



Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В.,  
Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е.,  
Джигоев Ю.П., Сунцова О.В., Савинова Ю.С.

# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭКОЛОГИЯ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Монография опубликована при финансовой поддержке гранта  
РНФ №14-15-00615, а также при частичной поддержке гранта  
РФФИ №№16-04-01336\_А

Новосибирск  
2017

УДК 578.4/.5+578.7  
ББК 52.6+52.63+52.67  
М75

Рецензенты:

*Ларионов М.В.*, д-р биол. наук, проф. кафедры биологии и экологии Балашовского института (филиала) Саратовского государственного университета, член-корреспондент Российской Академии Естествознания, г. Балашов;

*Милушкина О.Ю.*, д-р мед. наук, доцент кафедры гигиены Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; ст. науч. сотр. отдела комплексных проблем гигиены детей и подростков НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков НЦЗД РАМН.

ISBN 978-5-4379-0507-4

**Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Дорошенко Е.К., Лисак О.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Джигоев Ю.П., Сунцова О.В., Савинова Ю.С.**  
**М75 «Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири»:** – Монография. – Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2017. – 298 с.

В монографии дана комплексная эколого-географическая, эпидемиологическая, вирусологическая и молекулярно-генетическая характеристика структуры популяции вируса клещевого энцефалита (КЭ) в Восточной Сибири. Обобщены многолетние данные по молекулярной эпидемиологии КЭ, доказана уникальность изучаемого региона с точки зрения генетического разнообразия вируса КЭ, циркулирующего на его территории, осуществлен объективный анализ фенотипических характеристик штаммов в совокупности с изучением их различий на молекулярном уровне. Рассмотрены вопросы сочетанности очагов КЭ и других трансмиссивных клещевых инфекций, в том числе новых для Восточной Сибири. Особое внимание в книге уделено экологическим аспектам генетической variability вируса КЭ. Охарактеризована структура популяции вируса в зависимости от распространения в различных ландшафтных зонах и источника изоляции. В книге также обсуждаются вопросы влияния генетического разнообразия вируса КЭ на клинику и специфическую профилактику заболевания, предлагаются пути повышения эффективности вакцинных препаратов.

Монография написана коллективом авторов, активно работающих в области молекулярной эпидемиологии, экологии, диагностики и профилактики КЭ. Предназначена для научных работников, вирусологов, эпидемиологов, паразитологов, а также студентов и аспирантов медицинских и биологических специальностей, интересующихся проблемой КЭ и других трансмиссивных клещевых инфекций.

ISBN 978-5-4379-0507-4

ББК 52.6+52.63+52.67

© АНС «СибАК», 2017

## СОДЕРЖАНИЕ:

<b>Список основных сокращений</b> .....	6
<b>Введение</b> .....	7
<b>Глава 1.</b> Экология вируса клещевого энцефалита: климатогеографические особенности и структура природных очагов клещевого энцефалита в Евразии .....	9
<b>Глава 2.</b> Генотипическая и фенотипическая вариабельность вируса клещевого энцефалита.....	31
<b>Глава 3.</b> Структура природных очагов клещевого энцефалита Восточной Сибири .....	54
3.1. Природно-климатические особенности и распространение очагов клещевого энцефалита в Восточной Сибири.....	54
3.2. Сочетанные очаги иксодовых клещевых инфекций в Восточной Сибири (на примере Иркутской области) .....	58
<b>Глава 4.</b> Генетические типы вируса клещевого энцефалита на территории Восточной Сибири .....	89
4.1. Генотипирование вируса клещевого энцефалита с помощью молекулярных зондов.....	97
4.2. Генотипирование на основе анализа последовательностей нуклеотидов вирусных геномов .....	105
4.2.1. Типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе данных секвенирования фрагмента генов белка E и NS1 (297 н.о.).....	105
4.2.2. Типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе данных секвенирования гена белка E (1449 н.о.).....	112

4.2.3. Типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе данных секвенирования фрагмента гена белка Е (217 н.о.)	118
4.2.4. Филогенетический анализ штаммов вируса клещевого энцефалита на основе данных секвенирования полных геномов (10242 н.о.) и фрагмента генома, соответствующего генам С, М и части Е (1650 н.о.)	121
4.3. Генотипирование методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флюоресцентной детекцией с генотипспецифическими зондами	134
4.4. Восточная Сибирь – уникальная территория обитания различных генотипов и геновариантов вируса клещевого энцефалита	142
<b>Глава 5. Фенотипические различия штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных на территории Восточной Сибири</b>	147
5.1. Внутривидовые антигенные различия восточносибирских штаммов вируса клещевого энцефалита	147
5.2. Генетические признаки, определяемые “in vitro”	160
5.3. Генетические признаки, связанные с вирулентностью	168
<b>Глава 6. Эколого-географические аспекты генетической variability вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири</b>	183
6.1. Дислокация и эколого-географическая характеристика мест изоляции вируса клещевого энцефалита.	183
6.2. Распространение генотипов вируса клещевого энцефалита в различных типах ландшафтов Восточной Сибири	197
6.3. Генотипы штаммов вируса клещевого энцефалита, изолированных из иксодовых клещей и различных видов позвоночных животных	205

<b>Глава 7. Этиология клещевого энцефалита в Восточной Сибири и вопросы повышения эффективности диагностики и профилактики в свете данных о высоком уровне variability возбудителя.....</b>	<b>210</b>
7.1. Генотипы штаммов вируса клещевого энцефалита и изолятов РНК, выделенных от больных людей и лиц, пострадавших от присасываний инфицированных клещей...	210
7.2. Вопросы повышения эффективности диагностики и профилактики клещевого энцефалита в свете данных о высоком уровне variability возбудителя .....	222
<b>Заключение.....</b>	<b>230</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>245</b>
<b>Приложение I.....</b>	<b>278</b>
<b>Приложение II.....</b>	<b>290</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Клещевой энцефалит (КЭ) занимает одно из ведущих мест среди природно-очаговых трансмиссивных инфекций на территории Восточной Сибири. Данные по изучению эколого-эпидемиологической обстановки свидетельствуют о значительных изменениях, произошедших в эпидемиологии КЭ в Восточной Сибири за последние годы. Они выражаются в стремительном росте заболеваемости в последней четверти XX века, расширении ареала вируса, увеличении численности клещей в природе, умножении антропоургических очагов, изменении структуры заболеваемости, патоморфозе клиники болезни [35; 48; 77; 106; 107; 138; 139; 142; 283; 286; 287; 305; 306; 309].

КЭ в Восточной Сибири имеет свои региональные особенности, отличаясь по основным клиническим проявлениям (доля очаговых форм, летальность, наличие осложнений и двухволнового течения) как от дальневосточного, так и от западного варианта заболевания [139; 220]. Эти особенности могут быть обусловлены множеством разных причин, среди которых немаловажное место могут занимать число и виды клещей-переносчиков, их зараженность вирусом КЭ, число и виды прокормителей клещей, количество и плотность восприимчивого населения, свойства циркулирующего вируса. В связи с этим особенную значимость приобретает комплексный синэкологический подход к познанию процессов, происходящих в очаговых экосистемах.

Успехи, достигнутые за последние десятилетия в области вирусологии, внедрение в биологию молекулярно-биологических методов, открыли новые перспективы для исследований, позволили по-новому подойти к работе и дополнить представления о взаимоотношениях и связях в природном очаге. В результате исследований генетического разнообразия вируса КЭ получена информация о географическом распространении генотипов в различных частях ареала [64; 65; 80; 104; 105; 116; 141; 184; 186; 204; 206; 237; 261; 276; 302]. Доказана циркуляция на территории Восточной Сибири вируса КЭ трех основных генотипов: урало-сибирского (генотип 3), дальневосточного (генотип 1) и европейского (генотип 2), и обнаружены штаммы «886-84» и «178-79» с уникальной генетической структурой [45; 63; 71; 106; 188].

Вместе с тем требуют решения вопросы о том, что представляют собой и каковы свойства штаммов, отличающихся от трех основных генотипов; какова детальная этиологическая структура КЭ в Восточной Сибири; существует ли зависимость тяжести клинического течения КЭ от генотипа (субгенотипа) вируса; какова роль экологических

факторов в формировании гетерогенной вирусной популяции; существует ли связь между генотипическими различиями вируса и видовыми различиями природного хозяина.

Для получения более полной и объемной информации о генетическом разнообразии вируса КЭ необходимо существенное увеличение выборки изолятов вируса с представительствам различных участков ареала Восточной Сибири.

Актуальным является исследование варибельности вируса по различным локусам генома. Данные о генетической структуре и биологических свойствах вируса КЭ имеют большое значение для адекватной оценки эпидемической ситуации и вопросов, связанных со специфической диагностикой и профилактикой.

Природные очаги КЭ существуют не изолированно, а в сочетании с другими трансмиссивными инфекциями. В связи с этим при организации профилактических и противоэпидемических мероприятий необходимо учитывать спектр патогенов, передаваемых с укусом клеща, характер ландшафтов и экологические особенности приуроченных к ним биоценозов.

Все вышперечисленное определяет необходимость проведения комплексных исследований, характеризующих природную варибельность вируса КЭ на территории Восточной Сибири, на основе оценки генетических и экологических особенностей. Итогам проведенных комплексных исследований посвящена данная монография.

*Монография*

*Верхозина М.М., Злобин В.И., Козлова И.В., Дорощенко Е.К.,  
Лисак О.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Джисоев Ю.П.,  
Сунцова О.В., Савинова Ю.С.*

# **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ЭКОЛОГИЯ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ**

Научное издание

Подписано в печать 24.03.2017. Формат бумаги 60x84/16.  
Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.  
Усл. печ. л. 18,625. Тираж 550 экз.

Издательство АНС «СибАК»  
630049, г. Новосибирск, Красный проспект, 165, офис 4.  
E-mail: [mail@sibac.info](mailto:mail@sibac.info)

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного  
оригинал-макета в типографии Allprint  
630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3