

35. Rey F. A., Heinz F. X., Mandl C. et al. The envelope glycoprotein from tick-borne encephalitis virus at 2 A resolution // Nature. — 1995. — Vol. 375. — P. 291–298.
36. Rice C. M., Lenches E. M., Eddy S. R. et al. Nucleotide sequence of Yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution // Science. — 1985. — Vol. 229. — P. 726–733.
37. Roehrig J. T. Antigenic structure of flavivirus proteins // Adv. Virus Res. — 2003. — Vol. 59. — P. 141–175.
38. Süss J., Schröder C., Abel U. et al. Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997–2000) // Int. J. Med. Microbiol. — 2002. — Vol. 291. — Suppl. 33. — P. 34–42.
39. Süss J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines // Vaccine. — 2003. — Vol. 21. — S1/19–S1/35.
40. Takashima I., Morita K., Chiba M. et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 1943–1947.
41. Takashima I., Hayasaka D., Goto A. et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) and phylogenetic analysis of TBE viruses in Japan and Far Eastern Russia // J. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 54. — P. 1–11.
42. Takeda T., Ito T., Osada M. et al. Isolation of tick-borne encephalitis virus from wild rodents and a seroprevalence survey in Hokkaido, Japan // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1999. — Vol. 60. — P. 287–291.
43. Ternovoy V. A., Kurzhukov G. P., Sokolov Y. V. et al. Tick-borne encephalitis with hemorrhagic syndrome, Novosibirsk region, Russia, 1999 // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9. — P. 743–746.
44. Westaway E. G., Khromykh A. A., Kenney M. T. et al. Proteins C and NS4B of the flavivirus Kunjin translocate independently into the nucleus // Virology. — 1997. — Vol. 234. — P. 31–41.
45. Wu J., Bera A. K., Kuhn R. J., Smith J. L. Structure of the flavivirus helicase: Implications for catalytic activity, protein interactions, and proteolytic processing // J. Virol. — 2005. — Vol. 79. — P. 10268–10277.
46. Yamshchikov V. F., Compans R. W. Regulation of the late events in flavivirus protein processing and maturation // Virology. — 1993. — Vol. 192. — P. 38–51.
47. Zanotto P. M., Gao G. F., Gritsun T. et al. An arbovirus cline across the northern hemisphere // Virology. — 1995. — Vol. 210. — P. 152–159.
48. Zanotto P. M., Gould E. A., Gao G. F. et al. Population dynamics of flaviviruses revealed by molecular phylogenies // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1996. — Vol. 93. — P. 548–553.

Поступила 15.03.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

УДК 616.831-002-022:578.833.261:578.522

В. В. Погодина, Л. С. Карань, Н. М. Колясникова, Л. С. Левина, Г. В. Маленко, Е. Г. Гамова, М. В. Лесникова, А. С. Киячина, М. С. Есюнина, Н. Г. Бочкова, Т. А. Шопенская, Т. В. Фролова, Е. И. Андаев, А. Г. Трухина

Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя

ГУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН, ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Вологодской области, ФГУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, ФГУН НИ Противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора, Иркутск

Эволюция клещевого энцефалита (КЭ) выражается в расширении нозоареала, трансформации природных ландшафтов, формировании антропогенных очагов, изменении экосистем, росте заболеваемости преимущественно городских жителей, патоморфозе. Изучена эволюция природных популяций вируса КЭ (ВКЭ) в Восточной и Западной Сибири, на Среднем Урале, в европейской части ареала. Впервые описаны типы эволюционных преобразований вирусных популяций в условиях меняющейся экологической и эпидемиологической ситуации: 1) смена подтипов ВКЭ за 50–60-летний период, вытеснение дальневосточного подтипа, замещение его сибирским подтипом (Свердловская, Кемеровская области); 2) устойчивая циркуляция одного сибирского подтипа с накоплением мутантных форм (Вологодская область); 3) сосуществование дальневосточного и сибирского подтипов с единым переносчиком — *Ixodes persulcatus* (Ярославская, Иркутская области и др.); 4) в очагах совместной циркуляции разных подтипов появляются своеобразные микстштаммы ВКЭ, включающие участки генов белков E и NS1 двух подтипов. Приведены новые доказательства способности сибирского подтипа вызывать очаговые формы КЭ с летальным исходом.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вирусная популяция, подтипы, эволюция, микстштаммы

The evolution of tick-borne encephalitis (TBE) is marked by the expanded nosological area, the transformation of landscapes, the formation of anthropogenic foci, the change of environmental systems, the increase of mortality rate mainly among urban dwellers, as well as pathomorphosis. The evolution of natural TBE virus (TBEV) populations was studied in Eastern and Western Siberia, Middle Urals, and the European part of the nosological area. The paper first describes the types of evolutionary transformations of viral populations under the conditions of a varying environmental and epidemiological situation. These include: 1) the change of TBEV subtypes over 50–60 years; substitution of the Far-Eastern subtype for its Siberian subtype (the Sverdlovsk and Kemerovo regions); 2) the steady-state circulation of one Siberian subtype with mutant types being accumulated (the Vologda region); 3) co-existence of the Far-Eastern and Siberian subtypes with the common vector *Ixodes persulcatus* (the Yaroslavl and Irkutsk regions, etc.); 4) original mixed TBEV strains including the gene sites of proteins E and NS1 of two subtypes. There is new evidence that the Siberian subtype is able to induce focal TBE forms, leading to death.

Key words: tick-borne encephalitis, viral population, subtypes, evolution, mixed strains

За 70 лет, прошедших со времени открытия клещевого энцефалита (КЭ), наблюдается эволюция инфекции: существенное расширение нозоареала, небывалый рост заболеваемости, изменение экологической ситуации, антропогенная трансформация природных очагов. Изменилась и эпидемиология инфекции: из болезни лиц, профессионально связанных с лесом, КЭ стал болезнью пре-

имущественно невакцинированных городских жителей [32]. Наряду с трансмиссивным заражением регистрируется и алиментарное — через сырое молоко коз и коров — как в 40–50-е годы XX века, так и в настоящее время [8, 32].

По данным А. П. Иерусалимского [9], 3 вида различной клинической картины КЭ (в разных регионах ареала,

в близлежащих ландшафтах, одном очаге с течением времени) отражают единый процесс эволюции болезни. Общая тенденция — перераспределение синдромов КЭ в сторону более доброкачественного течения — имеет особенности в ряде регионов, обозначаемые термином "патоморфоз" [4, 9].

Связь эволюции КЭ с эволюцией возбудителя крайне мало изучена. В настоящее время генетически детерминированы 3 подтипа (генотипа) вируса КЭ (ВКЭ) — дальневосточный, европейский и сибирский. Сибирский подтип (называемый также урало-сибирским) описан в 1980—1981 гг. [19, 20], полная генетическая структура расшифрована в 1997 и 2003 гг. [33, 34]. Молекулярно-эпидемиологические исследования показали доминирование сибирского подтипа на большей части территории России, кроме Дальнего Востока и крайних западных регионов страны [5, 12, 20]. Остается неясным, когда и почему сибирский подтип стал доминантным компонентом природных популяций.

Одним из методов изучения эволюции вирусов является генетический анализ хронологических рядов штаммов [29]. Построить хронологические ряды ВКЭ возможно для немногих территорий из-за утраты изолятов, выделенных в начале документированного исторического периода. Из 30 штаммов, выделенных экспедицией Л. А. Зильбера в 1937 г., до нашего времени дошли 2 — Софьин и Обор-4. Коллекция штаммов ГУ Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН позволяет изучать эволюцию популяций ВКЭ в хронологическом и территориальном аспектах. Впервые описаны эволюционные преобразования природных популяций ВКЭ в условиях меняющейся экологической и эпидемиологической ситуации. Ход эволюционного процесса варьирует от полной смены подтипов ВКЭ до устойчивого сосуществования разных подтипов, переносимых единым видом клеща. Рассмотрена дивергенция штаммов в составе сибирского и дальневосточного подтипов. Представлены новые подтверждения способности сибирского подтипа вызывать весь спектр клинических проявлений КЭ, включая очаговые формы с летальным исходом.

Генотипирование ВКЭ проводили тремя методами: секвенированием фрагмента или всего гена белка Е, методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов и методом ПЦР в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с генотипспецифическими зондами. Методы описаны ранее [10, 11, 22] и в настоящей статье.

Смена подтипов ВКЭ на Среднем Урале за 60-летний период

Структура вирусной популяции характеризуется на основании генотипирования 76 изолятов ВКЭ, выделенных в 3 периода, отличающихся по эпидемиологической ситуации.

В 1939—1945 гг. начинается официальная регистрация КЭ, учитываются ярко выраженные клинические формы, в основном среди сельских жителей (60 больных в 1944 г., 89 — в 1945 г.). Лабораторная диагностика и профилактика КЭ отсутствуют [23, 27, 32]. Данный этап представлен коллекцией штаммов, выделенных М. П. Чумаковым из клещей *Ixodes persulcatus*, от больных и погибших людей [30]. Ретроспективное генотипирование показало абсолютное доминирование дальневосточного подтипа ВКЭ (22 (95,7%) из 23 штаммов). На циркуляцию сибирского подтипа указывает обнаружение единственного штамма, выделенного из *I. persulcatus* в 1945 г., в составе которого выявлены генетические структуры сибирского и дальневосточного подтипов.

В 1959—1960 гг. внедрена серодиагностика КЭ (РСК, РТГА), учитываются стертые формы. Число больных возросло до 302, 311 соответственно; среди них увеличилось количество городских жителей [23, 27, 32]. Обнару-

Изменение структуры популяций ВКЭ в Свердловской и Кемеровской областях

Год изоляции	Число генотипированных изолятов			Подтип изолятов		
	штаммы	РНК из клещей	всего	дальневосточный	сибирский	микст
<i>Свердловская область</i>						
1939—1945	23	0	23	22 (95,7%)	0	1
1959—1960	5	0	5	3	2	0
2003	3	10	13	3 (23,1%)	10 (76,9%)	0
2004	0	17	17	17 (100%)	0	0
2006	3	15	18	18 (100%)	0	0
Всего...	34	42	76	28 (36,84%)	47 (61,84%)	1 (1,32%)
<i>Кемеровская область</i>						
1953—1963	5	0	5	2	3	0
1967—1970	44	0	44	1 (2,3%)	40 (90,9%)	3 (6,8%)
2005	0	20	20	20 (100%)	0	0
Всего...	49	20	69	3 (4,35%)	63 (91,3%)	3 (4,35%)

Примечание. В составе микст-штаммов выявлены генетические структуры дальневосточного и сибирского подтипов ВКЭ.

жена циркуляция двух подтипов ВКЭ, из 5 штаммов 3 отнесены к дальневосточному, 2 — к сибирскому подтипу.

Период с 1990 по 1999 г. характеризуется резким ростом заболеваемости с пиками в 1993 и 1996 гг. — 1067 и 1824 больных соответственно [27, 32]. Штаммы этого периода не типировались.

В 2003, 2004, 2006 гг. наблюдается снижение уровня заболеваемости до 362—217 случаев, которое связывают с массовой вакцинопрофилактикой КЭ [24, 32]. Болеют в основном городские жители. В эти годы абсолютно доминирует сибирский подтип ВКЭ (см. таблицу). Методом ПЦР нами исследованы свыше 1000 клещей. Генотипированы 48 изолятов (штаммы и образцы РНК), из них к сибирскому генотипу отнесены 45 (93,75%), к дальневосточному — 3 (6,25%). Сходные данные сообщены в 2005 г., авторы отнесли к сибирскому генотипу 95% изолятов [13]. В таблице приведена также суммарная оценка состава популяции за все годы. Можно видеть, что такой принцип обобщенной характеристики популяции не отражает ее современное состояние и динамику изменений.

Таким образом, за 60 лет произошли кардинальные изменения в структуре популяций ВКЭ: дальневосточный подтип, который доминировал в 40-е годы XX века, был замещен сибирским подтипом, занявшим его экологическую нишу. В разных ландшафтных подзонах Свердловской области (южная горная тайга, южная предгорная и равнинная тайга, подзоны сосново-березовых лесов и лесостепи Зауралья) процесс имел общую направленность — расселение сибирского подтипа.

Структура природных вирусных популяций определяется популяционной структурой хозяев [5, 29], каковыми для ВКЭ являются клещи и позвоночные. На Среднем Урале *I. persulcatus* — главный переносчик ВКЭ. Причины смены подтипов ВКЭ могут быть связаны с комплексом экологических факторов, прежде всего с изменением экосистем вследствие антропогенной трансформации естественных ландшафтов. Интенсивная промышленная эксплуатация лесов, разнообразных природных ресурсов и другие виды хозяйственной деятельности

и социальной активности привели к формированию производных лесов с новыми растительными группировками [23, 28]. На урбанизированных территориях появились принципиально новые очаги КЭ, приуроченные к зеленому поясу парково-дачных территорий крупных городов, мало связанные с таежными сообществами.

Изменение структуры популяций ВКЭ в Западной Сибири. Первые крупные эпидемии КЭ были зарегистрированы в 50-е годы XX века в Кемеровской области. В 60-е годы на долю этой области приходилось до 70% всей заболеваемости КЭ, регистрируемой в Западной Сибири [25]. В связи с масштабами эпидемий в данном регионе отработывались методы вирусологической и серологической диагностики КЭ [25], внедрялась первая культуральная вакцина [16], метод неспецифической профилактики на основе акарицидной обработки природных очагов стойким препаратом ДДТ [6, 31]. Е. Н. Левкович, Е. С. Сарманова и соавт. изолировали многочисленные штаммы ВКЭ из *I. persulcatus* от больных и погибших людей [25]. В настоящее время (2001–2005 гг.) уровень заболеваемости составляет 14,6–6,7 на 100 тыс. населения [17].

Структура популяций ВКЭ характеризуется на основе генотипирования 69 изолятов (см. таблицу). Показано, что первые вспышки КЭ в 1953–1963 гг. были вызваны дальневосточным и сибирским подтипами. В популяции 1967–1970 гг., изолированной из *I. persulcatus*, доминировал сибирский подтип: 40 (90,9%) из 44 штаммов. Абсолютно доминирует сибирский подтип и на современном этапе. В 2005 г. исследованы 960 клещей, собранных в 7 районах области. В ПЦР получены 20 положительных результатов, все изоляты сибирского подтипа. Данный подтип распространен в северной черневой тайге, тайге Западносибирской низменности, лесостепной зоне по реке Томь.

Характер эволюционного процесса в популяциях ВКЭ в Кемеровской области сходен с таковым в Свердловской области, однако с ускоренной динамикой вытеснения дальневосточного подтипа. Уже к концу 60-х — в 70-е годы XX века сибирский подтип стал доминирующим. Причинами эволюционных преобразований могут быть изменения экосистем в результате антропогенного нарушения природных ландшафтов и массивных акарицидных обработок, проводившихся до 1989 г. Разрушающее действие на природный очаг КЭ стойкого акарицида

ДДТ показано в работах Н. Н. Горчаковской, М. П. Чумакова и др. [6, 31].

Устойчивая циркуляция двух подтипов ВКЭ. В европейской и азиатской частях ареала ВКЭ существуют территории, где смена подтипов возбудителя не наблюдается или не имеет столь выраженного характера, как в Свердловской и Кемеровской областях. Районы с долговременным обнаружением разных подтипов ВКЭ можно разделить на зоны: 1) где подтипы территориально разобщены в соответствии с расселением разных видов клещей — Прибалтика [20, 38], Финляндия [37]; 2) где 2 подтипа — дальневосточный и сибирский — переносятся клещом *I. persulcatus* в одних и тех же районах. В Ярославской области в 1988–2003 гг. нами показано распространение сибирского и дальневосточного подтипов с преобладанием первого. Оба подтипа выделены из *I. persulcatus* от больных и погибших людей преимущественно в Рыбинском и Некрасовском районах на территории кустарниковых и лесных пастбищ, дачных участков, а также в черте Ярославля и Рыбинска в районе кладбищ и лесопарков [8, 20]. Территориального разделения подтипов не отмечено.

В Восточной Сибири (Иркутская, Читинская области, Бурятия) состав вирусных популяций изучали в 1960–1971, 1979–1990 и 1995–2006 гг. Использовали методы иммунотипирования и генотипирования штаммов и изолятов РНК из клещей [2, 12, 19, 20, 26]. В большинстве обследованных районов доминантным был сибирский подтип, субдоминантным — дальневосточный. В Читинской области на современном этапе от погибших больных выделены 8 штаммов дальневосточного и 4 штамма сибирского подтипов [3]. Таким образом, данный регион на протяжении длительного времени представляет зону циркуляции разных подтипов ВКЭ.

Политипные микст-штаммы ВКЭ. При типировании многих штаммов ВКЭ выявлены варианты, сочетающие признаки двух подтипов, их обозначили как политипные или микстштаммы ВКЭ. Дальнейшее изучение позволит уточнить характер взаимодействия компонентов и терминологию. Первоначально политипные штаммы были выявлены в реакции диффузионной преципитации в агаре (РДПА) с моноспецифичными перекрестно источенными сыворотками [26]. Сейчас получены генетические доказательства существования микстштаммов ВКЭ, включающих последовательности двух подтипов.

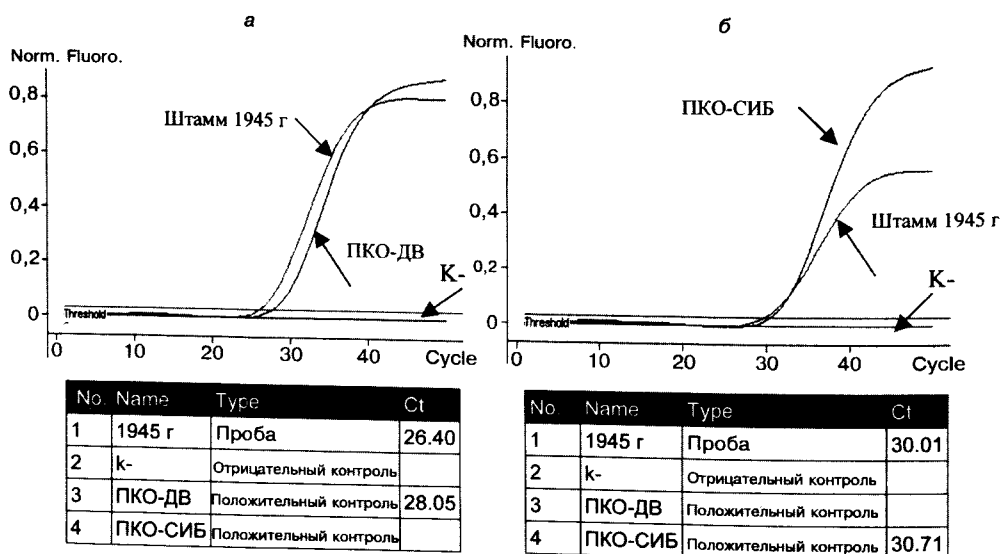


Рис. 1. Результаты детекции штамма ВКЭ 1945 г. в ПЦР в режиме реального времени с генотипспецифическими зондами.

а — считывание сигнала по каналу FAM; б — считывание сигнала по каналу JOE. Здесь и на рис. 2: "К-" — отрицательный контрольный образец (ТЕ-буфер); "ПКО-ДВ" — положительный контрольный образец, кДНК ВКЭ дальневосточного генотипа; "ПКО-СИБ" — положительный контрольный образец, кДНК ВКЭ сибирского генотипа.

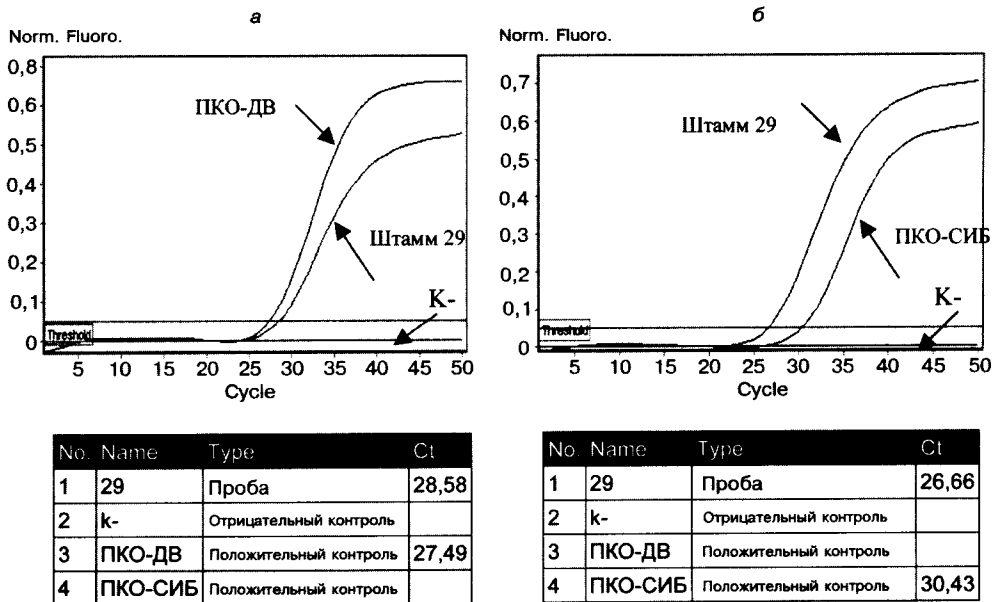


Рис. 2. Результаты детекции штамма ВКЭ "29" в ПЦР в режиме реального времени с генотипспецифическими зондами.

a — считывание сигнала по каналу FAM; б — считывание сигнала по каналу JOE.

Метод ПЦР в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией чаще, чем секвенирование или рестрикционный анализ, выявляет микстштаммы. Связано это с тем, что при наличии изолята, представляющего смесь вирусов нескольких генотипов, концентрации которых отличаются в 10 раз и более, необходимо использовать генотипспецифические праймеры для получения ампликонов, содержащих только 1 генотип. В противном случае и при секвенировании и при рестрикционном анализе мы получим данные только по генотипу с более высокой концентрацией в смеси. ПЦР в режиме реального времени с генотипспецифическими зондами не имеет данного ограничения, поэтому более успешно выявляет политипные штаммы с разной концентрацией генотипов ВКЭ. В данной методике мишенью для праймеров и зондов является участок NS1 гена. В одной пробирке находятся пара праймеров для амплификации ВКЭ всех трех генотипов и 3 зонда, меченные разными красками и специфичные для одного конкретного генотипа. Снятие сигнала проводится по каналу FAM — для дальневосточного генотипа, по каналу JOE — для сибирского, по каналу ROX — для европейского. ПЦР проводили на приборе Rotor Gene 3000 (Corbett Research, Австралия). На рис. 1 показано типирование микст-штамма *I. persulcatus*, выделенного в 1945 г. М. П. Чумаковым в Свердловской области. В составе этого штамма концентрация дальневосточного подтипа была выше, чем сибирского. При различии в концентрации нескольких генотипов в смеси менее чем в 10 раз типирование может проводиться всеми тремя методами: секвенированием, рестрикционным анализом и ПЦР с генотипспецифическими зондами. Примером может служить штамм 29, выделенный в 2002 г. из мозга погибшего больного в Читинской области [3]. На рис. 2, а и б показано выявление генетических структур дальневосточного и сибирского подтипов методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией, на рис. 3 приведена электрофореграмма с результатами рестрикционного анализа. Метод подробно описан ранее [10, 22].

Как видно из результатов рестрикционного анализа, ампликон неоднороден и состоит из последовательностей, имеющих сайт рестрикции, специфичный для сибирского подтипа (длины рестрикционных фрагментов — 163 и 42 н. п.), и из последовательностей, имеющих

сайт рестрикции, специфичный для дальневосточного генотипа (126 и 79 н. п.).

В результате секвенирования участка гена E штамма 29 была получена последовательность, содержащая смесь кДНК дальневосточного и сибирского подтипов.

Всего изолировано 13 природных микстштаммов, в 12 из которых сочетались генетические признаки сибирского и дальневосточного подтипов, в одном — сибирского и европейского. Штаммы были выделены в Ярославской, Свердловской, Кемеровской, Иркутской, Читинской областях и в Казахстане. Как правило, микст-штаммы находили в тот период и в тех очагах, где одновременно циркулировали разные подтипы ВКЭ. Результаты изучения микстштаммов будут представлены в отдельном сообщении.

Генофонд сибирского подтипа и дивергенция штаммов. Штаммы сибирского подтипа гетерогенны по многим

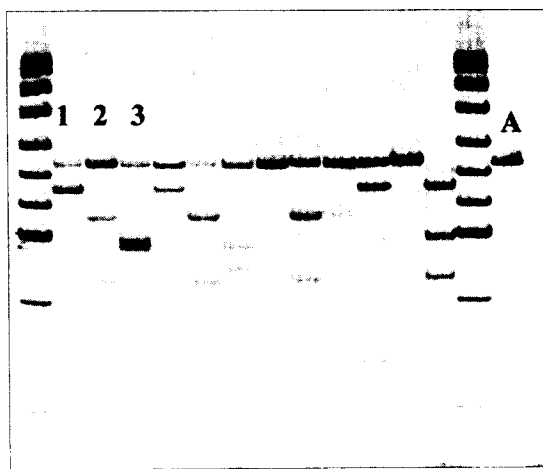


Рис. 3. Результаты детекции штамма ВКЭ 29 методом анализа ПДРФ.

1 — ампликон после рестрикции HinfI (для сибирского генотипа рестрикционные фрагменты 163 и 42 н. п.); 2 — ампликон после рестрикции AseI (для дальневосточного генотипа рестрикционные фрагменты 126 и 79 н. п.); 3 — ампликон после рестрикции Bst4C1 (для европейского генотипа рестрикционные фрагменты 160 и 45 н. п.); А — необработанный рестриктазами ампликон.

фенотипическим признакам [19, 21, 26] и генетической структуре. Нами показано, что сибирский генотип имеет 2 ветви, на которые разделились восточно-европейские и азиатские штаммы. Восточно-европейские изоляты отличаются как определенными нуклеотидными заменами, так и наличием аминокислоты аспарагин в позиции 175 гена E. В свою очередь азиатские штаммы сибирского подтипа разделены на две подгруппы в зависимости от наличия аминокислот гистидина или глутамин в позиции 234 белка E [11, 36]. Разделение не коррелирует с источником изоляции (клещ, человек). Недавно уточнены границы ареала сибирского подтипа: на юго-западе — территория Боснии и Герцеговины [1], на севере — архипелаг Коккола, Финляндия [37]. На представленных авторами дендрограммах эти штаммы образуют самостоятельные кластеры [1, 37]. Для сибирского подтипа кластеры отражают особенности региональных и локальных популяций, хотя и с исключениями.

В Вологодской области обнаружен только сибирский генотип ВКЭ. 5 из 6 секвенированных штаммов, выделенных в 1975 и 2006 гг., — природные мутанты, содержащие уникальную аминокислоту тирозин в позиции 234 гена E белка.

Генофонд дальневосточного подтипа и дивергенция штаммов. Дальний Восток является регионом с наиболее тяжелым течением КЭ. Тем не менее, циркулирующие там штаммы весьма неоднородны по многим фенотипическим признакам, включая важнейшие — инвазивность и нейровирулентность [14, 21, 26]. Свойства штаммов дальневосточного подтипа, распространенных за пределами Дальнего Востока, изучены мало.

Генетическая гетерогенность 40 штаммов дальневосточного подтипа, изолированных в разных частях ареала, выявлялась при сравнении гена E длиной 1490 н. п. Штаммы разделились на 2 больших кластера, имеющих субкластеры. Наиболее крупный кластер включает 23 штамма и достаточно однороден по району изоляции вируса: 21 штамм выделен на Дальнем Востоке России, в Японии и Китае. В его составе компактную группу образуют 12 штаммов, выделенных на острове Хоккайдо, преимущественно в южной его части Ошима [35, 36]. У этих штаммов в позиции 306 метионин заменен на валин, а в позиции 462 валин заменен на метионин.

Другой большой кластер пестрый по составу. 17 штаммов делятся на 2 субкластера: один объединяет штаммы из Хабаровского, Приморского краев, с острова Хоккайдо; в другой вошли штаммы, выделенные на Урале, в Западной Сибири (Кемеровская область), в Центральном регионе (Ярославская область), а также в Хабаровском крае. Таким образом, штаммы, циркулирующие вне Дальнего Востока, гетерогенны и не образуют компактных географических групп.

Дальнейшее изучение этиологической роли сибирского и дальневосточного подтипов ВКЭ. Термин "патоморфоз" означает стойкое изменение количественных и качественных сдвигов в нозологии и клинко-анатомических формах болезни. С 50—60-х годов XX века во многих очагах КЭ протекает с преобладанием стертых, менингеальных форм, со снижением очаговых форм и летальности. Изменения объясняют особенностями возбудителя, доминированием сибирского подтипа, однако причиной может быть не подтип, а мутации, приводящие к появлению новых вариантов вируса. Геморрагические летальные случаи КЭ в Новосибирской области в 1999 г. были вызваны дальневосточным подтипом ВКЭ, имевшим изменения в геноме [15]. В связи с обнаружением сибирского подтипа ВКЭ возродилась дискуссия о единстве или множественности КЭ. Полагают, что с тремя подтипами ВКЭ связаны самостоятельные нозологические формы [5]. Наши наблюдения не согласуются с этой точкой зрения и подтверждают единство КЭ.

Ранее мы изучили связь разных подтипов ВКЭ с клиническими формами болезни на примере 62 штаммов, выделенных от больных и умерших людей [22]. Сейчас генотипированы еще 37 штаммов, число наблюдений

достигло 99. В 3 случаях генотипирован европейский подтип. В 45 случаях этиологическим агентом был сибирский подтип (у 16 больных — очаговые формы с летальным исходом, у 12 — острый нелетальный КЭ, у 14 — хронический КЭ, у 3 — инвазивная инфекция). От 46 больных изолирован дальневосточный подтип ВКЭ (у 18 — очаговые летальные формы, у 18 — острый нелетальный КЭ, у 5 — хронический КЭ, у 5 — инвазивная инфекция). Подтверждается вывод о том, что оба подтипа ВКЭ вызывают весь спектр проявлений инфекции. В 5 случаях этиология острого и хронического КЭ была связана с микст-штаммами возбудителя. В литературе описан случай заражения больного двумя подтипами ВКЭ [7].

На фоне доминирования сибирского подтипа в Свердловской области (см. таблицу) отмечается атипичное течение КЭ в последние годы [4, 18]. В 1994—2001 гг. при преобладании легких и среднетяжелых форм болезни наблюдали утяжеление течения всех синдромов и многоуровневые очаговые формы КЭ [4]. Сравнение патоморфологии КЭ в 1950—1960 и в 1996—1998 гг. показало утяжеление процесса по ряду критериев: большей распространенности поражений по длине спинного мозга и в головном мозге, тотальному выпадению нервных клеток в передних рогах спинного мозга, отсутствию или слабой воспалительной реакции [18]. По-видимому, дивергенция дальневосточного и сибирского подтипов не привела к кардинальному изменению их вирулентности и тропизма.

Сложно говорить о причинно-следственной связи между эволюцией популяций ВКЭ за 70 лет и повсеместной трансформацией природных ландшафтов с изменением экосистем. Если на Среднем Урале, в Кемеровской и Вологодской областях природные популяции ВКЭ почти утратили генетическую гетерогенность (абсолютное доминирование сибирского подтипа), то в Восточной Сибири, Ярославской области, Прибалтике генетическая гетерогенность популяций сохраняется. По-видимому, на разных территориях мы наблюдаем либо отдельные стадии единого эволюционного процесса, либо различные его проявления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адельшин Р. В., Злобин В. И., Беликов С. И. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-восточной Европы // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. — 2006. — №2 (27). — С. 27—34.
2. Андаев Е. И., Трухина А. Г., Борисова Т. И. и др. Мониторинг популяции вируса клещевого энцефалита в таежных клещах пригородной зоны Иркутска // Проблемы прогнозирования чрезвычайных ситуаций: VI науч.-практ. конф. — Иркутск, 2006. — С. 6—8.
3. Андаев Е. И., Трухина А. Г., Карань Л. С. и др. Этиология очаговых форм клещевого энцефалита с летальными исходами в Читинской области // Медицинская вирусология. — М., 2006. — Т. 23. — С. 75—77.
4. Волкова Л. И., Образцова Р. Г. Клиническая картина острого клещевого энцефалита на Среднем Урале // Клещевой энцефалит. — Владивосток, 2002. — С. 88—98.
5. Вотяков В. И., Злобин В. И., Мишаева Н. П. Клещевые энцефалиты Евразии. — Новосибирск, 2002.
6. Горчаковская Н. Н., Преображенская Н. К., Окулова Н. М. и др. Колебания численности компонентов биоценоза клещевого очага (Салаирский край) и разрушение природного очага с помощью акарицидов // Расширенное заседание Комитета по борьбе с клещевым энцефалитом. — Омск, 1962. — С. 47—50.
7. Джиоев Ю. П., Беликов С. И., Каян О. В. и др. Молекулярная гибридизация как метод изучения патоморфогенеза вируса клещевого энцефалита в нервной системе человека // Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе. — М., 2003. — С. 57—58.
8. Дружинина Т. А., Погодина В. В., Бочкова Н. Г. и др. Клещевой энцефалит в Ярославской области // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. — 2002. — № 1. — С. 39—41.

9. *Иерусалимский А. П.* Клещевой энцефалит — Новосибирск, 2001.
10. *Карань Л. С., Булгакова Т. А., Маленко Г. В.* и др. Генотипирование вируса клещевого энцефалита молекулярно-биологическими методами // *Материалы международной науч.-практ. конф. "Геномные технологии в медицине и медицинском образовании на рубеже веков"*. — Алма-Ата, 2006. — С. 70—72.
11. *Карань Л. С., Погодина В. В., Фролова Т. В.* и др. Генетические различия восточноевропейской и азиатской популяций вируса клещевого энцефалита сибирского подтипа // *Бюл. сиб. мед.* — 2006. — № 5, прил. 1. — С. 24—27.
12. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири / *Злобин В. И., Борисов В. А., Верховина М. М.* и др. — Иркутск, 2002.
13. *Ковалев С. Ю., Умпелова Т. В., Кокорев В. С.* и др. Генотипирование клещевого энцефалита и генотипирование вируса в сезон 2005 года в Свердловской области // *Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика вирусных инфекций*. — СПб., 2005. — С. 169—171.
14. *Леонова Г. Н.* Клещевой энцефалит в Приморском крае. — Владивосток, 1997.
15. *Локтев В. Б.* К возможности возникновения новых вариантов флавивирусов, представляющих эпидемиологическую опасность для населения РФ // *Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе*. — М., 2003. — С. 15.
16. *Львов Д. К.* Иммунопрофилактика клещевого энцефалита: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1965.
17. *Маленко Г. В., Погодина В. В., Карань Л. С.* и др. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита в Кемеровской области и особенности эпидситуации // *Медицинская вирусология*. — М., 2006. — Т. 23. — С. 103—109.
18. Патологическая анатомия современного клещевого энцефалита на Урале / *Ерман Б. А., Дроздова Л. П., Зайцева Л. Н.* и др. — Екатеринбург, 1999.
19. *Погодина В. В., Фролова М. П., Ерман Б. А.* Хронический клещевой энцефалит. — Новосибирск, 1986.
20. *Погодина В. В., Бочкова Н. Г., Карань Л. С.* и др. Сибирский и дальневосточный подтипы вируса клещевого энцефалита в европейских и азиатских регионах России: генетическая и антигенная характеристика штаммов // *Вопр. вирусол.* — 2004. — № 4. — С. 20—25.
21. *Погодина В. В., Бочкова Н. Г., Карань Л. С.* и др. Сравнительный анализ вирулентности сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита на основе экспериментальных и клинических данных // *Вопр. вирусол.* — 2004. — № 6. — С. 24—30.
22. *Погодина В. В.* Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период // *Вопр. вирусол.* — 2005. — № 3. — С. 7—13.
23. *Пономарев Д. Н.* Нозогеография краевой инфекционной и паразитарной патологии Среднего Урала. — Свердловск, 1974.
24. *Романенко В. В., Прохорова О. Г., Злобин В. И.* Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации массовой вакцинации населения Свердловской области // *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика*. — 2005. — № 3. — С. 24—27.
25. *Сарманова Е. С.* Клещевой энцефалит (этиология, иммунология, лабораторная диагностика, клинико-эпидемиологические особенности и профилактика по материалам Кемеровской области): Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1968.
26. *Трухина А. Г.* Особенности популяции возбудителя клещевого энцефалита в зоне распространения двух серотипов вируса на территории Прибайкалья: Дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1989.
27. *Федотова Т. Т.* Эпидемиология клещевого энцефалита в Свердловской области // *Вестник 1-й областной клинической больницы*. — Екатеринбург, 1999. — Вып. 1. — № 2. — С. 44—46.
28. *Хохуткин И. М., Большаков В. Н., Бердюгин К. И.* и др. Экологические проблемы клещевого энцефалита в антропогенной среде // *Материалы науч.-практ. конф. "Совершенствование защиты населения территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в условиях Уральского региона"*. — Екатеринбург, 1998. — С. 110—111.
29. *Цилинский Я. Я.* Популяционная структура и эволюция вирусов. — М., 1988.
30. *Чумаков М. П.* Клещевой энцефалит человека: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1944.
31. *Чумаков М. П., Горчаковская Н. Н., Найдич Г. Н.* и др. Возможность ликвидации заболеваемости клещевым энцефалитом путем истребления переносчика стойким акарицидом // *Эндемичные вирусные инфекции*. — М., 1968. — Т. 12. — С. 229.
32. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита: *Метод. указания* / *Волкова Л. И., Романенко В. В., Струнин Н. Л.* и др. — Екатеринбург, 2004.
33. *Gritsun T. S., Venugopal K., Zanotto P. M.* et al. Complete sequence of two tick-borne flaviviruses isolated from Siberia and the UK: analysis and significance of the 5' and 3' -UTRs // *Virus Res.* — 1997. — Vol. 49. — P. 27—39.
34. *Gritsun T. S., Frolova T. V., Zhankov A. I.* et al. Characterization of a Siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne encephalitis // *J. Virol.* — 2003. — Vol. 77. — P. 25—36.
35. *Hayasaka D., Suzuki Y., Karima H.* et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and Far-Eastern Russia // *J. Gen. Virol.* — 1999. — Vol. 80. — P. 3127—3135.
36. *Hayasaka D., Ivanov L., Leonova G.* et al. Distribution and characterization of tick-borne encephalitis viruses from Siberia and far-eastern Asia // *J. Gen. Virol.* — 2001. — Vol. 82. — P. 1319—1328.
37. *Iddskeldinen A. E., Tikkaoski T., Uzcotegui N. Y.* et al. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1568—1571.
38. *Lundkvist A., Vene S., Golovljova J.* et al. Characterization of the tick-borne encephalitis virus from Latvia: evidence for co-circulation of the distinct subtypes // *J. Med. Virol.* — 2001. — Vol. 65. — P. 730—735.

Поступила 14.03.07

© А. Н. АЛЕКСЕЕВ, 2007
УДК 578.833.26:595.42

А. Н. Алексеев

Современное состояние знаний о переносчиках клещевого энцефалита

Зоологический институт РАН, Санкт-Петербург

Рассмотрены наиболее важные аспекты взаимоотношений вируса клещевого энцефалита и его переносчиков — клещей рода *Ixodes*. К ним относятся: установление роли обмена вирусом между совместно питающимися клещами, делающего возможным его обратный переход от нимф к личинкам; усиление агрессивности клещей под влиянием возрастающих концентраций вируса, увеличивающего их эпидемиологическую опасность; связь распространения геновидов вируса с генетической структурой популяций клещей; появление (под давлением антропогенных факторов) фенотипически различающихся субпопуляций переносчиков с новыми векторными свойствами; выявление возможной роли вируса как энхансера при смешанных вирусно-бактериальных инфекциях клещей-переносчиков.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вирус, способы передачи, клещи рода *Ixodes*, поведение, структура популяций, смешанные инфекции