

Сочетанные очаги трансмиссивных клещевых инфекций на территории Прибайкалья

И.В. Козлова¹ (diwerhoz@rambler.ru), М.М. Верхозина¹ (diwerhoz@rambler.ru), Т.В. Демина¹ (demina2006@mail.ru), Ю.П. Джгоев¹ (alanir07@mail.ru), Е.К. Дорощенко¹ (diwerhoz@rambler.ru), О.В. Лисак¹ (lisak.liza@rambler.ru), Л.С. Карань² (mailto.Karan@pcr.ru), Н.М. Колясникова² (mailto.Karan@pcr.ru), В.А. Рар³ (rarv@niboch.nsc.ru), Н.В. Фоменко³ (fom@niboch.nsc.ru), С.Е. Ткачев³ (sergey.e.tkachev@mail.ru), О.Л. Богомазова⁴ (fguz@sesoirk.irkutsk.ru), В.А. Борисов⁵ (borisov40@mail.ru), М.К. Туваков⁵ (tuvakov@mail.ru), В.И. Злобин^{5,6} (vizlobin@mail.ru)

¹ Институт эпидемиологии и микробиологии НЦ ПЗСиРЧ Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск

² ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, г. Новосибирск

⁴ ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области»

⁵ Иркутский государственный медицинский университет Росздрава

⁶ ГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» РАМН, Москва

Резюме

В статье дана комплексная характеристика современной эпидемиологической ситуации в отношении трех официально регистрируемых на территории Прибайкалья трансмиссивных клещевых инфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой риккетсиоз). Выявлены новые для данного региона нозологические формы (моноцитарный эрлихиоз человека и гранулоцитарный анаплазмоз человека) и патогены (*E. muris*, *A. phagocytophilum*, «*Candidatus Neoehrlichia mikurensis*», *R. raoultii* (генотипы *R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*, *R. sp. RpA4*), *B. miyamotoi*). Отмечена высокая степень сочетанности природных очагов как ранее известных, так и «новых» трансмиссивных клещевых инфекций. Показана значительная генетическая вариабельность штаммов вируса КЗ, изолированных на территории Иркутской области и Республики Бурятия. Установлено, что в Прибайкалье циркулирует вирус клещевого энцефалита трех генотипов (дальневосточного, западного и урало-сибирского), при доминировании урало-сибирского. Обнаружены штаммы с уникальной генетической структурой (178-79 и 886-84), в геноме которых отмечено чередование аминокислот, характерных для двух или даже трех генотипов в пределах одного гена, а также «микст-штаммы».

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, клещевой риккетсиоз, моноцитарный эрлихиоз человека, гранулоцитарный анаплазмоз человека, генетическая вариабельность

Combined Natural Foci of Tick Borne Infections in Baikal Region

I.V. Kozlova¹ (diwerhoz@rambler.ru), M.M. Verkhovina¹ (diwerhoz@rambler.ru), T.V. Demina¹ (demina2006@mail.ru), Yu.P. Dzhoiev¹ (alanir07@mail.ru), E.K. Doroshchenko¹ (diwerhoz@rambler.ru), O.V. Lisak¹ (lisak.liza@rambler.ru), L.S. Karan² (mailto.Karan@pcr.ru), N.M. Koliashnikova² (mailto.Karan@pcr.ru), V.A. Rar³ (rarv@niboch.nsc.ru), N.V. Fomenko³ (fom@niboch.nsc.ru), S.E. Tkachev³ (sergey.e.tkachev@mail.ru), O.L. Bogomazova⁴ (fguz@sesoirk.irkutsk.ru), V.A. Borisov⁵ (borisov40@mail.ru), M.K. Tuvakov⁵ (tuvakov@mail.ru), V.I. Zlobin^{5,6} (vizlobin@mail.ru)

¹ Institute of Epidemiology & Microbiology, Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Irkutsk

² Central Research Institute of Epidemiology, Ministry of Public Health Service of Russian Federation, Moscow

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology of the Irkutsk Region

⁵ Irkutsk State Medical University, Ministry of Public Health Service of Russian Federation

⁶ D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Abstract

The complex characteristic of modern epidemiological situation concerning three officially registered tick-borne infections (tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis and tick-borne

rickettsiosis) in Baikal region is given in the article. Two new nosological forms human monocytic ehrlichiosis and human granulocytic anaplasmosis and some new pathogens (E. muris, A. phagocytophilum, «Candidatus Neoehrlichia mikurensis», R. raoultii (R. sp. DnS14, R. sp. DnS28, R. sp. RpA4 genotypes), B. miyamotoi) were revealed. The high degree of combined natural foci manifestation was shown for both earlier known and «new» tick-borne infections. The significant genetic variability of tick-borne encephalitis virus strains isolated on the territory of Irkutsk region and Buryat Republic was shown. It was found that the tick-borne encephalitis virus of three genotypes (Ural-Siberian, Far-Eastern and Western) are circulating in Baikal region with the dominance of Ural-Siberian genotype. Also the strains with unique genetic structure (strains 178-79 and 886-84) whose genomes have the nucleotide substitutions typical for two or even for three genotypes within one gene sequence or «mixed-strains» were revealed.

Key words: tick-borne encephalitis virus, tick-borne borreliosis, tick-borne rickettsiosis, human monocytic ehrlichiosis, human granulocytic anaplasmosis, genetic variability

Введение

Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции отличаются большим этиологическим разнообразием – возбудителями различных нозологических форм являются вирусы, риккетсии, бактерии, простейшие. Последние пятнадцать лет в России, и особенно в Восточной Сибири, характеризуются беспрецедентным ростом заболеваемости населения клещевым энцефалитом (КЭ), иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ), клещевым риккетсиозом (КР).

Современная эпидемиологическая ситуация характеризуется не только ростом известных клещевых инфекций (КЭ, ИКБ, КР), но и выявлением новых нозологических форм и патогенов. Так, на эндемичных по КР и сопредельных с ними территориях юга Сибири, Северного Казахстана, Дальнего Востока выявлен и охарактеризован ряд риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ), существенно отличающихся от *R. sibirica* [1, 2, 7 – 12], патогенность которых для человека не изучена.

В клещах тех же видов, с которыми связана передача вируса КЭ и боррелий, обнаружены *Ehrlichia muris* и *Anaplasma phagocytophilum*, и описаны эрлихиозные заболевания – моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ). В 2003 году на территории Прибайкалья впервые верифицированы случаи заболеваний МЭЧ и ГАЧ.

Чрезвычайно важным новым аспектом является то, что разные клещевые вирусные, бактериальные и риккетсиозные инфекции формируют сочетанные природные очаги. Для их комплексной характеристики необходимы анализ заболеваемости инфекциями, в отношении которых осуществляется официальная регистрация (КЭ, ИКБ, КР), сбор информации о случаях «новых» клещевых инфекций, изучение спектра

и генетической variability циркулирующих на территории «клещевых патогенов».

Цель работы – комплексная характеристика эпидемиологической ситуации в отношении трансмиссивных клещевых инфекций на территории Прибайкалья.

Материалы и методы

Для анализа эпидемиологической ситуации по трансмиссивным клещевым инфекциям в Иркутской области использованы архивные данные о заболеваемости КЭ, ИКБ, КР Управления Роспотребнадзора по Иркутской области за период с 1979 по 2008 год.

Изучение генетической variability вируса КЭ проводили с использованием различных молекулярно-генетических подходов: метода молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) с панелью из 40 дезоксиолигонуклеотидных зондов [13], секвенирования фрагментов и полного генома вируса, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени на основе гибридизационно-флуоресцентной детекции с генотип-специфическими зондами [14]. ОТ-ПЦР в режиме реального времени проводили на базе ЦНИИ эпидемиологии (ЦНИИЭ) Роспотребнадзора РФ (Москва). Секвенирование геномов штаммов вируса КЭ осуществляли в ЦНИИЭ и Центре секвенирования ДНК Сибирского отделения РАН (г. Новосибирск).

Исследовали 153 штамма вируса КЭ и девять изолятов РНК, выделенных из различных биологических объектов, собранных в природных очагах Республики Бурятия и Иркутской области с 1963 по 2009 год.

Детекцию и идентификацию эрлихий/анаплазм и риккетсий проводили с помощью ПЦР в два эта-

па. На первом этапе использовали родоспецифичные праймеры из области гена *gltA* (для риккетсий) и из области гена *16S рРНК* (для эрлихий). На втором этапе видовую принадлежность и генетические варианты выявленных риккетсий определяли с помощью праймеров, специфичных к участкам гена *rOmpA* *R. sibirica* и *R. slovaca*. Идентификацию эрлихий и анаплазм осуществляли с помощью праймеров, специфичных к *A. phagocytophilum* и *E. muris*. Определение нуклеотидных последовательностей положительных в ПЦР образцов проводили в Центре секвенирования ДНК Сибирского отделения РАН (г. Новосибирск). Кроме того, часть исследований по детекции РНК и ДНК клещевых патогенов осуществляли на базе ЦНИИЭ.

Обнаружение антител к возбудителям МЭЧ и ГАЧ проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА-тест-системы НПО «Омикс», Санкт-Петербург).

Результаты и обсуждение

В настоящее время на территории Прибайкалья официально регистрируются три трансмиссивных клещевых инфекции – КЭ, ИКБ и КР. Анализ эпидемиологической ситуации в отношении этих инфекций проведен нами на примере Иркутской области. Он показал, что основные закономерности развития эпидемического процесса КЭ, ИКБ и КР на данной территории сходны с таковыми в других эндемичных регионах России.

К наиболее значимым эпидемиологическим особенностям современного КЭ в Иркутской области относятся:

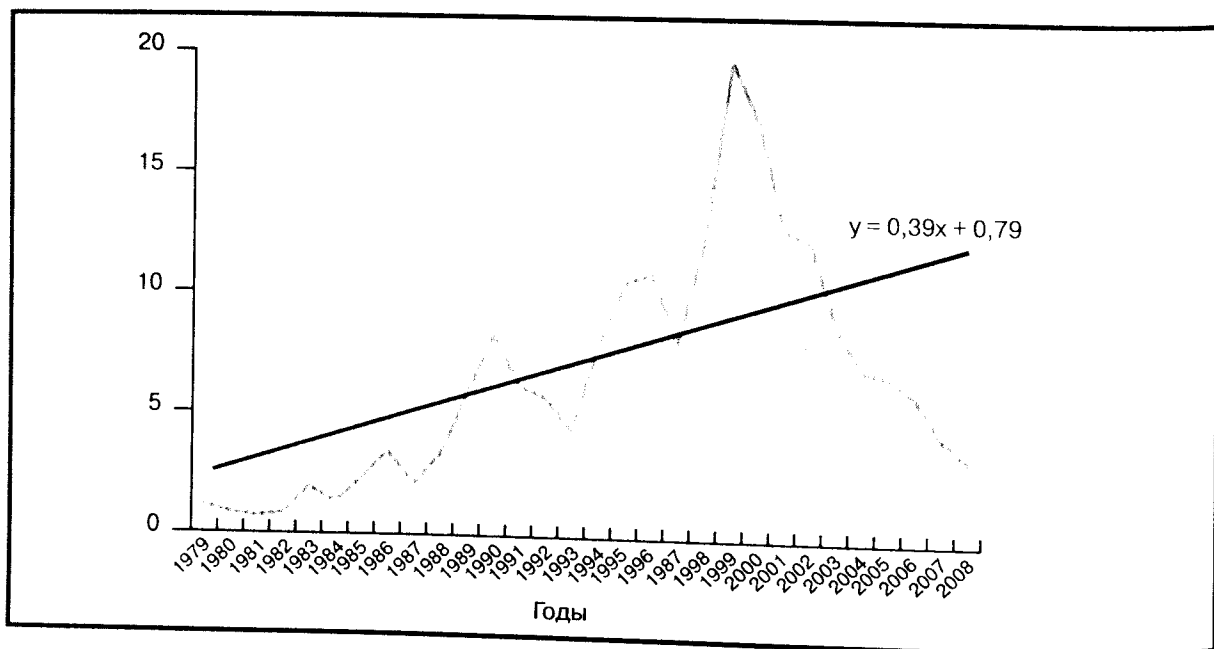
- 1) высокий уровень и темп роста заболеваемости (показатель заболеваемости КЭ в области ежегодно превышает среднереспубликанский

в 1,6 – 4,3 раза; за последние тридцать лет (1979 – 2008 гг.) отмечено увеличение этого показателя в 29 раз (рис. 1);

- 2) расширение ареала вируса КЭ – в 1986 году КЭ был зарегистрирован в 15-ти административных единицах области, в 2003 году эндемичными признаны уже 27 территорий;
- 3) неблагоприятное изменение структуры заболеваемости – обострение эпидемиологической обстановки на территории Иркутской области происходит за счет неуклонного роста заболеваемости среди городского населения (73,4%) при относительно низкой заболеваемости жителей сельской местности (26,6%); случаи профессиональных заболеваний не превышают 0,6% от общего числа заболевших КЭ;
- 4) рост количества укусов людей клещами, обусловленный возросшим числом посещений горожанами пригородных лесов;
- 5) неодинаковая напряженность эпидемического процесса на различных территориях Иркутской области – основные активные антропоургические очаги КЭ сформировались вокруг крупных промышленных городов, расположенных в южной части области, на которые приходится свыше 80% заболеваемости;
- 6) на территории Иркутской области наблюдается значительная генетическая вариабельность вируса КЭ.

Генотипирование штаммов вируса КЭ и изолятов РНК из Иркутской области показало, что доминирующим на данной территории является урало-сибирский генотип (генотип 3), к которому отнесено 74,5% изученных штаммов. Кроме того, обнаружены штаммы дальневосточного генотипа

Рисунок 1.
Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом в Иркутской области с 1979 по 2008 год (на 100 тыс. населения)



(генотип 1 – 17,6%), западного генотипа (генотип 2 – 4,9%) и штаммы с уникальной генетической структурой (178-79 и 886-84) (табл. 1). Анализ степени гомологии генома штаммов 178-79 и 886-84 показал, что их генетическая структура наиболее близка к штаммам генотипа 1, но в то же время отличается от трех основных генотипов вируса КЭ. При расшифровке полной аминокислотной последовательности обнаружено чередование аминокислот, характерных для двух или даже трех генотипов в пределах одного гена [15]. Использование ОТ-ПЦР в режиме реального времени с генотип-специфическими зондами позволило выявить в изучаемой выборке «микст-штамм» (3869-04), сочетающий в себе геномы урало-сибирского и западного генотипов.

При исследовании 60 штаммов из Республики Бурятия показана совместная циркуляция на данной территории вируса КЭ двух генотипов: урало-сибирского (70,0%) и дальневосточного (13,3%). Кроме того, выявлена группа из семи изолятов, имеющих генетическую структуру, аналогичную таковой штамма 886-84. Обнаружены три «микст-штамма» (1392-04, 763-87, 765-87), представляющие собой смесь вирусных дальневосточного, урало-сибирского и, возможно, западного генотипов. Термин «микст-штамм» был введен применительно к вирусу КЭ в работах В.В. Погодиной и Л.С. Карань, которыми были выявлены штаммы, содержащие одновременно участки генома сибирского и дальневосточного или сибирского и европейского подтипов. В настоящее время появились сообщения о «микст-штаммах», выделенных из пула клещей, от одного клеща, из мозга умерших больных и крови больных [16 – 20].

Анализ данных этиологической структуры КЭ в Прибайкалье показал, что в региональной инфекционной патологии задействованы три генотипа вируса – урало-сибирский, дальневосточный, западный, а также «микст-штаммы» (табл. 2). Показано, что урало-сибирский генотип вируса КЭ на территории Прибайкалья может вызывать весь спектр клинических проявлений – от инapparантной формы до очаговой с летальным исходом, а штаммы дальневосточного генотипа могут участвовать в развитии хронического КЭ.

Не менее актуальной проблемой для Иркутской области являются ИКБ. Наличие одного и того же

вида переносчика (клещи *I. persulcatus*) возбудителей КЭ и ИКБ обуславливает существование сочетанных очагов этих инфекций и сходство многих эпидемиологических проявлений. Для ИКБ в Иркутской области, так же как и для КЭ, характерен высокий уровень заболеваемости, которая ежегодно превышает аналогичные показатели по РФ в 1,3 – 2,4 раза (рис. 2).

Ареал ИКБ шире, чем КЭ, и включает 28 районов области. Исследования генетического разнообразия боррелий в Иркутской области были начаты в 1997 году. Благодаря совместным работам сотрудников Института эпидемиологии и микробиологии НЦ ПЗСиРЧ Сибирского отделения РАМН и Лимнологического института Сибирского отделения РАН (г. Иркутск) на территории области была установлена циркуляция *B. garinii*. ДНК боррелий этого генотипа была выделена из клеща *I. persulcatus*, присасывание которого привело к развитию у пострадавшего клинического проявления ИКБ. В дальнейшем М.А. Хаснатиновым было показано, что на территории Иркутской области циркулируют боррелии, принадлежащие не только к генотипу *B. garinii*, но и к *B. afzelii* [21, 22]. Кроме того, обнаружены боррелии с нетипичной нуклеотидной структурой фрагментов гена 16S рРНК, сходные с генотипом *B. afzelii*.

Анализ эпидемиологической ситуации по КР показал, что заболеваемость этой инфекцией на территории Иркутской области, так же как КЭ и ИКБ, имеет тенденцию к неуклонному росту и расширению ареала основных переносчиков. Отмечается несколько иное территориальное распределение заболеваемости: КР регистрируется только в десяти районах Иркутской области; наиболее высокие показатели отмечены на территории Усть-Ордынского Бурятского автономного округа (УОБАО) (до 93 на 100 тыс. населения), где до настоящего времени сохраняются обширные участки нераспаханных степей – типичных мест обитания клещей рода *Dermacentor*, являющихся основными переносчиками данной инфекции (рис. 3).

Высокая заболеваемость КР на территории округа обусловлена особенностями как ландшафта, так и хозяйственной деятельности (преобладает животноводство). Отличительной особенностью КР также являются более раннее начало эпидемического сезона и его большая продолжительность

Таблица 1. Результаты генетического типирования штаммов вируса КЭ, изолированных на территории Прибайкалья

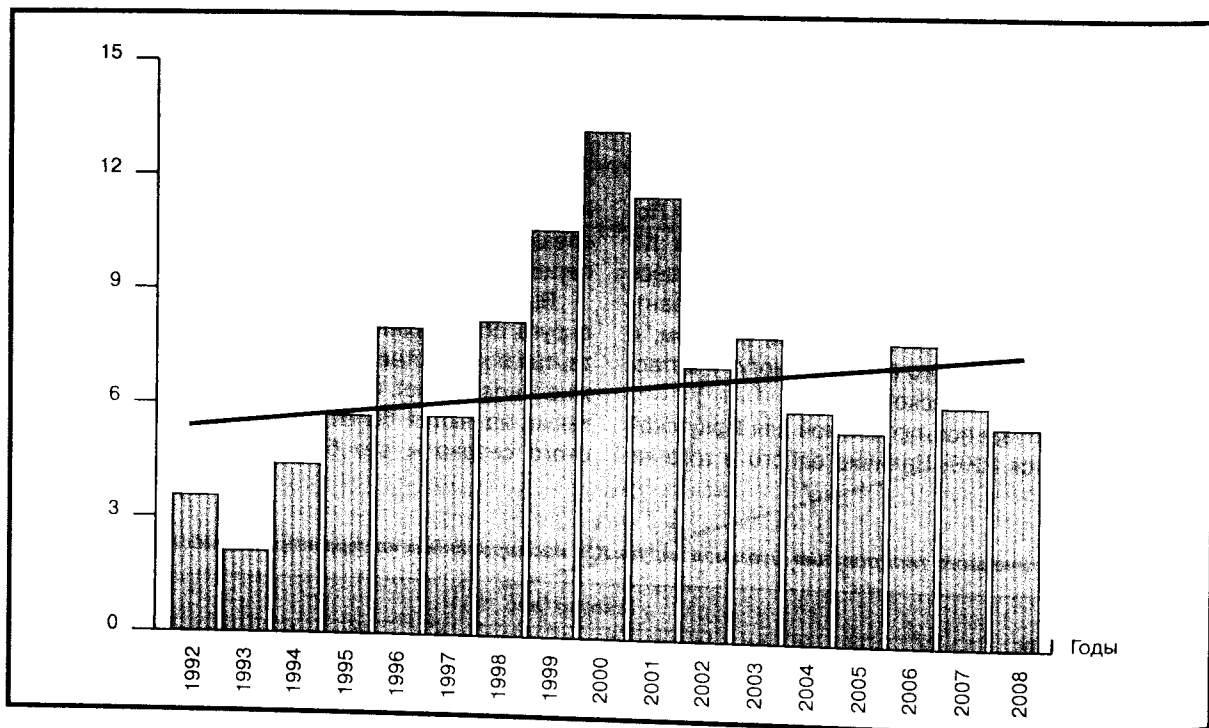
Район изоляции	Генотип (абс./%)						Всего
	1	2	3	178-79	886	«микст-штамм»	
Иркутская область	18/17,6	5/4,9	76/74,5	1/1,0	1/1,0	1/1,0	102
Республика Бурятия	8/13,3	-	42/70,0	-	7/11,7	3/5,0	60
Всего	26/16,1	5/3,1	118/72,8	1/0,6	8/5,0	4/2,5	162/100

1 – дальневосточный, 2 – западный, 3 – урало-сибирский генотип.

Таблица 2.
Результаты генетического типирования штаммов вируса КЭ и изолятов РНК,
выделенных от больных КЭ людей на территории Прибайкалья

№ штамма	Источник изоляции	Место выделения	Диагноз, форма заболевания	Генотип
Айна/1448	Ликвор	Иркутская область	Хронический КЭ, прогрессивная форма	3
215-79	Секционный материал	-//-	Острый КЭ, менинго-энцефалитическая форма	3
210-79	Кровь	-//-	Форма неизвестна	3
560-85	Дино	Республика Бурятия	Хронический КЭ, энцефалитическая форма	3
1Г-98	Кровь	Иркутская область	Лихорадочная форма	2
3889-03	Кровь	-//-	Инappарантная форма	2, 3
413-04	Кровь	-//-	Менингеальная форма, двухволновое течение	3
2517-05	Кровь	-//-	Хронический КЭ, прогрессивная форма	1
1392-04	Кровь	Республика Бурятия	Лихорадочная форма	1, 3
Акс-09	РНК	Иркутская область	Хронический КЭ, прогрессивная форма	1
Жамб-09	РНК	-//-	Лихорадочная форма	3
Гус-09	РНК	-//-	Острый КЭ	
Хамх-09	РНК	-//-	Лихорадочная форма	1
Кул-09	РНК	-//-	Лихорадочная форма	1
Лаз-09	РНК	-//-	Клещевой риккетсиоз	1
Сед-09	РНК	-//-	Менингеальная форма	1
Кож-09	РНК	-//-	Лихорадка неясной этиологии	1

Рисунок 2.
Динамика заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами в Иркутской области с 1992 по 2008 год
(на 100 тыс. населения)

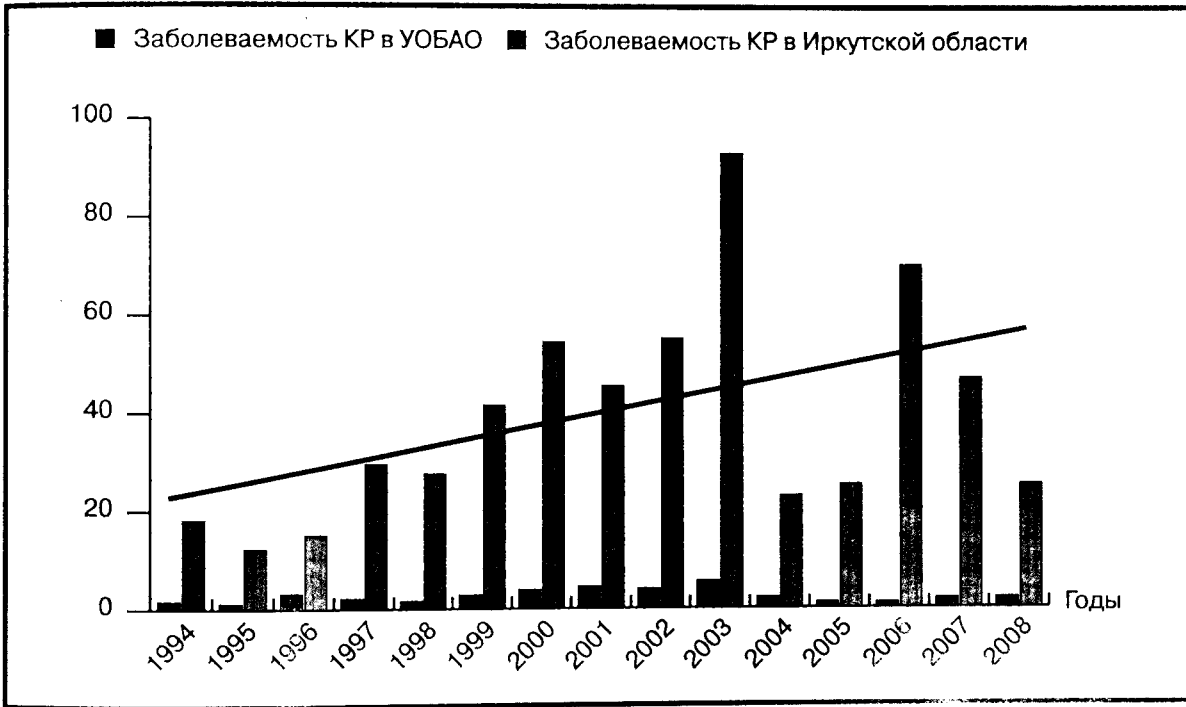


(апрель – октябрь) по сравнению с КЭ и ИКБ. Возбудитель КР в Иркутской области – *R. sibirica*, одна-

ко появление в последнее время сведений о новых видах риккетсий на территории Сибири и Дальнего

Рисунок 3.

Динамика заболеваемости клещевым риккетсиозом в Иркутской области и УОБАО с 1994 по 2008 год (на 100 тыс. населения)



Востока свидетельствует о необходимости уточнения вопроса об этиологии этой инфекции в Прибайкалье. Проведенные нами исследования показали, что наряду с *R. sibirica* на территории региона циркулируют *R. raoultii* (генотипы *R. sp. DnS14*, *R. sp. DnS28*, *R. sp. RpA4*) с неустановленной патогенностью для человека.

С целью выяснения возможной роли в инфекционной патологии Прибайкалья возбудителей МЭЧ и ГАЧ нами проведено ретроспективное изучение материалов, полученных от людей с лихорадкой неясной этиологии или укусом клеща в анамнезе. Исследование показало, что из 736 образцов крови антитела к возбудителю МЭЧ обнаружены в $2,7 \pm 0,6\%$ случаев, к возбудителю ГАЧ в виде моноинфекции – в девяти случаях ($1,6 \pm 0,5\%$). В двух пробах одновременно выявлены IgM-антитела к возбудителям МЭЧ и ИКБ ($0,3 \pm 0,2\%$). Зафиксированы случаи микст-инфекции ГАЧ и ИКБ ($0,8 \pm 0,4\%$). В одной пробе одновременно обнаружены антитела к возбудителю ГАЧ и антиген вируса КЭ.

Для получения доказательств существования на территории Прибайкалья природных очагов МЭЧ и ГАЧ в 2006 – 2008 годах на наличие эрлихий и анаплазм было проанализировано 1133 экземпляра иксодовых клещей из восьми районов Иркутской области (Иркутского, Слюдянского, Эхирит-Булагатского, Ольхонского, Киренского, Бодайбинского, Братского, Усть-Илимского). В результате исследования ДНК *E. muris* была обнаружена в 106 образцах (9,4%), ДНК *A. phagocytophilum* – в 21 образце клещей (1,9%), одновременно два

вида возбудителей детектированы в 15 пробах (1,3%). В одном из клещей генотипирована «*Candidatus Neorhlichia mikurensis*». Видовая принадлежность данного образца была определена путем секвенирования фрагмента гена 16S рРНК длиной 473 п.н. Впервые этот вид был обнаружен в Японии в клещах *I. ovatus* и грызунах [23]. Данные о патогенности «*Candidatus Neorhlichia mikurensis*» для теплокровных отсутствуют.

ДНК *E. muris* обнаружена в клещах, собранных на территории всех обследованных районов, за исключением Ольхонского. ДНК *A. phagocytophilum* выявлена только в клещах *I. persulcatus*, отловленных на территории Иркутского, Слюдянского и Эхирит-Булагатского районов. Инфицированность таежных клещей *E. muris* варьировала от 3,4% (Бодайбинский район) до 22,8% (Киренский район). При исследовании 69 экземпляров *H. concinna* ДНК *E. muris* выявлена в двух пробах (2,9%). В клещах рода *Dermacentor* ДНК возбудителей МЭЧ и ГАЧ не обнаружено.

В 2008 году в клещах *I. persulcatus*, отловленных на территории Иркутской области, была генотипирована *Borrelia miyamotoi* из группы клещевых возвратных лихорадок (КВЛ) [24]. При исследовании 255 клещей ДНК *B. miyamotoi* обнаружена в $4,3 \pm 1,3\%$ случаев. Роль *B. miyamotoi* как инфекционного агента на сегодняшний день не изучена.

При исследовании микст-инфицированных клещей нами обнаружены следующие сочетания патогенов: *E. muris* в комбинации с *A. phagocytophilum*, или с *B. burgdorferi* s.l., или с вирусом КЭ, или с *B. miyamotoi*; *A. phagocytophilum* в сочетании с вирусом КЭ,

B. miyamotoi и *B. burgdorferi* s.l. Также обнаружено микст-инфицирование клещей сразу тремя видами патогенов: *E. muris*, *B. burgdorferi* s.l. и вирусом КЭ; *E. muris*, *A. phagocytophilum* и *B. miyamotoi*.

Заключение

Таким образом, результаты, полученные в ходе данного исследования, свидетельствуют о сложившейся в Прибайкалье неблагоприятной эпидемиологической ситуации в отношении КЭ, ИКБ и КР,

высокой степени сочетанности природных очагов как ранее известных, так и «новых» трансмиссивных клещевых инфекций и значительной генетической вариабельности патогенов, циркулирующих на территории региона. В связи с этим современный подход к лабораторной диагностике и экстренной профилактике в сочетанных природных очагах должен носить комплексный характер и учитывать спектр и генетическое разнообразие циркулирующих патогенов.

Литература

1. Рудаков Н.В., Оберт А.С. Клещевой риккетсиоз. – Омск: ОмГМА, 2001. – 120 с.
2. Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Самойленко И.Е. и др. Современные подходы к изучению *Rickettsiales* // Бюл. сиб. мед. (Приложение 1). 2006. Т. 5. С. 111 – 115.
3. Fournier P.E., Gunnenberger F. Jaulhac B. et al. Evidence of *Rickettsia helvetica* infection in humans, Eastern France // Emerg. Infect. Dis. 2000. № 6. P. 389 – 392.
4. Parola P., Davoust B., Raoult D. Tick- and flea-borne rickettsial emerging zoonoses // Vet. Res. 2005. V. 36. № 3. P. 469 – 492.
5. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. Tick-borne rickettsiosis around the world: emerging diseases challenging old concepts // Clin. Microbiol. Rev. 2005. V.18. № 4. P. 719 – 756.
6. Raoult D., Brouqui P., Roux V. A new spotted-fever-group rickettsiosis // Lancet. 1996. V. 348. P. 412.
7. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Ястребов В.К. и др. Выявление новых генотипов риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки на юге Урала, в Сибири, на Дальнем Востоке и в Казахстане // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2005. № 1. С. 23 – 27.
8. Иголкина Я.П., Фоменко Н.В., Ливанова Н.Н. и др. Выявление различных видов риккетсий у иксодовых клещей, в крови людей и мелких млекопитающих на юге Западной Сибири и на Урале // Бюл. сиб. мед. (Приложение 1). 2006. Т. 5. С. 121 – 125.
9. Ливанова Н.Н., Рар В.А., Ливанов С.Г., Иголкина Я.П. Разнообразие паразитарных систем с участием мелких млекопитающих и *Ixodes persulcatus* Shcuzl на Северном Урале // Сиб. экол. журн. 2005. Т. 10. № 5. С. 1079 – 1084.
10. Shpynov S., Parola P., Rudakov N. et al. Detection and identification of spotted fever group *Rickettsiae* in *Dermacentor* ticks from Russia and Central Kazakhstan // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001. V. 20. P. 903 – 905.
11. Shpynov S., Fournier P.E., Rudakov N. et al. «*Candidatus Rickettsia tarasevichiae*» in *Ixodes persulcatus* ticks collected in Russia // Ann. N. Y. Acad. Sci.: Rickettsiology: present and future directions. 2003. V. 990. P. 162 – 172.
12. Rydkina E., Roux V., Fetisova N., Rudakov N., New *Rickettsiae* in ticks collected in territories of the Former Soviet Union // Emerg. Infect. Dis. 1999. V. 5. № 6. P. 811 – 814.
13. Демина Т.В., Джиев Ю.П., Верхозина М.М. и др. Генетическая вариабельность и генотипирование вируса клещевого энцефалита с помо-

- щью дезоксирибонуклеотидных зондов // Вопр. вирусол. 2009. № 3. С. 33 – 42.
14. Карань Л.С., Булганова Т.А., Маленко Т.В. и др. Генотипирование вируса клещевого энцефалита молекулярно-биологическими методами / Геномные технологии в медицине и медобразовании на рубеже веков: Матер. междунар. науч.-практ. конф. – Алма-Ата, 2006. С. 70 – 72.
15. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г. и др. Применение молекулярно-генетических методов для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюл. Сибирского отделения РАМН. 2007. № 4 (126). С. 34 – 40.
16. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Эволюция вируса клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопр. вирусол. 2007. № 5. С. 16 – 21.
17. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. и др. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. 2007. № 6. С. 17 – 22.
18. Колясникова Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): Автореф. дис. ... к.м.н. – М., 2008. – 26 с.
19. Безрукова Е.Г., Погодина В.В., Левина Л.С. и др. Изучение штаммов вируса клещевого энцефалита различных генотипов, выделенных от больных с хроническим течением болезни // Медицина в Кузбассе. Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций. – Кемерово, 2008. № 5. С. 21 – 28.
20. Ковалев С.Ю., Умпелова Т.В., Снитковская Т.Э. и др. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса клещевого энцефалита на территории Свердловской области на основе генотип-специфической ОТ-ПЦР // Вопр. вирусол. 2008. № 2. С. 27 – 31.
21. Хаснатинов М.А., Беликов С.И., Злобин В.И. Генотипирование возбудителя клещевого боррелиоза в Прибайкалье с помощью полимеразной цепной реакции // Тихоокеанский мед. журн. 2001. № 7. С. 134, 135.
22. Хаснатинов М.А., Беликов С.И., Злобин В.И. Изучение генетического разнообразия боррелий на территории Иркутской области // Бюл. ВСНЦ Сибирского отделения РАМН. 2002. № 4. Т. 2. С. 121 – 125.
23. Kawahara M., Rikihisa Y., Lin Q. et al. Novel genetic variants of *Anaplasma phagocytophilum*, *Anaplasma bovis*, *Anaplasma centrale*, and a novel *Ehrlichia* sp. In wild deer and ticks on two major island in Japan // Appl. Environ. Microbiol. 2004. V. 72. P. 1102 – 1109.
24. Fukunaga M., Takahashi Y., Tsuruta Y. et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan // int. J. Syst. Bacteriol. 1995. V. 45. P. 804 – 810.