; viral structural proteins; phylogenetic analysis; reservoir of infection; methods of diagnostics.

For citation: Sizikova T.E., Lebedev V.N., Syromyatnikova S.I., Borisevich S.V. Lujo hemorrhagic fever. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2017; 62(4): 149-153. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-149-153>

For correspondence: Sergey V. Borisevich, Doctor of Biology, Professor, Head of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mil.ru

Information about authors:

Sizikova T.E., <http://orcid.org/0000-0002-1817-0126>Lebedev V.N., <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>Syromyatnikova S.I., <http://orcid.org/0000-0002-1490-9448>Borisevich S.V., <http://orcid.org/0000-0002-5742-3919>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 10 February 2017

Accepted 28 February 2017

Геморрагическая лихорадка Луйо (ГЛЛ) (Lujo virus (LUJV), Lujo hemorrhagic fever (LHF)) — вирусное заболевание, сопровождающееся повышением температуры,

головной болью, рвотой, диареей, артралгией, миалгией и кровоизлияниями [1].

Возбудитель и его характеристика. Этиологическим

Для корреспонденции: Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, профессор, член-корр. РАН, начальник ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ. E-mail: 48cnii@mil.ru

агентом заболевания является вирус Луйо, выделенный в 2008 г. от погибшего больного, умершего в г. Йоханнесбурге (ЮАР). Вызываемое им заболевание получило название с учетом его географического происхождения по первым слогам названий городов, в которых были зарегистрированы случаи заболевания (г. Лусака, Замбия, и г. Йоханнесбург, ЮАР) [2].

Возбудитель — РНК-содержащий вирус семейства *Arenaviridae*, рода *Arenavirus*, антигенная группа аренавирусов Старого Света (комплекс лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ) — Ласса). Морфология вируса Луйо является типичной для представителей рода *Arenavirus* (средний диаметр вирионов 90—120 нм, оболочка с пепломерами размером 8—10 нм, представляющими собой тетрамеры гликопротеинов G1 и G2, два циркулярных нуклеокапсидных образования, нефункциональные рибосомы внутри вирионов, напоминающие песчинки) [3].

Геномная РНК состоит из двух сегментов одноцепочечной минус-РНК, обладающих амбисенсной стратегией кодирования (L — большой сегмент размером 7,2 тыс. нуклеотидных оснований (т. н. о.), S — малый сегмент размером 3,2 т. н. о.). РНК-геномные сегменты соединены между собой консервативными комплементарными последовательностями на 3'- и 5'-концах [3, 4].

В состав вириона входит РНК-зависимая РНК-полимераза, принимающая участие в транскрипции на геномной минус-РНК, комплементарной мРНК. мРНК содержит две открытые рамки считывания, разделенные межкодирующей областью [2].

S-сегмент кодирует белок нуклеокапсид (N) из 598 аминокислотных остатков (а. о.) с молекулярной массой (ММ) 63,1 кДа и изоэлектрической точкой (pI) 9,0 и предшественник гликопротеинов G1 и G2 (GPC) из 498 а. о., ММ 52,3 кДа, pI 9,0. Гены, кодирующие указанные белки, расположены у 3'- и 5'-концов S-сегмента [2]. Посттрансляционная модификация включает расщепление белка GPC на гликопротеины G1 (162 а. о., ММ 18,9 кДа, pI 6,4) и G2 (233 а. о., ММ 26,8 кДа, pI 9,5) соответственно, формирующие тетраэдрические шипы оболочки вириона [2, 5, 6]. Белок G1 содержит эпитопы, ответственные за взаимодействие с вируснейтрализующими антителами. Белок G2 является более консервативным, содержит 9 остатков цистеина, формирующих третичную структуру белка. Три из этих остатков входят в состав цинксвязывающего участка, участвующего в формировании функционально активного комплекса поверхностных гликопротеинов, кото-

рый ранее был выявлен у вируса Хунин, аренавируса Нового Света [7]. Белок G2 отвечает за проникновение вирионов через мембрану инфицированных клеток. Белок нуклеокапсид формирует комплекс с геномной РНК [8].

L-сегмент РНК содержит гены, имеющие информацию о синтезе L-белка (вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы, ММ 256 кДа, pI 6,4), соответствующая последовательность расположена у 3'-конца L-сегмента геномной РНК, и Z-белка (цинксвязывающего белка, ММ 10,5 кДа, pI 9,3), соответствующая последовательность расположена у 5'-конца L-сегмента геномной РНК [3, 9].

При использовании праймеров, специфичных по отношению к 5'- и 3'-концам каждого фрагмента генома, проведено секвенирование геномной РНК вируса Луйо. Геномная последовательность L-сегмента зарегистрирована в GenBank под № FJ 952384, геномная последовательность S-сегмента — № FJ 952385 [2]. Следует указать, что при секвенировании геномной РНК изолятов вируса Луйо, выделенных из сыворотки крови больных, печени погибших от заболевания, полученных в результате проведения обогатительного пассажа в культуре клеток, различий между отдельными изолятами не выявлено [2]. Данный факт можно объяснить как ограниченным количеством исследуемых изолятов (пробы были получены от трех заболевших), так и высоким уровнем консервативности геномной РНК вируса Луйо.

Филогенетический анализ вируса Луйо, основанный на сравнении первичных структур РНК L- и S-фрагментов геномной РНК генов G1, G2 и NP вируса Луйо с аренавирусами Старого и Нового Света, показал, что данный возбудитель является ответвлением от группы аренавирусов Старого Света, из которых наиболее близкий ему вирус ЛХМ. При сравнении по любой из вышеперечисленных структур вирус Луйо занимает промежуточное положение между аренавирусами Старого и Нового Света, заняв тем самым особую генетическую нишу между ними. Аналогичный результат получен при анализе расчетных первичных структур аминокислотных последовательностей, соответствующих L-сегментам геномных РНК патогенных для человека аренавирусов Старого и Нового Света [10]. Уровни дивергенции нуклеотидной последовательности по различным генам представлены в табл. 1.

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что вирус Луйо, являясь наиболее родственным вирусом ЛХМ, филогенетически отличается от всех

Таблица 1

Результаты оценки уровня дивергенции нуклеотидной последовательности геномов вируса Луйо и патогенных для человека аренавирусов Старого и Нового Света. Данные анализа геномной последовательности L-сегмента (зарегистрирована в GenBank под № FJ 952384) и геномной последовательности S-сегмента (зарегистрирована в GenBank под № FJ 952385)

Группа	Вирус	Уровень дивергенции вируса Луйо и сравниваемого аренавируса по сегментам РНК, генам структурных белков, %				
		L-сегмент	S-сегмент	NP	G1	G2
Аренавирусы Старого Света	ЛХМ	30	15	14	37	25
	Ласса	42	19	17	39	23
Аренавирусы Нового Света	Мачупо	62	25	30	44	21
	Хунин	61	24	30	43	22
	Сабиа	62	25	30	44	21
	Гуанарито	60	24	30	42	23

Таблица 2
Клинические признаки заболевания у больных ГЛЛ [19]

Признак заболевания	Частота проявления признака/доля	Первое проявление признака после начала заболевания, сут (диапазон)	Примечания
Лихорадка	5/5	1	t 38,2—40 °С
Головная боль	5/5	1	
Кашель	1/5	1	У больной ранее был выявлен СПИД
Насморк	1/5	1	То же
Боли в мышцах	5/5	1,2 (1—2)	
Боли в горле, фарингит	5/5	3,2 (1—6)	
Боли в области грудной клетки	2/5	4,0 (1—7)	
Тошнота и рвота	4/5	4,3 (2—8)	
Диарея	4/5	4,5 (2—7)	Без признаков кровотечения
Сыпь	4/5	5,8 (4—8)	Типичная макулопапулезная с распространением по всему телу
Олигурия	3/5	9,3 (7—11)	
Брадикардия	1/5	5	
Геморрагии	5/5	4,3 (3—8)	Вагинальные кровотечения, кровотечения в местах инъекций у одной больной
Поражение конъюнктивы	3/5	6,7 (6—)	
Отеки на лице и/или шее	4/5	7,0 (5—9)	
Неврологические признаки	2/5	7,5 (5—10)	Тремор, судороги
Фотофобия	1/5	8	У больной ранее был выявлен СПИД
Лимфаденопатия	1/5	8	То же

ранее выявленных аренавирусов, более тесно связан с аренавирусами Старого Света, чем с аренавирусами Нового Света. От другого аренавируса Старого Света вируса Ласса (возбудителя одноименной геморрагической лихорадки Ласса) вирус Луйо на нуклеотидном уровне отличается более чем на 40%.

Секвенирование участка генома, расположенного у 3'-конца S-сегмента вируса Луйо, и ближайшего к нему по филогенетическому древу вируса ЛХМ выявляет нуклеотидные замены (урацил в позиции 6 у вируса ЛХМ на аденин у вируса Луйо, аденин в позиции 8 у вируса ЛХМ на урацил у вируса Луйо) [2, 11]. Максимальный уровень различий нуклеотидной структуры по гену белка G1 указывает на целесообразность при выявлении вируса Луйо с помощью обратнотранскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) использовать праймеры, геномом-мишенью для которых является указанная область.

Анализ аминокислотной структуры белков вируса Луйо, рассчитанной исходя из соответствующей нуклеотидной последовательности генов, позволяет опреде-

лить участки, специфичные только для данного возбудителя, участки, общие для вируса Луйо и других аренавирусов Старого Света, и участки, общие для вируса Луйо и аренавирусов Нового Света. Белок L содержит 6 участков, уникальных для вируса Луйо, и 3 участка, общих для вируса Луйо и других аренавирусов Старого Света. Цинксвязывающий белок содержит 3 участка, уникальных для вируса Луйо, 4 участка, общих для вируса Луйо и других аренавирусов Старого Света, и 1 участок, общий для вируса Луйо и аренавирусов Нового Света. Для белков G1 и G2 эти соотношения выглядят как (4—1—1) и (4—0—0) соответственно [2, 12].

Как и другие аренавирусы, вирус Луйо размножается в цитоплазме инфицированных клеток и формирует негативные колонии в ряде постоянных линий культур клеток, главным образом различных линий клеток почки африканской зеленой мартышки. В основном используют линию постоянных культур клеток Vero E-6 — именно их применяют для накопления биомассы возбудителя и определения биологической активности методом негативных колоний [13, 14].

В качестве лабораторной модели для экспериментальных аренавирусных геморрагических лихорадок обычно используют сирийских хомячков. После подкожного инфицирования у них наблюдают повышение температуры, вялость, петехии, тремор, параличи конечностей, снижение массы тела. Животные погибают через 14—21 сут после инфицирования [13, 15].

Для характеристики патогенеза аренавирусных заболеваний существует несколько лабораторных моделей — это низшие приматы, инбредные и беспородные морские свинки, сирийские золотистые хомячки, а также различные иммунодефицитные линии мышей. Для вируса Луйо подхо-

доящая лабораторная модель для первичного накопления и изучения свойств некоторое время не была определена. По данным В.Н. Bird и соавт. [16], мыши-сосунки 2-суточного возраста и мыши 14-суточного возраста реагировали на внутримозговое введение вируса Луйо только формированием специфических антител, при этом специфических признаков заболевания не наблюдалось. В качестве положительного контроля использовали вирус Хунин (штамм ХJ13), вызвавший гибель 2-суточных, но не 14-суточных животных, и вирус Ласса (штамм Josiash), вызвавший гибель 14-суточных, но не 2-суточных животных. Особенностью, отличающей вирус Луйо от других патогенных для человека аренавирусов (вирусов Ласса и Хунин), является то, что данный возбудитель не вызывает смертельного заболевания у белых беспородных мышей различного возраста независимо от способа инфицирования и инфицирующей дозы (вплоть до максимально испытанной 2•10³ БОЕ). Этими же авторами установлено, что в качестве лабораторной модели для изучения вируса Луйо, разработки средств диагностики, профилактики и лечения ГЛЛ могут быть использованы

Таблица 3

Результаты выявления вируса Луйо в пробах от заболевших [16]

№ больного	Т, сут	Вид образца	Результаты ОТ-ПЦР	Данные о выделении вируса из пробы
1	11	Кровь	+	+
2	5	«	—	+
2	9	«	—	+
2	10	«	—	+
2	12	Печень*	+	+
3	11	Кровь	—	+
3	13	Печень*	+	+
4	10	Кровь	+	+
5	2	«	+	+

Примечание. Т — время взятия образца от начала заболевания; * — образец от погибшего больного.

морские свинки экспериментальной линии 13/N. Заболевание животных сопровождается лихорадкой, потерей массы тела, анорексией, конъюнктивитом, частичной утратой ориентации в пространстве, атаксией, обезвоживанием, летаргическим состоянием и заканчивается гибелью на 11—16-е сутки после внутрибрюшинного инфицирования. При лабораторном исследовании проб от инфицированных животных наблюдается лейкопения (в том числе полное отсутствие лейкоцитов), лимфоцитопения, тромбоцитопения, анемия, коагулопатия, нарушение свертываемости крови и уровня трансаминаз, во многих тканях выявляют специфические вирусные антигены [16].

A.L. Rasmussen и соавт. [17, 18] провели изучение патогенности вируса Луйо для яванских макаков (*Macaca fascicularis* (synomolgus macaques)). У инфицированных животных наблюдались проявления геморрагического синдрома при выраженной вирусемии. Однако (в отличие от людей) заболевание данных животных не заканчивается летальным исходом.

Данные об оценке устойчивости вируса Луйо к неблагоприятным факторам внешней среды и дезинфектантам в литературе отсутствуют. Вероятно, как и другие аренавирусы, вирус Луйо будет инактивироваться такими органическими растворителями, как эфир, хлороформ, дезинфицирующие растворы (β -пропиолактон, гипохлорит натрия и дезоксихолат натрия), и утрачивать свою инфекционность под воздействием низких и высоких значений pH, высоких температур и ультрафиолетового облучения [3, 13, 15].

Из всех аренавирусных геморрагических лихорадок наряду с бразильской геморрагической лихорадкой ГЛЛ является наименее изученной нозологической формой. В настоящее время имеются сообщения только о 5 случаях заболеваний (1 первичном, 3 вторичных и 1 третичном). Среди заболевших было 2 белые женщины (у одной из них зарегистрирован первичный случай заболевания), 2 черные женщины и белый мужчина. Возраст больных колебался от 33 до 47 лет. Вероятная величина инкубационного периода колебалась от 9 до 13 сут. Четыре из 5 заболевших умерли [19].

Клинические признаки заболевания у больных ГЛЛ, обобщенные по всем пяти зарегистрированным случаям и представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что

клиническая картина ГЛЛ является неспецифической и вариативной, что затрудняет установление диагноза.

Патогномоничные признаки в начальный период заболевания отсутствуют и в общем соответствуют такому не только вирусных геморрагических лихорадок, но и целого ряда других нозологических форм. Без проведения лабораторной диагностики с использованием вирусологических и молекулярно-биологических методов исследований поставить диагноз ГЛЛ невозможно. По клинической картине ГЛЛ напоминает геморрагическую лихорадку Ласса, несмотря на то, что генетически вирус Луйо гораздо более близок другим аренавирусам Старого Света [19].

Четыре зарегистрированных случая нозокомиальной инфекции (без отмеченных нарушений специальной техники безопасности) указывают на опасность, которой подвергается больничный персонал при лечении и уходе за больными. Наиболее вероятно заражение могло произойти при выполнении таких процедур, как интубация трахеи, введение рентгеноконтрастных внутрисосудистых катетеров и диализ [1, 19]. Поскольку по всем вторичным случаям заболевания отсутствует информация о возможном повреждении кожных покровов, наиболее вероятный способ заражения — аэрозольный путем вдыхания вирусосодержащего аэрозоля в ходе проведения лечебных процедур или гигиенической уборки больничной палаты. По косвенным данным (с учетом использования всеми заболевшими сотрудниками медицинских учреждений хирургических масок) можно сделать вывод о том, что инфицирующая доза достаточно мала. Высокий риск внутрилабораторного заражения обуславливает необходимость проведения работ с вирусом ГЛЛ по условиям BSL-4 [20].

Остается неясным источник заражения в первом случае заболевания ГЛЛ. Вероятно, естественным резервуаром возбудителя в природе являются грызуны неустановленных видов, заболевание у которых протекает в хронической и персистирующей формах с экскрецией вируса с мочой. Необходимо отметить, что при первичном случае заболевания при осмотре кожных покровов у больной выявлено повреждение, напоминающее струп от укуса клеща, в связи с этим был поставлен ошибочный предварительный диагноз (риккетсиоз, вызванный *Rickettsia africae*) [19]. Определение естественного ареала природного резервуара для вируса Луйо является главным фактором для предупреждения дальнейшего распространения заболевания на эндемичные территории. Потребление пищи, загрязненной экскрементами зараженных грызунов, — распространенный путь заражения аренавирусами. Однако нередко распространение инфекции может происходить при вдыхании аэрозольных контаминированных частиц от больных в лечебных учреждениях и через загрязненное медицинское оборудование.

При широком диапазоне признаков и симптомов (присущих многим вирусным инфекциям), которые могут варьировать от бессимптомных до мультисистемной недостаточности и смерти, их ошибочно принимают за проявления других лихорадочных заболеваний. Дифференциальную диагностику ГЛЛ проводят с другими возможными геморрагическими лихорадками, а также с малярией, брюшным тифом, бруцеллезом, сифилисом и аутоиммунными заболеваниями. Этиологическую диагностику осуществляют путем выделения с последующей идентификацией вируса из сыворотки крови боль-

ных, полученной в острой фазе заболевания (1—10-е сутки после появления клинических признаков болезни), или из органов погибших людей. Для выделения возбудителя рекомендовано использовать постоянную линию культуры клеток Vero E-6, для его идентификации — ОТ-ПЦР и ОТ-ПЦР-РВ [12, 13].

Данные об использовании метода ОТ-ПЦР для выявления вируса Луйо в пробах от заболевших (табл. 3) свидетельствуют о том, что вирус Луйо удалось идентифицировать методом ОТ-ПЦР в 3 из 7 проб крови и во всех исследуемых пробах печени. С помощью биопробы вирус Луйо удалось выделить из всех исследуемых проб. Возможной причиной ложноотрицательных результатов ОТ-ПЦР является недостаточно высокая концентрация вируса Луйо в крови, находящаяся ниже пороговой чувствительности метода.

Лечение ГЛЛ, как и других аренавирусных геморрагических лихорадок, должно быть направлено на устранение последствий интоксикации и синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [1, 13, 21]. Судя по описанным случаям заболевания, терапия инфекции, вызываемой вирусом ГЛЛ, в основном является поддерживающей, что характерно для стратегии лечения вирусных геморрагических лихорадок. По аналогии с другими аренавирусными геморрагическими лихорадками при лечении заболевших ГЛЛ помимо общеукрепляющих средств использовали рибавирин (противовирусный препарат широкого спектра действия). С нашей точки зрения, из химиопрепаратов для экстренной профилактики и лечения ГЛЛ перспективным является фа-випиравир (6-фтор-3-гидрокси-2-пирозинкарбоксамид). Данный препарат избирательно действует на РНК-зависимую РНК-полимеразу РНК-содержащих вирусов, в частности аренавирусов, и поэтому особенно эффективен в отношении вирусов с геномной минус-РНК, для которых данный фермент является структурным белком вириона [3, 19]. Средства специфической профилактики ГЛЛ в настоящее время отсутствуют.

Таким образом, исключительно высокая летальность при ГЛЛ (80%) определяет ее серьезную опасность для человека. В результате значительного расширения торгово-экономических связей между РФ и ЮАР в рамках БРИКС, увеличения числа наших соотечественников, посещающих ЮАР, не исключен завоз ГЛЛ в нашу страну, что обуславливает необходимость разработки мер противодействия в отношении данной инфекции, в первую очередь методов ускоренной диагностики.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА [пп. 1—9, 11—21 см. REFERENCES]

- Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Аренавирусы. В кн.: Львов Д.К., ред. *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: Медицинское информационное агентство; 2013: 271-4.

REFERENCES

- Paweska J.T., Sewlall N.H., Ksiazek T.G., Blumberg L.H., Hale M.J., Ian Lipkin W., et al. Nosocomial outbreak of novel arenavirus infection, Southern Africa. *Emerg. Inf. Dis.* 2009; 15(10): 1596-602.

- Briese T., Paweska J.T., McMullan L.K., Hutchison S.K., Street C., Palacios G., et al. Genetic detection and characterization of Lujo virus, a new hemorrhagic fever - associated arenavirus from Southern Africa. *PLoS Pathog.* 2009; 5(5): 1-8.
- Buchmeier M.J., Peters C.J., de la Torre J.C. Arenaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe D.M.H., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2007: 1791-827.
- McLay L., Liang Y., Ly H. Comparative analysis of disease pathogenesis and molecular mechanisms of New World and Old World arenavirus infection. *J. Gen. Virol.* 2014; 95(10): 1-15.
- Igonet S., Vaney M.C., Vornrhein C., Bricogne G., Stura E.A., Hengartner H., et al. X-ray structure of the arenavirus glycoprotein GP2 in its postfusion hairpin conformation. *PNAS.* 2011; 108(50): 19967-72.
- Lenz O., ter Meulen J., Feldman H., Klenk H., Garten W. Identification of a novel consensus sequence at the cleavage site of the Lassa virus glycoprotein. *J. Virol.* 2000; 74: 11418-21.
- York J., Nunberg J.H. A novel zinc-binding domain is essential for formation of the functional Junin virus envelope glycoprotein complex. *J. Virol.* 2007; 81(24): 13385-91.
- Bederka L.H., Bonhomme C.J., Ling E.L., Buchmeier M.J. Arenavirus stable signal peptide is the keystone subunit for glycoprotein complex organization. *MBio.* 2014; 5(6): 1-14.
- Cajimat M.N.B. *Genetic diversity and taxonomical relationships among the Tacaribe serocomplex viruses (family arenaviridae)*. Diss. Texas; 2007.
- L'vov D.K., Shchelkanov M.Yu. Arenaviruses (Arenaviridae). In: L'vov D.K., ed. *Handbook for Virology. Viruses and Virus Infections of Man and Animals [Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnye infektsii cheloveka i zhivotnykh.]*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agestvo; 2013: 271-4. (in Russian)
- Bergeron E., Chakrabarti A.K., Bird B.H., Dodd K.A., McMullan L.K., Spiropoulou C.F., et al. Reverse genetics recovery of Lujo virus and role of virus RNA secondary structures in efficient virus growth. *J. Virol.* 2012; 86(19): 10759-65.
- Atkinson B., Chamberlain J., Dowall S.D., Cook N., Bruce C., Hewson R. Rapid molecular detection of Lujo virus RNA. *J. Virol. Methods.* 2014; 195: 170-3.
- Ishii A., Thomas Y., Moongra L., Nakamura I., Ohnuma A. Novel arenavirus Zambia Emerging. *Inf. Dis.* 2011; 17(10): 1921-4.
- Tani H. Analyses of entry mechanisms of novel emerging viruses using pseudotype VSV system. *Trop. Med. Health.* 2014; 42(2): 71-82.
- Vela E. Animal models, profilaxis, and therapeutics for arenavirus infection. *Viruses.* 2012; 4(9): 1802-29.
- Bird B.H., Dodd K.A., Erickson B.R., Albarino C.G., Chakrabarti A.K., McMullan L.K., et al. Severe hemorrhagic fever in strain 13/N guinea pigs infected with Lujo virus. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012; 6(8): 1-13.
- Rasmussen A.L., Safronetz D., Proll S.C., Belisle S.E., Bryan J.T., Carter V.S., et al. Transcriptional signatures of lethality in Macaca fascicularis models of Lujo virus and Lassa virus infection. 5th International Conference on Primate Genomics. Human Genome Sequencing Center Baylor College of Medicine. Available at: <http://www.primategenomics2012.com>
- Rasmussen A.L., Tchitchek N., Safronetz D., Carter V.S., Williams C.M., Haddock E., et al. Delayed inflammatory and cell death responses are associated with reduced pathogenicity in Lujo virus-infected Cynomolgus Macaques. *J. Virol.* 2015; 89(5): 2543-52.
- Sewlall N.H., Richards G., Duse A., Swanepoel R., Paweska J., Blumberg L., et al. Clinical features and patient management of Lujo hemorrhagic fever. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(11): 1-11.
- Tani H., Iha K., Shimojima M., Fukushi S., Taniguchi S., Yochikawa T., et al. Analysis of Lujo virus cell Entry using pseudotype vesicular stomatitis virus. *J. Virol.* 2014; 88(13): 7317-30.
- Zapata J.C., Cox D., Salvato M. The role of platelets in the pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(6): 1-12.

Поступила 10.02.17

Принята в печать 28.02.17