

## Генетические и биологические свойства оригинальной группы штаммов вируса клещевого энцефалита, циркулирующей в Восточной Сибири

И.В. Козлова<sup>1</sup> (diwerhoz@rambler.ru), М.М. Верхозина<sup>2</sup> (diwerhoz@rambler.ru), Т.В. Демина<sup>3</sup> (demina2006@mail.ru), Ю.П. Джиоев<sup>1</sup> (alanir07@mail.ru), С.Е. Ткачев<sup>4</sup> (sergey.e.tkachev@mail.ru), Л.С. Карань<sup>5</sup> (karan@pcr.ru), Е.К. Дорощенко<sup>1</sup>, О.В. Лисак<sup>1</sup>, О.В. Сунцова<sup>1</sup>, А.И. Парамонов<sup>1</sup>, О.О. Черноиванова<sup>1</sup>, А.О. Ревизор<sup>3</sup>, В.И. Злобин<sup>3</sup> (vizlobin@mail.ru)

<sup>1</sup> ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск

<sup>2</sup> ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области», г. Иркутск

<sup>3</sup> Иркутский государственный медицинский университет Росздрава

<sup>4</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

<sup>5</sup> ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

### Резюме

Получены новые данные об оригинальном варианте вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), циркулирующем на территории Восточной Сибири. С помощью молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и секвенирования геномов выявлена группа из 13 штаммов, имеющих генетическую структуру, аналогичную штамму 886-84, который был описан нами ранее как единственный вероятный представитель генотипа 5. Формирование отдельного кластера на филогенетическом древе, дифференцирующий уровень генетических отличий от других генотипов – более 12%, наличие собственного ареала, экологическая связь со всеми звеньями трансмиссивной цепи, участие в патологии человека, стабильность и длительность циркуляции в природе подтверждают правомерность аттестации «группы 886» в качестве самостоятельного генотипа 5 ВКЭ. Показано, что среди представителей этого генотипа имеются штаммы, обладающие широким спектром антигенных связей, хорошей гемагглютинирующей и нейтрализующей активностью, высокой степенью вирулентности, устойчивостью к воздействию высоких температур. Они соответствуют основным критериям, предъявляемым при первоначальном отборе штаммов на роль кандидатов для приготовления диагностических и вакцинных препаратов.

**Ключевые слова:** вирус клещевого энцефалита, штаммы вируса клещевого энцефалита «группы 886»

### Genetic and Biological Properties of the Original Group of Tick-Borne Encephalitis Virus Strains Circulating in Eastern Siberia

I.V. Kozlova<sup>1</sup> (diwerhoz@rambler.ru), M.M. Verhozina<sup>2</sup> (diwerhoz@rambler.ru), T.V. Demina<sup>3</sup> (demina2006@mail.ru), Yu.P. Dzhioev<sup>1</sup> (alanir07@mail.ru), S.E. Tkachev<sup>4</sup> (sergey.e.tkachev@mail.ru), L.S. Karan<sup>5</sup> (karan@pcr.ru), E.K. Doroschenko<sup>1</sup>, O.V. Lisak<sup>1</sup>, O.V. Suntsova<sup>1</sup>, A.I. Paramonov<sup>1</sup>, O.O. Chernoiwanova<sup>1</sup>, A.O. Revizor<sup>3</sup>, V.I. Zlobin<sup>3</sup> (vizlobin@mail.ru)

<sup>1</sup> Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

<sup>2</sup> Center for Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk Region, of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance

<sup>3</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

<sup>4</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk

<sup>5</sup> Central Research Institute of Epidemiology of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow

### Abstract

New data was obtained about the original version of tick-borne encephalitis virus (TBE), circulating in the territory of Eastern Siberia. With the help of molecular hybridization of nucleic acids (MGNK) and genome sequencing we revealed a group of 13 strains having a genetic structure analogous to strain 886-84, which was described earlier as the sole representative of the probable genotype 5. The formation of a separate cluster on the phylogenetic tree, differentiation level of genetic differences from other genotypes more than 12%, own habitat, ecological relationship with all the links of a vector-borne chain, participation in human pathology, the stability and dura-

*tion of circulation in nature confirms the validity of certification of «group 886» as a separate TBEV genotype 5.*

*It is shown that among the representatives of genotype 5 of TBEV there are strains which have a broad spectrum of antigenic relationships, good hemagglutinating and neutralizing activity, high degree of virulence, and resistance to high temperatures. They meet the basic criteria used in the initial selection of candidates for the role of strains for the preparation of diagnostic and vaccine preparations.*

**Key words:** tick-borne encephalitis virus, «group 886» strains of tick-borne encephalitis virus

## Введение

В начале XXI века клещевой энцефалит (КЭ) остается наиболее распространенной тяжелой природно-очаговой инфекцией, передающейся через укус иксодовых клещей. Возбудителем инфекции является вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), который в соответствии с современной классификацией относится к группе вирусов млекопитающих, переносимых клещами, и входит в семейство *Flaviviridae*, род *Flavivirus* [23]. В результате многочисленных исследований, посвященных изучению генетической вариабельности ВКЭ, установлено, что он представлен тремя генотипами (субтипами):

- 1) генотип 1 (дальневосточный субтип);
- 2) генотип 2 (европейский субтип);
- 3) генотип 3 (сибирский субтип).

Каждый из генотипов вируса обладает собственным ареалом, в пределах которого отмечает его абсолютное доминирование [10, 20].

При исследовании этиологической структуры КЭ в Восточной Сибири нами установлена циркуляция ВКЭ трех генотипов при общем доминировании генотипа 3. Кроме того, были обнаружены уникальные штаммы (886-84 и 178-79), обладающие генетической структурой, существенно отличающейся от трех основных генотипов ВКЭ [10].

В настоящее время с помощью метода молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот с генотип-специфическими зондами (МГНК), секвенирования полного генома ВКЭ и его фрагментов нами выявлена группа из 13 штаммов, гомологичных штамму 886-84, которую мы условно обозначили как «группа 886» [6]. Результаты наших исследований свидетельствуют в пользу того, что этой группе штаммов должен быть присвоен статус самостоятельного генотипа.

Оригинальная генетическая структура штаммов «группы 886» выражается в своеобразной фенотипической характеристике, изучение которой представляет значительный научный интерес. Кроме того, учитывая уникальность генетических и антигенных свойств штаммов «группы 886», они, возможно, могут рассматриваться как кандидаты для создания универсальных, эффективных в отношении различных серотипов (генотипов) ВКЭ диагно-

стикумов и вакцин, проблема получения которых до сих пор остается актуальной.

**Цель исследования** состояла в изучении генетических и биологических свойств штаммов ВКЭ «группы 886», циркулирующих на территории Восточной Сибири (Иркутская область, Республика Бурятия, Забайкальский край), оценке их патогенного потенциала, исследовании штаммов по комплексу критериев, учитываемых при отборе штаммов – кандидатов в диагностические и вакцинные препараты.

## Материалы и методы

**Вирус КЭ.** В работе использовано 13 штаммов ВКЭ из коллекции Института эпидемиологии и микробиологии ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН, отнесенных по результатам генотипирования с помощью МГНК или секвенирования полного генома ВКЭ или его фрагментов к «группе 886». Сведения об этих штаммах приведены в таблице 1.

**Генотипирование штаммов.** Для получения генетической характеристики штаммов использовали метод молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) с тремя панелями в составе 40 дезоксиолигонуклеотидных зондов, комплементарных участкам 10 генов различных генотипов ВКЭ. Описание зондов и их локализация на геноме приведены в работе Т.В. Деминой и соавт. [6].

Выделение суммарной РНК из мозга инфицированных мышей или из культур клеток почки эмбриона свиньи (СПЭВ), нанесение ее на нитроцеллюлозные или капроновые фильтры, гибридизацию с дезоксиолигонуклеотидными зондами проводили по общепринятой методике [16].

Аmplификацию осуществляли с праймерами, соответствующими фрагментам 5'-некодирующей области и генам С-рМ-Е-NS1, либо фрагменту гена Е, либо фрагментам генов Е и NS1, синтезированными в Институте ХБифМ СО РАН (Новосибирск). Одно- и двухраундовую ПЦР проводили с использованием данных олигонуклеотидов в качестве праймеров в соответствии с рекомендациями производителя («Биосан», г. Новосибирск).

Определение нуклеотидных последовательностей продуктов ПЦР выполнялось с помощью наборов BigDye Terminators Cycle Sequencing Kit v.3.1 (Applied Biosystems, США) с применением автомати-

Таблица 1.  
Сведения о штаммах «группы 886» ВКЭ, изолированных на территории Восточной Сибири

№ штамма	Год изоляции	Источник изоляции	Место сбора материала
886-84	1984	<i>Myodes (Clethrionomys) rutilus</i>	Иркутская область, Эхирит-Булагатский район
711-84	1984	<i>Myodes rufocanus</i>	Республика Бурятия, Баргузинский район
740-84	1984	<i>Myodes rufocanus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
712-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикоийский район
780-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
617-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
636-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
608-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
606-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
691-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Республика Бурятия, Бичурский район
418-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикоийский район
733-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикоийский район
742-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Забайкальский край, Красночикоийский район

ческого анализатора ДНК модели ABI 310 (Applied Biosystems, США) в Центре секвенирования ДНК СО РАН, г. Новосибирск. Анализ полученных последовательностей осуществляли с помощью программы MEGA 5.0 [28]. Для сравнения использовали последовательности фрагментов генома штаммов ВКЭ, относящихся к различным генетическим типам, из базы данных GenBank. Поиск гомологии полученных нуклеотидных последовательностей с уже известными последовательностями фрагментов геномов ВКЭ проводили с помощью программы BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>).

Нуклеотидные последовательности штаммов «группы 886», полученные в ходе исследования, депонированы в международную электронную базу данных GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/GenBank>), номера доступа: EF469662, EU878281-EU878283, JN936341, JN936347, JN936349, JN936350, JN936353 – JN936355.

Определение нуклеотидных последовательностей генома штамма 886-84 и фрагментов генома штаммов 606-90 и 608-90 проведено Л.С. Карань и соавт. на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

**Иммунотипирование штаммов.** Реакцию диффузной преципитации в агаре (РДПА) ставили по методу Д. Кларка [12] с модификациями С.Г. Рубина [27] и Н.Г. Бочковой [2]. Использовали иммунные сыворотки к прототипным штаммам трех серотипов ВКЭ («Софьин» – дальневосточный серотип, 256 – западный серотип, «Лесопарк-11» и «Айна/1448» – восточно-сибирские серотипы), подвергнутые дозированной адсорбции концентрированными культуральными антигенами, и перекрестно адсорбированные сыворотки к исследуемым штаммам [4].

**Изучение цитопатической активности** проводили по общепринятым методикам. Титры вируса в опытах титрования на культуре клеток СПЭВ определяли по цитопатическому действию (ЦПД) методом полных кумулятивов Рида и Менча и выражали в  $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{мл}$  [26].

**Нейроинвазивность.** Для оценки нейроинвазивности определяли индекс инвазивности (II) – разницу титров вируса при интрацеребральном (mNis) и подкожном (mNsc) заражении мышей, выраженную в  $\lg \text{LD}_{50}/\text{мл}$  [18]. Заражали беспородных белых мышей массой 6 – 8 г, вводя в мозг по 0,03 мл и под кожу по 0,25 мл инокулята. Животных, зараженных интрацеребрально, наблюдали в течение 14 дней, зараженных экстраневрально – 21 день. Титры вируса определяли по методу Рида и Менча. Значение II в пределах 1 – 2,5 свидетельствовало о высоких инвазивных свойствах штамма, способности преодолевать гематоэнцефалический барьер, достигать ЦНС и размножаться в ней. Значение II  $\geq 3$  указывало на сниженную инвазивную активность штамма.

**Терморезистентность** ( $T^{50}$ ) штаммов ВКЭ изучали по методу Э.А. Овчинниковой и др. [17] с использованием суточной культуры клеток СПЭВ, выращенной в 96-луночных планшетах в атмосфере  $\text{CO}_2$ . Уровень терморезистентности оценивали по индексу инактивации – разнице  $\lg$  титров прогретого при 50 °C в течение 15 мин и непрогретого (4 °C) вируса. При разнице титров  $\leq 2,0 \lg$  штамм оценивали как  $T^{50+}$ , от 2,1 до 3,0  $\lg$  – как промежуточный,  $\geq 3,1 \lg$  – как  $T^{50-}$ .

**Rct<sub>42</sub>-признак** (способность вируса к репродукции при супраоптимальной температуре). Для определения  $\text{rct}_{42}$  суточную культуру клеток СПЭВ, выращенную в 96-луночных планшетах, заражали

десятикратными разведениями вирусосодержащей суспензии (с  $10^{-1}$  до  $10^{-10}$ ). Часть клеточных культур, зараженных одним штаммом, инкубировали при 37 °С, другую часть, зараженную тем же штаммом, инкубировали при 42 °С в атмосфере  $CO_2$ . Признак  $rct_{42}$  определяли на 6-й день после заражения и оценивали по разнице lg титров вируса при культивировании штаммов на культуре клеток СПЭВ при температуре 37 и 42 °С. При разнице титров  $\leq 2,0$  lg штамм оценивали как  $rct_{42+}$ , от 2,1 до 3,0 lg – как промежуточный,  $\geq 3,1$  lg – как  $rct_{42-}$ .

**S-признак.** Культуру клеток СПЭВ заражали штаммами ВКЭ, прошедшими не более 4-х пассажей

через мозг белых мышей и трехкратное клонирование. Бляшки появлялись на 3 – 4-е сутки. Учет размера бляшек проводился на 5-е сутки после заражения, когда бляшки увеличивались в размере и становились более отчетливыми и прозрачными. S-признак учитывался как S<sup>+</sup> при диаметре бляшки (d)  $\geq 2,5$  мм; S<sup>+</sup> – при  $2,5 > d \geq 2,0$ ; S<sup>-</sup> – при  $2,0 > d \geq 1,0$ .

**Результаты и обсуждение**

Впервые необычность штамма 886-84 ВКЭ была выявлена при изучении его серологических свойств. А.Г. Трухиной был сделан вывод о том, что данный штамм занимает промежуточное положение между двумя серотипами ВКЭ – восточно-сибирским и дальневосточным и обладает свойствами обоих серотипов [21].

В дальнейшем штамм 886-84 был описан нами как представитель самостоятельного генотипа в

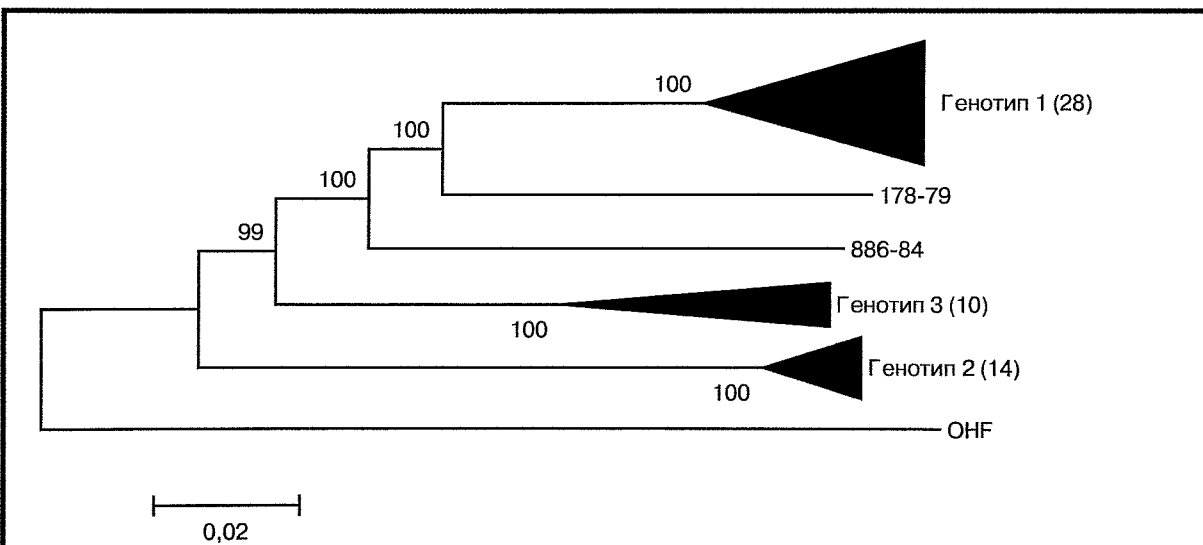
соответствии с критериями, выведенными нами на основе сравнения уровня отличий фрагмента гена E (нуклеотидные позиции 567 – 727) у 29 штаммов, изолированных в различных частях ареала ВКЭ [8]. Оказалось, что при анализе гомологии аминокислотных последовательностей соответствующего фрагмента белка E длиной 53 а.о. штамм 886-84 примыкает к генотипу 3. Он имеет в позиции 206 лейцин, как и все штаммы этого генотипа, а в позиции 234 – аминокислоту аспарагин, как и генотипы 1 и 2 [10]. Исходя из этого, а также по причине того, что гомологичные ему изоляты на тот момент не были обнаружены, мы посчитали, что для выделения этого штамма вируса в отдельный генотип необходимо получение дополнительных данных.

Сопоставление полного генома штамма 886-84 (EF469662) с последовательностями ВКЭ, имеющимися в GenBank, показало, что на филогенетических деревьях он образует самостоятельную ветвь, не входя в состав кластеров трех основных генотипов (рис. 1), и по уровню нуклеотидных и аминокислотных замен также «приближается к границе разделения генотипов» [11] (табл. 2).

Анализ полной аминокислотной последовательности генома штамма 886-84 подтвердил, что его генетическая структура уникальна, она представляет собой «переплетение» из последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3. Например, в наборе из 22-х позиций, однозначно дифференцирующих известные штаммы ВКЭ на три основных генотипа, для штамма 886-84 обнаружено чередование собственных (или уникальных) аминокислот

**Рисунок 1.**

**Филогенетическое древо, демонстрирующее уровень генетического родства 54 штаммов ВКЭ, полученное на основании расшифровки кодирующей области полипротеина (10 242 н.п.). Состав кластеров: генотип 1 – Sofjin [25] X07755, AB022703, AB001026, DQ989336, AY182009, AY217093, JF316707, JF316708, FJ997899, EU816450 – EU816455, AY169390, FJ906622, GQ228395, FJ402885, FJ402886, DQ862460, GU121642, HQ201303, HQ901367, HQ901366, HM859894, HM859895, JN003205; генотип 2 – TEU27495, TEU27491, TEU39292, AF091010, EU106868, DQ401140, GV266392, HM535610, HM535611, HM120875, GU183379 – GU183381, GU183383; генотип 3 – L40361, AF527415, DQ486861, FJ968751, JN003206 – JN003209, GU183382, GU183384**



Эпидемиология и Вакцинопрофилактика № 3 (64)/2012

**Таблица 2.**  
Уровень нуклеотидных и аминокислотных замен между генотипами ВКЭ и штаммом 886-84 (%)

Уровень нуклеотидных замен (%) (кодирующая область полипротеина, длина – 10 242 н.о.)			
	генотип 1	генотип 2	генотип 3
Генотип 1	4,3		
Генотип 2	16,4	2,3	
Генотип 3	14,4	15,2	5,4
178-79	11,0	16,0	14,1
886-84	12,5	15,6	13,7
Уровень аминокислотных замен (%) (полная аминокислотная последовательность полипротеина, длина – 3414 а.о.)			
	генотип 1	генотип 2	генотип 3
Генотип 1	1,3		
Генотип 2	6,9	0,9	
Генотип +	5,3	6,2	1,9
178-79	3,1	6,1	5,2
886-84	3,9	6,0	4,2

Примечание: Серым цветом выделен уровень нуклеотидных и аминокислотных замен внутри генотипа.

(аланин (А) в позиции С-108, серин (S) – NS2A-127 и глицин (G) – NS3-258) с аминокислотами, характерными для каждого из основных генотипов [7] (табл. 3).

В полипротеине штамма 886-84 выявлено 30 уникальных замен, которые, возможно, являются генотип-специфическими для «группы 886». В связи с тем что исследованный нами фрагмент генома у штаммов 617-90, 711-84 и 740-84 соответствует первым 1066 а.о. в составе полипротеина (не депонировано), генотип-специфическую принадлежность (уникальность) удалось подтвердить пока только для 6 замен из 30 (табл. 4).

На настоящий момент с помощью МГНК и секвенирования нами выявлена группа из 13 изолятов, имеющих генетическую структуру, аналогичную штамму 886-84. Для восьми штаммов из этой группы были получены фрагменты геномов длиной

1650 н.о., кодирующие белки С, М и часть белка Е (810 н.о.) (GenBank, номера доступа: EF469662, EU878281 – EU878283, JN936341, JN936347, JN936349 – JN936350, JN936353 – JN936355) (рис. 2). Гомология со штаммом 886-84 составила 98,2 – 99,8%, а уровень различий между штаммами «группы 886» и представителями трех основных генотипов варьировал от 13,1% со штаммом «Софьин» до 16,6% со штаммом «Найдорф».

Проведенные нами исследования позволили установить, что ВКЭ «группы 886» имеет собственный ареал (рис. 3).

Штаммы, входящие в состав данного варианта ВКЭ, были выделены из материала, собранного на территории Республики Бурятия, Иркутской области и Забайкальского края. Об изоляции двух штаммов «группы 886» из клещей *I. persulcatus* (1999 г.)

**Таблица 3.**  
Отличия между штаммами вируса клещевого энцефалита разных генотипов в 22 позициях, выявленные путем сопоставления 54-х полипротеиновых структур

Белок	С			Е			NS1			NS2A					NS3			NS4B			NS5			
	3	108	206	317	54	141	285	100	127	174	175	225	126	258	376	21	28	96	18	297	671	832		
Генотип 1	G	V/L/I	S	I/T	T	S/G	R	N	A	M/V	L	I/V	I	V	I/T	H	E	A/R	G	R	V/G	A/V/T		
Генотип 2	K	I	V	A	S	Q	T	S	D/E	V	C	A	L/I	A	A	R/Q	S	T	N	E/A	L	M		
Генотип 3	R	T	L	T	N	G	K	G/S	G	I/v	I/F	T	M/T	M/V/A	V	Q	G	S	S	G/R	I	T/A		
178-79	R	V	S	T	T	S	K	N	G	M	L	T	I	V	V	Q	G	A	S	G	V	A		
886-84	R	L	L	I	N	S	K	S	M	L	A	I	V	Q	G	A	S	G	V	A				

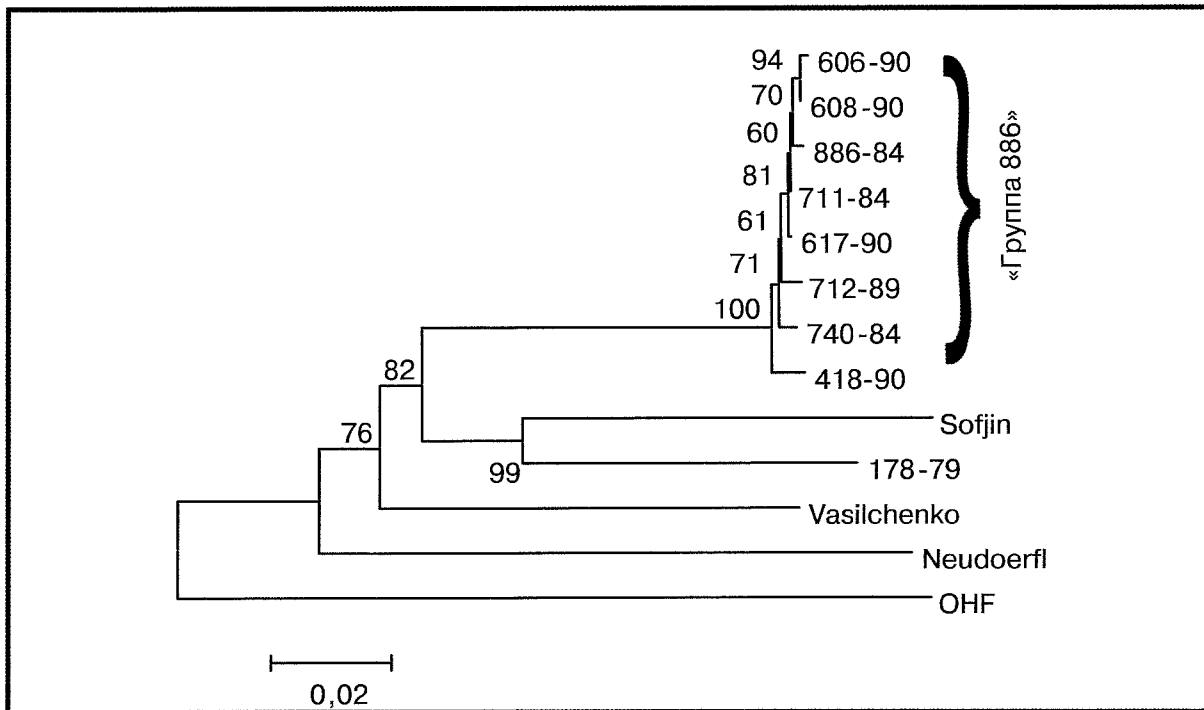
Примечание: Каждый оттенок серого цвета в ячейке указывает на соответствие аминокислотного остатка одному из четырех генотипов ВКЭ. Зеленый цвет ячейки означает, что аминокислота характерна только для штамма 886-84.

**Таблица 4.**  
**Замены на участке полипротеина ВКЭ длиной 1066 а.о. (белки С, М, Е и часть белка NS1),**  
**уникальные для «группы 886»**

Белок	С		М	Е		NS1
Позиция а.о. по полипротеину	98	108	270	688	735	898
Позиция а.о. по белку			158	408	455	122
Генотип 1	A	V/L/I	V	K	L	S
Генотип 2	A	I	V	K	L	S
Генотип 3	T	T	V	K	L/M	S
178-79	A	V	V	K	L	S
«Группа 886»	V	A	A	R	I	A

**Примечание:** Генотип 1 представлен транслированными нуклеотидными последовательностями X07755, AB022703, AB001026, DQ989336, AY182009, AY217093, JF316707, JF316708, FJ997899, EU816450 – EU816455, AY169390, FJ906622, GQ228395, FJ402885, FJ402886, DQ862460, GU121642, HQ201303, HQ901367, HQ901366, HM859894, HM859895, JN003205; генотип 2 – TEU27495, TEU27491, TEU39292, AF091010, EU106868, DQ401140, GV266392, HM535610, HM535611, HM120875, GU183379 – GU183381, GU183383; генотип 3 – L40361, AF527415, DQ486861, FJ968751, JN003206 – JN003209, GU183382, GU183384. «Группа 886» представлена прототипной нуклеотидной последовательностью EF469662 (штамм 886-84), а также депонированными (EU878281 – EU878283) и не депонированными фрагментами генома штаммов 617-90, 711-84 и 740-84.

**Рисунок 2.**  
**Филогенетическое древо (NJ, Kimura 2), построенное на основе анализа фрагмента генома ВКЭ,**  
**соответствующего генам С, М и части гена Е (1650 н.о.)**

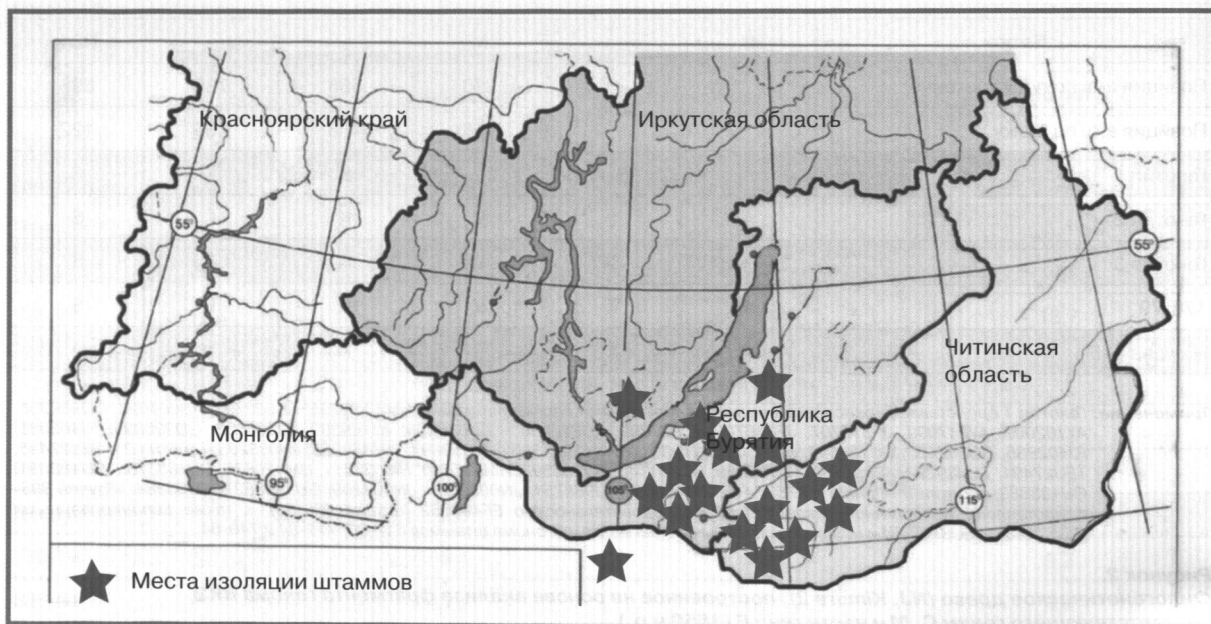


и одного из *Myodes rutilus* (2010 г.), отловленных на территории национального парка «Алханай» Дульдургинского района Забайкальского края, сообщили Е.И. Андаев и соавт. [1]. Недавно в литературе описан случай менингоэнцефалита с летальным исходом в Булганском аймаке Монголии, который был вызван изолятом, имеющим генетическую структуру, аналогичную штамму 886-84 [24].

Общей особенностью вышеперечисленных территорий является то, что на каждой из них отме-

чается совмещение нескольких ландшафтных формаций, что обеспечивает большое разнообразие флоры и фауны. Так, для территории Эхирит-Буллагатского района Иркутской области характерно сочетание таежных ландшафтов с участками перехода от лесостепных к степным ландшафтам. Бичурский район Республики Бурятия представлен экосистемами горной тайги, а также подгорной и горно-котловинной, включающими подгорные степные ландшафты с участками сосновых лесов

Рисунок 3.  
Ареал ВКЭ «группы 886»



и остепненных лугов. Баргузинский район расположен в устье р. Баргузин, в пределах Баргузинской долины, которая лежит в горно-таежной зоне, а ее средняя часть представляет собой остров степных и лесостепных ландшафтов в замкнутой межгорной котловине среди горно-таежных пространств. Красночикийский район Забайкальского края является восточным форпостом Южно-Сибирской горной ландшафтной области. Основные компоненты очаговой территории данной области сходны с имеющимися на юге Иркутской области и Республики Бурятия, где отмечается сочетание горно-таежного, лесостепного и степного ландшафтов. Для «Алханая» также характерно большое ландшафтное разнообразие. Здесь сочетаются степи, луга, леса, скалистые горы. Расположение национального парка на границе пояса бореальных лесов Евразии и степей Даурии имеет особое биоферное значение и обуславливает, в результате взаимопроникновения фаун и флор, значительное видовое разнообразие. Не исключение и Булганский аймак Монголии, расположенный в бассейне реки Селенги, ландшафт которого характеризуется наличием лесостепных, степных и сухостепных зон и речных долин.

Нами получены данные об экологической связи штаммов «группы 886» со всеми звеньями трансмиссивной цепи. Так, штаммы 712-89, 418-90, 606-90, 608-90, 617-90, 636-90, 691-90, 733-90 и 742-90 изолированы от клещей *I. persulcatus*, штаммы 711-84 и 740-84 – из мозга красно-серой полевки, штамм 886-84 – из мозга красной полевки.

Описанный в литературе летальный случай менингоэнцефалита в Монголии, вызванный штаммом, гомологичным штамму 886-84, свидетель-

ствует в пользу возможного участия данного варианта ВКЭ в инфекционной патологии человека, а изоляция штаммов «группы 886» на протяжении длительного периода времени (с 1983 по 2010 г.) подтверждает стабильность его циркуляции на территории Восточной Сибири. Таким образом, штаммы «группы 886» обладают всеми необходимыми характеристиками для их выделения в самостоятельный генотип ВКЭ. Ранее мы предположили, что два штамма – 178-79 и 886-84, не вошедшие в состав трех основных генотипов ВКЭ и образовавшие собственные ветви на филогенетическом древе, могут быть представителями генотипов 4 и 5 [8, 9]. Предложенные данные являются подтверждением и развитием этой гипотезы и позволяют выделить в качестве нового генотипа 5 штаммы, обладающие комплексом свойств, присущих описанному в настоящей работе штаммам «группы 886» ВКЭ.

Наряду с установлением оригинальной генетической структуры штаммов «группы 886» мы сочли необходимым оценить их фенотипические характеристики, которые являются важной составляющей полноценного представления о природе и свойствах вируса и имеют большое значение для практической вирусологии.

Наиболее важны в биологической характеристике вирусов их патогенные свойства. Учитывая факт, что ВКЭ «группы 886» принимает участие в инфекционной патологии человека [24], изучение патогенного потенциала данного варианта вируса приобретает первостепенное значение. Оценку степени вирулентности штаммов ВКЭ «группы 886» проводили по двум показателям: среднему инфекционному титру при заражении молодых белых мышей через мозг и при периферическом введе-



нии. Периферическую активность характеризовали индексом инвазивности (II). Результаты определения данных показателей у десяти штаммов ВКЭ из «группы 886» приведены в таблице 5.

Титры вируса при мозговом заражении мышей колебались от 6,64 до 10,9 Ig LD<sub>50</sub>/мл, периферическая активность штаммов варьировала от 3,8 до 9,8 Ig LD<sub>50</sub>/мл. Индексы инвазивности находились на уровне высоких и средних значений (от 0,8 до 3,04 Ig LD<sub>50</sub>/мл). Шесть штаммов из «группы 886» обладали высокими инвазивными свойствами, что свидетельствует об их способности преодолевать гематоэнцефалический барьер, достигать ЦНС и размножаться в ней. Наибольшими инвазивными свойствами обладали штаммы, изолированные

от грызунов, а также штамм 712-89, изолированный от клещей из Красночуйского района Забайкальского края. Два штамма (606-90 и 608-90) из Бичурского района Республики Бурятия обладали низкой нейроинвазивной активностью.

Дополнительно для характеристики вирулентных свойств штаммов «группы 886» нами определены такие показатели, как средняя продолжительность жизни (СПЖ) и процент летальности зараженных мышей (табл. 6).

Показатели средней продолжительности жизни мышей после заражения различными штаммами варьировали от 5,0 ± 0,45 до 6,8 ± 0,76 дня, процент летальности – от 70 ± 3,65 до 100. Штаммы, изолированные от *I. persulcatus*, собранных на тер-

**Таблица 5.**  
Индекс инвазивности штаммов ВКЭ «группы 886»

Штамм	Источник изоляции	mNic (Ig LD <sub>50</sub> /мл)	mNsc (Ig LD <sub>50</sub> /мл)	mNic-mNsc	II
691-90	<i>I. persulcatus</i>	7,02	5,1	1,92	+
418-90	<i>I. persulcatus</i>	9,72	7,8	1,52	+
886-84	<i>Myodes rutilus</i>	8,58	7,16	1,2	+
712-89	<i>I. persulcatus</i>	10,9	9,8	1,1	+
711-84	<i>Myodes rufocanus</i>	6,75	4,6	1,0	+
740-84	<i>Myodes rufocanus</i>	10,2	9,4	0,8	+
617-90	<i>I. persulcatus</i>	6,64	3,8	2,84	±
636-90	<i>I. persulcatus</i>	7,06	4,35	2,71	±
608-90	<i>I. persulcatus</i>	7,9	4,86	3,04	-
606-90	<i>I. persulcatus</i>	7,02	4,02	3,0	-

**Таблица 6.**  
Результаты определения средней продолжительности жизни и процента летальности мышей, зараженных штаммами ВКЭ «группы 886»

№ штамма	Источник изоляции	СПЖ (дни ± m)	Летальность (% ± m)
711-84	<i>Myodes rufocanus</i>	5,1 ± 0,49	100
740-84	<i>Myodes rufocanus</i>	5,2 ± 0,24	100
712-89	<i>I. persulcatus</i>	5,3 ± 0,79	100
780-89	<i>I. persulcatus</i>	6,6 ± 0,45	100
691-90	<i>I. persulcatus</i>	6,0 ± 0,89	100
418-90	<i>I. persulcatus</i>	6,3 ± 0,06	100
733-90	<i>I. persulcatus</i>	5,0 ± 0,45	100
742-90	<i>I. persulcatus</i>	6,8 ± 0,76	100
886-84	<i>Myodes rutilus</i>	6,1 ± 0,35	93,8 ± 1,91
606-90	<i>I. persulcatus</i>	5,9 ± 0,27	93,3 ± 1,98
636-90	<i>I. persulcatus</i>	5,3 ± 0,44	88,9 ± 2,5
608-90	<i>I. persulcatus</i>	6,4 ± 0,89	77,8 ± 3,3
617-90	<i>I. persulcatus</i>	5,3 ± 1,03	70 ± 3,65



ритории Красночико́йского района Забайкальско-го края, в 100% случаев вызывали летальный ис-ход у лабораторных животных.

Ранее мы уже обращали внимание на то, что в литературе описаны тяжелые клинические случаи КЭ именно в тех очагах, где обнаружены штам-мы ВКЭ «группы 886». Эти очаги располагаются в Красночико́йском районе Забайкальского края и Бичурдском районе Бурятии [5, 15, 22].

Недавно в научной литературе появилось сооб-щение о случае менингоэнцефалита с летальным исходом в Монголии, вызванного изолятом ВКЭ, уровень гомологии которого со штаммом 886-84 составил 98,5%. Заражение данного человека произошло на территории Булганского аймака, примыкающего с юга к четырем очагам, в кото-рых был собран материал и изолированы штаммы «группы 886». Через 11 дней после укуса пациент был госпитализирован с диагнозом «менингоэн-цефалит» и скончался на 11-й день болезни [24]. Обнаружение РНК ВКЭ в образцах продолговато-го мозга, коры головного мозга и мягкой мозго-вой оболочки указывает на многоуровневую лока-лизацию поражений, которая присуща, по данным литературы, наиболее тяжелым формам острого КЭ, приводящим к летальному исходу и инвалиди-зации [19].

Учитывая уникальность генетических и анти-генных свойств штамма 886-84, он сам и другие штаммы «группы 886», возможно, могут рассма-триваться как кандидаты для создания универ-сальных, эффективных в отношении различных се-ротипов (субтипов) ВКЭ диагностикумов и вакцин, проблема создания которых до сих пор остается актуальной. Мы провели изучение штаммов ВКЭ «группы 886» по комплексу предложенных Л.С. Ве-

ретой и М.С. Воробьевой критериев, предъявляе-мых к таким штаммам [3].

К свойствам, обусловленным белками обо-лочка вирусона, относятся гемагглютинирующая, антигенная активности, термочувствительность и другие свойства. При исследовании штаммов в реакции гемагглютинации с гусиными эритро-цитами все штаммы ВКЭ «группы 886» проявля-ли гемагглютинирующую активность (титр в РГА 1:1280 – 10 240). В РДПА с перекрестно адсорби-рованными штаммоспецифическими сыворотками штамм 886-84 проявлял одинаковую степень род-ства со всеми подтипами ВКЭ. Высокая степень антигенного перекреста с восточно-сибирским и дальневосточным серотипами отмечена в РН у штаммов 886-84, 711-84 и 740-84 [4]. В РН штамм 886-84 проявлял антигенное родство со штаммом «Лесопарк-11», штамм 740-84 – с дальневосточ-ным штаммом «Софьин» и штаммом «Лесопарк-11». Штамм 711-84 не удалось четко типировать в дан-ной реакции. Результаты антигенного типирования в РДПА и РН приведены в таблицах 7 и 8.

Одним из важных генетических признаков, ко-торый учитывается при первоначальном отборе штаммов ВКЭ для производства инактивирован-ных препаратов, является устойчивость вирусов к прогреванию. Результаты определения индекса инактивации при температуре 50 °С (T<sup>50</sup>) 13 штам-мов «группы 886» приведены в таблице 9.

Показатель Ig ТЦД<sub>50</sub>/мл при 37 °С варьиро-вал от 3,5 до 8,26. По маркеру терморезистент-ности все изученные штаммы разделились на три группы: термостабильные (T<sup>50+</sup>) – девять штам-мов, термолабильные (T<sup>50-</sup>) – один штамм и за-нимающие промежуточное положение (T<sup>50±</sup>) – три штамма. Все штаммы, изолированные от клещей

**Таблица 7.**  
**Иммунотипирование штаммов ВКЭ «группы 886» в РДПА**

Антиген штамма		Сыворотка к штамму						Резуль- ты анти- генного типиро- вания	
		256, истощ. а/г «Айна»	«Айна», истощ. а/г «Софьин»	«Лесо- парк-11», истощ. а/г «Софьин»	«Софьин», истощ. а/г 256	«Айна», истощ. а/г 256	«Софьин», истощ. а/г «Лесо- парк-11»		«Айна», истощ. а/г «Лесо- парк-11»
Прототипные штаммы	«Айна/1448»	0	4	4	2	4	0	0	В-С
	«Софьин»	0	0	0	4	0	4-8	0	Д-В
	256	2-4	0	2	0	0	0	0	З
	«Лесо- парк-11»	2	4	2-4	0	2	0	0	В-С
Штаммы «группы 886»	740-84	0	4	4	0	0	0	0	В-С
	711-84	0	4-8	4	2-4	0	4	0	В-С, Д-В
	886-84	4	4	4	2	2	4-8	0	З, В-С, Д-В

**Примечание:** В таблице указаны обратные титры преципитирующих антител; 0 – отрицательный результат при использовании сыворотки в разведении 1:32.  
З – западный антигенный вариант; В-С – восточно-сибирский; Д-В – дальневосточный.

**Таблица 8.**  
**Реакция нейтрализации штаммов ВКЭ «группы 886» антисыворотками к прототипным штаммам ВКЭ и вирусу комплекса КЭ**

	Штамм	Иммунная сыворотка				Результаты антигенного типирования
		«Софьин»	«Лесопарк-11»	256	КЛБ	
Прототипные штаммы вируса КЭ и вирусов комплекса КЭ	«Софьин»	<b>10 240</b>	1280	1280	1280	Д-В
	«Лесопарк-11»	5120	<b>10 240</b>	10 240	1280	В-С
	256	10 240	2560	<b>10 240</b>	5120	З
	КЛБ	640	640	640	<b>5120</b>	КЛБ
Штаммы «группы 886»	740-84	<b>10 240</b>	<b>10 240</b>	2560	1280	Д-В, В-С
	711-84	<b>5120</b>	<b>5120</b>	2560	1280	Д-В, В-С
	886-84	<b>5120</b>	<b>10240</b>	2560	1280	В-С, Д-В

**Примечание:** В таблице указаны обратные титры антител; жирным шрифтом выделены значимые показатели нейтрализации (за значимые титры принимались показатели нейтрализации прототипного штамма этой же сывороткой в гомологичной системе). КЛБ – прототипный штамм вируса киассанурской лесной болезни. З – западный антигенный вариант; В-С – восточно-сибирский; Д-В – дальневосточный.

**Таблица 9.**  
**Результаты определения терморезистентности штаммов ВКЭ «группы 886»**

Штамм	Источник изоляции	Lg ТЦД <sub>50</sub> /мл при 37 °С	Lg ТЦД <sub>50</sub> /мл при 50 °С	Разница 37 – 50 °С	T <sup>50</sup>
886-84	<i>Myodes rutilus</i>	7,08	6,9	0,18	+
711-84	<i>Myodes rufocanus</i>	8,26	7,07	1,2	+
742-90	<i>I. persulcatus</i>	3,5	2,23	1,27	+
691-90	<i>I. persulcatus</i>	4,84	3,43	1,41	+
733-90	<i>I. persulcatus</i>	4,25	2,5	1,75	+
606-90	<i>I. persulcatus</i>	4,0	2,23	1,77	+
712-89	<i>I. persulcatus</i>	4,0	2,23	1,77	+
418-90	<i>I. persulcatus</i>	4,0	2,22	1,78	+
740-84	<i>Myodes rufocanus</i>	7,18	4,78	2,4	±
608-90	<i>I. persulcatus</i>	4,5	2,0	2,5	±
287-83	<i>I. persulcatus</i>	5,33	2,5	2,83	±
617-90	<i>I. persulcatus</i>	8,0	3,67	4,33	–

*I. persulcatus*, собранных на территории Красночи- койского района Забайкальского края, оказались термостабильными.

К генетическим признакам, связанным с осо- бенностями внутриклеточной репродукции ВКЭ, относятся цитопатическая активность, размер и характер бляшек в культуре клеток под агаро- вым покрытием (S-признак), способность к ре- продукции при различных температурах (rct- или ts-признак).

При заражении культуры клеток СПЭВ все штаммы ВКЭ «группы 886» вызывали деструкцию клеточного монослоя на 4 – 6-е сутки. Определе- ние размера бляшек в культуре клеток под агаро- вым покрытием (S-признак) показало гетероген- ность изученных штаммов по данному маркеру.

Так, штамм 740-84 формировал крупные бляшки диаметром 3,0 мм (S<sup>+</sup>), штамм 886-84 – средние d = 2,0 мм (S<sup>+</sup>), штамм 711-84 – мелкие бляшки d = 1,0 – 1,5 мм (S<sup>-</sup>).

Большинству вирусов свойственно размноже- ние в чувствительных клетках в определенной тем- пературной зоне, за пределами которой формиро- вание зрелых вирусных частиц обычно не происхо- дит. Ряд авторов, изучая способность штаммов ВКЭ размножаться в культуре клеток СПЭВ при разных температурах (rct-признак), пришли к выводу, что данный маркер является важной фенотипической характеристикой вируса и связан с вирулентно- стью [13, 14].

Нами проведено определение генетического маркера rct<sub>42</sub> у 12 штаммов «группы 886» (табл. 10).

Таблица 10.

Результаты определения генетического маркера  $rct_{42}$  у штаммов ВКЭ «группы 886»

Штамм	Источник изоляции	Lg ТЦД <sub>50</sub> /мл при 37 °С	Lg ТЦД <sub>50</sub> /мл при 42 °С	37–42 °С	Rct <sub>42</sub>
606-90	<i>I. persulcatus</i>	4,0	6,83	-2,83	+
733-90	<i>I. persulcatus</i>	4,25	5,57	-1,32	+
636-90	<i>I. persulcatus</i>	4,78	5,78	-1,0	+
691-90	<i>I. persulcatus</i>	4,84	5,25	-0,41	+
608-90	<i>I. persulcatus</i>	4,5	4,78	-0,28	+
740-84	<i>Myodes rufocanus</i>	7,18	6,95	0,23	+
742-90	<i>I. persulcatus</i>	3,5	3,0	0,5	+
418-90	<i>I. persulcatus</i>	4,0	3,0	1,0	+
712-89	<i>I. persulcatus</i>	4,0	2,23	1,77	+
617-90	<i>I. persulcatus</i>	8,0	5,67	2,33	±
711-84	<i>Myodes rufocanus</i>	8,26	5,90	2,36	±
886-84	<i>Myodes rutilus</i>	7,08	3,3	3,78	-

Изучение способности штаммов размножаться при 42 °С показало гетерогенность штаммов ВКЭ «группы 886» по этому признаку. Пять изученных штаммов лучше размножались на культуре клеток СПЭВ при супраоптимальной температуре (42 °С). Причем из девяти «клещевых» штаммов восемь имели  $rct_{42}$ -признак. Среди штаммов «группы 886», изолированных от грызунов, наблюдалась большая гетерогенность. Штамм 740-84 обладал  $rct_{42}$ -признаком, штамм 886-84 –  $rct_{42}$ -признаком, штамм 711-84 –  $rct_{42}$ -признаком. Все штаммы, изолированные от иксодовых клещей, отловленных на территории Красночикуйского района Забайкальского края, активно репродуцировались при температуре 42 °С.

**Выводы**

1. Получены новые данные об оригинальном варианте ВКЭ, циркулирующем на территории Восточной Сибири. Продемонстрирована уникальность генетической структуры штаммов ВКЭ «группы 886», которая представляет собой «переплетение» из аминокислотных последовательностей, характерных для генотипов 1, 2 и 3.
2. Показано, что данный вариант ВКЭ может рассматриваться как самостоятельный генотип 5 ВКЭ (высокий уровень генетических отличий от других генотипов – более 12%, наличие собственного ареала, экологическая связь со всеми звеньями трансмиссивной цепи, участие в инфекционной патологии человека, стабильность и длительность циркуляции в природе).

3. Выявленная способность развития очаговых форм КЭ с летальным исходом и результаты лабораторной оценки степени вирулентности свидетельствуют о высоком патогенном потенциале ВКЭ «группы 886».
4. Изучение генетических маркеров, связанных с особенностями внутриклеточной репродукции, показало, что штаммы «группы 886» обладают хорошими адаптивными способностями и, следовательно, могут легко приспосабливаться к циркуляции в составе разнообразных биоценозов на территории различных ландшафтно-географических зон.
5. Среди исследованной в данной работе выборки имеются штаммы, обладающие широким спектром антигенных связей, хорошей гемагглютинирующей и нейтрализующей активностью, высокой степенью вирулентности, устойчивостью к воздействию высоких температур. Они соответствуют основным критериям первоначального отбора штаммов на роль кандидатов для приготовления диагностических и вакцинных препаратов.

Авторы выражают благодарность коллегам – сотрудникам бывшего отдела природно-очаговых инфекций Иркутского ИЭМ Е.В. Арбатской, И.В. Воронко, О.З. Горину, Н.А. Гусаровой, Г.А. Данчиновой, В.М. Коган, С.И. Липину, О.В. Мельниковой, А.Г. Трухиной, принимавшим в разные годы участие в сборе полевого материала.

**Литература**

1. Андаев Е.И., Сидорова Е.А., Борисова Т.И. и др. Клещевой энцефалит в Забайкальском крае и молекулярно-биологическая характеристика возбудителя // Национальные при-

оритеты России (Специальный выпуск). 2011. № 2 (5). С. 148 – 150.  
 2. Бочкова Н.Г., Жезмер В.Ю., Трухина А.Г. и др. Изучение серотипа Айна/1448 вируса клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. 1985. № 5. С. 572 – 575.



3. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. – М.: Медицина, 1990. – 124 с.
4. Верховина М.М. Молекулярно-эпидемиологическая и генетическая характеристика региональной популяции вируса клещевого энцефалита Восточной Сибири: Дис. ... к.б.н. – Иркутск, 2000. – 163 с.
5. Горин О.З., Мунгалова Н.П., Леонов В.А. и др. Ситуация по клещевому энцефалиту на западе Читинской области / В кн.: Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири: Сб. науч. работ ИЭМ СО РАМН к 80-летию института. – Иркутск, 1992. С. 44 – 53.
6. Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Верховина М.М. и др. Генетическая вариабельность и генотипирование вируса клещевого энцефалита с помощью дезоксирибонуклеотидных зондов // Вопр. вирусол. 2009. № 3. С. 33 – 42.
7. Демина Т.В., Джиоев Ю.П., Козлова И.В. и др. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования // Вопр. вирусол. 2012. № 4 (в печати).
8. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В. и др. Анализ генетической вариабельности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки E // Вопр. вирусол. 2001. № 1. С. 2 – 16.
9. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И. и др. Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа гомологии фрагмента гена белка оболочки // Вопр. вирусол. 2001. № 1. С. 16 – 21.
10. Злобин В.И., Беликов С.И., Джиоев Ю.П. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 271 с.
11. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г. и др. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюл. СО РАМН. 2007. № 4. С. 34 – 40.
12. Кларк Д. Дальнейшие исследования антигенных связей между арбовирусами группы Б // Бюл. ВОЗ. 1964. Т. 31. № 1. С. 50 – 67.
13. Левкович Е.Н., Карпович Л.Г., Логинова Н.В. Изучение штаммов вируса клещевого энцефалита, выращиваемых в культуре ткани при различных температурах / В кн.: Клещевой энцефалит, кемеровская клещевая лихорадка, геморрагические лихорадки и другие арбовирусные инфекции. – М., 1964. С. 52 – 54.
14. Либикова Е., Станчек Д. Характеристика трех различных видов одного штамма клещевого энцефалита // Acta Virol. Т. 9. С. 481 – 487.
15. Лохов М.Г., Блиникова И.А. К структурно-функциональной характеристике очагов клещевого энцефалита в Бичурском районе Бурятской АССР / В кн.: Природно-очаговые инфекции в Восточной Сибири: Сб. науч. тр. – Иркутск: Иркут. мед. ин-т, 1986. С. 44 – 51.
16. Молекулярная клиническая диагностика: метод / Под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. – М.: Мир, 1999 – 558 с.
17. Овчинникова Э.А., Карпович Л.Г., Левкович Е.Н. Изучение терморезистентности штаммов вируса комплекса клещевого энцефалита, обладающих различной нейровирулентностью для лабораторных животных // Вопр. вирусол. 1967. № 5. С. 607.
18. Погодина В.В., Савинов А.П. Variation in the pathogenicity of viruses of the tick-borne encephalitis complex for different animal species. I. Experimental infection of mice and hamsters // Acta Virologica. 1964. № 8. С. 424 – 434.
19. Погодина В.В., Левина Л.С., Карань Л.С. и др. Летальные исходы клещевого энцефалита, вызванного сибирским подтипом возбудителя в европейской части России и на Урале // Мед. вирусология, 2009. Т. XXVI. С. 121, 122.
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. № 3. С. 20 – 25.
21. Трухина А.Г. Особенности циркуляции возбудителя КЭ в зоне распространения двух серотипов вируса на территории Прибайкалья: Дис. ... к.м.н. – Иркутск, 1989. – 176 с.
22. Шасатиов Ш.Ш., Домаев Ю.А. К вопросу о клещевом энцефалите в Читинской области / В кн.: Влияние природно-климатических факторов на функциональное состояние человека. – Чита, 1980. С. 97 – 99.
23. Heinz F.X., Collet M.S., Purcell R.H. et al. Family Flaviviridae / Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: 7 report of the International committee of taxonomy of viruses. – San Diego, 2000. P. 1217 – 1225.
24. Khasnatinov M.A., Danchinova G.A., Unursaikhan U. et al. Characterization of tick borne encephalitis virus that caused the lethal meningoencephalitis human in Mongolia / Inter. Conference Zoonotic Infections Disease and Tourism. – Ulaanbaatar, 2009. P. 88 – 93.
25. Pletnev A.G., Yamshikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus // Virology. 1990. V. 174. P. 250 – 263.
26. Reed L., Muench H.A. A simple method of estimating fifty per cent endpoints // Am. J. Hyg. 1938. № 27. С. 493 – 497.
27. Rubin S.G., Chumakov M.P. New data on the antigenic types of tick-borne encephalitis (TBE) virus // Arboviruses in the Mediterranean Countries. – Stuttgart, New York, 1980. P. 231 – 236.
28. Tamura K., Peterson D., Peterson N. et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods // Molecular Biology and Evolution. 2011. V. 28 (10). P. 2731 – 2739.

**ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

**О завершении двухтуровой дополнительной иммунизации против полиомиелита в субъектах Российской Федерации**

Пресс-релиз от 28.05.2012

25 мая в Российской Федерации успешно завершилась кампания по дополнительной иммунизации детей от одного года до трех лет против полиомиелита, целью которой было укрепление популяционного иммунитета к полиомиелиту.

Согласно постановлению Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.02.2012 года № 17 «О проведении дополнительной иммунизации населения против полиомиелита в Российской Федерации в 2012 году» иммунизация проводилась в два тура: с 23 по 27 апреля 2012 года (1-й тур) и с 21 по 25 мая 2012 года (2-й тур).

Прививки против полиомиелита получили более 315 тыс. детей, из них около 228 тыс. детей в субъектах Северо-Кавказского федерального округа (свыше 99% от числа подлежащих иммунизации). В 62 субъектах Российской Федерации, где своевременный охват прививками против полиомиелита не достиг 95% (в городах, районах, населенных пунктах, лечебно-профилактических, детских учреждениях, на врачебных и фельдшерских участках), проведена подчищающая иммунизация детей от года до трех лет.

В ходе прививочной кампании кроме детей, постоянно проживающих на данных территориях, прививались дети мигрантов.

В подготовительный период и во время иммунизации в субъектах Российской Федерации проводилась широкая кампания по информированию населения о целях иммунизации, активно работали «горячие линии» Роспотребнадзора и органов управления здравоохранением, прошло более 700 выступлений по региональным каналам телевидения и на радио, интервью в прессе, выпущено более 102 тыс. экземпляров печатной продукции (листовок, памяток, бюллетеней).

Дополнительная иммунизация детей против полиомиелита позволяет предупредить заболевание и его распространение в случае завоза дикого вируса полиомиелита из неблагополучных стран на территорию Российской Федерации.

**Руководитель Г.Г. Онищенко**

**Источник:** <http://rosпотребнадзор.ru/>