

ОБЗОРЫ

© Леонова Г.Н., 2020



Клещевой энцефалит в Дальневосточном очаговом регионе евразийского континента

Леонова Г.Н.[✉]

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»,
690087, Владивосток, Россия

Проведен анализ активности природных очагов клещевого энцефалита (КЭ) в Дальневосточном федеральном округе (Приморском и Хабаровском краях, Еврейской автономной и Амурской областях), представленного единым Сихотэ-Алиньским очаговым регионом. К нему примыкают эндемичные территории Китая, Кореи, Японии. В последнее десятилетие, по сравнению с 1990-ми гг., произошло снижение показателей инфицированности иксодовых клещей и заболеваемости КЭ. Часто показатели зараженности иксодовых клещей по данным иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции и изоляции вируса КЭ (ВКЭ) не совпадали. Активная циркуляция ВКЭ с участием доминирующих и дополнительных видов иксодовых клещей и мышевидных грызунов стала известна с 1952 г. в Китае, с 1990-х гг. — в Японии и с 2011 г. — в Южной Корее. На всех территориях определена циркуляция штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа. Исключение составили 7 изолятов, выделенные в Южной Корее, которые по молекулярно-генетической характеристике оказались штаммами европейского субтипа. В 2017 г. стало известно об изоляции двух новых штаммов ВКЭ из органов диких грызунов *Marmota himalayana* на территориях ранее неизвестных природных очагов на Тянь-Шане (Китай). Молекулярно-генетические отличия этих изолятов от штаммов ВКЭ трех субтипов позволили констатировать появление нового гималайского субтипа ВКЭ (Him-TBEV), который, по мнению авторов, был «скрыт» в течение сотен лет. Можно также сделать предположение о процессах видообразования новых субтипов ВКЭ. Наиболее полное представление о дальневосточной популяции ВКЭ получено в последнее десятилетие XX в., что явилось основой и толчком для изучения и сравнительного анализа многочисленных штаммов ВКЭ, выделенных на территории евразийского континента.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; заболеваемость; диагностика вируса; распространенность; восток евразийского континента.

Источник финансирования. Работа поддержана научным проектом (№ 0545-2019-0007) ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Дальневосточном очаговом регионе евразийского континента. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020; 97(2): 150–158.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-150-158>

Поступила 05.11.2019

Принята в печать 12.01.2020

Tick-borne Encephalitis in the Far East Focal Region of the Eurasian Continent

Galina N. Leonova[✉]

Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 690087, Vladivostok, Russia

The analysis of the activity of natural foci of tick-borne encephalitis (TBE) in the Far Eastern Federal District (Primorsky and Khabarovsk Territories, the Jewish Autonomous and Amur Regions), represented by a single Sikhote-Alin focal region was performed. Endemic territories of China, Korea, Japan are adjacent to this focal region. In the last decade the decrease of the infection rate in ixodid ticks and the morbidity of TBE compared to the 1990s was observed. Data on the infection rates in ixodid ticks based on ELISA, PCR and TBEV isolation

are often discrepant. Active circulation of TBEV that involved dominant and less significant species of ixodid ticks and mouse-like rodents has been demonstrated since 1952 in China, since the 1990s in Japan and since 2011 in South Korea. The circulation of TBEV strains of the Far Eastern subtype was determined in all these territories. The exception was 7 strains isolated in South Korea, which appeared to be the European subtype based on the results of molecular genetic analysis. Two new strains of TBEV from the organs of wild rodents *Marmota himalayana* were isolated in 2017 in the territories of previously unknown natural foci in the Tien Shan, China. The genetic divergence of these strains from three TBEV subtypes allowed us to establish the existence of a new Himalayan TBEV subtype (Him-TBEV), which, according to the authors, has been "hidden" for hundreds of years. One can also speculate the processes of emergence of new TBEV subtypes. The most complete picture of the Far Eastern population of TBEV was obtained in the last decade of the twentieth century, which served as the basis and impetus for the study and comparative analysis of the differences in numerous strains of TBEV isolated on the territory of the Eurasian continent.

Keywords: tick-borne encephalitis; morbidity; virus diagnosis; prevalence; east of the Eurasian continent.

Acknowledgments. This work was supported by a scientific project (No. 0545-2019-0007) of the Somov Institute of Epidemiology and Microbiology.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Leonova G.N. Tick-borne Encephalitis in the Far East Focal Region of the Eurasian Continent. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(2): 150–158. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-150-158>

Received 5 November 2019
Accepted 12 January 2020

Введение

Дальний Восток является территорией, где впервые в 1937 г. был открыт клещевой энцефалит (КЭ) [1]. Вслед за этим выделение вируса КЭ (ВКЭ) и описание клинических проявлений болезни человека быстро сформировало представление о важности этой проблемы. В настоящее время клещевой вирусный энцефалит считается широко распространенной инфекцией на евразийском континенте и является для здравоохранения одной из актуальных проблем [2, 3].

Основная часть

В Дальневосточном федеральном округе РФ очаги КЭ находятся на территориях Приморского и Хабаровского краев, Еврейской автономной и Амурской областей, представляя единый Сихотэ-Алиньский очаговый регион согласно районированию ареала КЭ [4]. Учитывая биохорологическую структуру ареала таежного клеща, Э.И. Коренберг подразделил этот регион на Северо-Сихотэ-Алиньский, ограниченный реками Амур и Бикин, и Южно-Сихотэ-Алиньский [5, 6]. На западе к нему примыкает очаговый регион Малого Хингана и Восточно-Маньчжурских гор, обозначенный в Китае как северо-восточные эндемичные районы (Внутренняя Монголия, Хэйлунцзян и Цзилинь) [7]. Всю эту территорию занимают горные широколиственные, кедрово-широколиственные и горно-таежные темнохвойные леса Сихотэ-Алиньского очагового региона и северо-востока Китая. В последнее десятилетие на другой территории, примыкающей к южным границам Приморского края (Корейский полуостров) и восточным границам Китая, также возникла необходимость изуче-

ния КЭ. Здесь к настоящему времени случаев заболевания не зарегистрировано, но известны данные по изоляции от мелких млекопитающих 7 штаммов ВКЭ [8]. Кроме того, к Курильской гряде и о. Сахалин примыкает эндемичная по КЭ территория о. Хоккайдо, Япония [9].

Для понимания процессов изменчивости возбудителей природно-очаговых болезней природный очаг следует рассматривать как систему или как биогеоценоз, в котором длительное время без заноса извне возбудитель инфекции может циркулировать самостоятельно [10]. Для ВКЭ систему биогеоценоза составляют главным образом переносчики вируса — иксодовые клещи — и их прокормители — млекопитающие. На территории всех ландшафтов Дальневосточного региона доминирующими видами мышевидных грызунов, основных прокормителей личиночной и нимфальной стадий иксодовых клещей, являются: восточноазиатская мышь (*Apodemus peninsulae*, Thomas, 1906), красно-серая полевка (*Myodes rufocanus*), красная полевка (*Myodes rutilus*), а также полевая мышь (*Apodemus agrarius*, Pallas, 1971).

На территории Сихотэ-Алиньского очагового региона выявлено 22 вида клещей семейства *Ixodidae*. К числу основных переносчиков вируса относятся следующие виды иксодовых клещей: *Ixodes persulcatus* P. Sch., *Haemaphysalis japonica douglasi* Nut. et Warb., *Haemaphysalis concinna* Koch, *Dermacentor silvarum* Ol., *Ixodes nipponensis* Kitt. et Saito, *Ixodes pavlovskyi* B. Pom., *Haemaphysalis longicornis* и др. [11, 12]. В северо-восточных эндемичных районах Китая с помощью молекулярных методов классифицированы 5 видов эндемичных иксодовых клещей. Здесь, помимо основного векто-

ра *I. persulcatus*, ВКЭ может переноситься клещами *Dermacentor silvarum*, *Haemaphysalis concinna* и *Haemaphysalis japonica* [7], а также *Haemaphysalis longicornis* [13]. На о. Сахалин зарегистрированы 3 вида иксодовых клещей (*I. persulcatus*, *H. concinna* и *I. angustus Neumann*), собранных с диких мелких млекопитающих [12]. В Южной Корее как потенциальные переносчики ВКЭ рассматриваются нехарактерные векторы ВКЭ — клещи *H. longicornis*, *H. flava*, *H. japonica* и *I. nipponensis* [8]. В природных очагах о. Хоккайдо основным переносчиком ВКЭ является клещ *Ixodes ovatus*, а его прокормителями — *Clethrionomys rufocanus* и *Apodemus speciosus* [14, 15], а также сторожевые собаки, из которых были выделены первые штаммы ВКЭ в Японии [9].

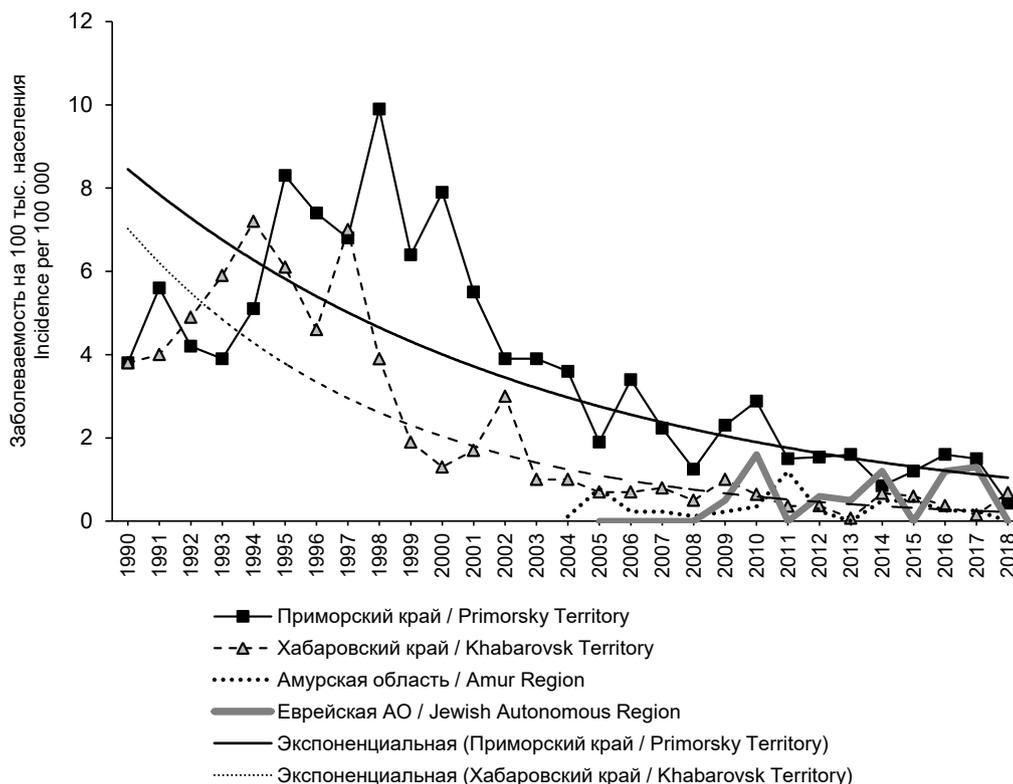
Динамика численности иксодовых клещей и мелких грызунов колеблется по годам, влияя на активность вирусной популяции [10, 16], что отражается и на показателях заболеваемости КЭ.

На протяжении 1990–2018 гг. на территории Южно-Сихотэ-Алинского региона (Приморский край) заболеваемость КЭ всегда была выше по сравнению с территориями Северо-Сихотэ-Алиня (рисунок). Здесь наблюдается главная тенденция — динамичное снижение показателей заболеваемости КЭ (экспоненциальная динамика), которая характеризует идентичность эпизоотических процессов в

функционирующих природных очагах на всех территориях Сихотэ-Алинского региона.

Сложилось стойкое представление о том, что классическая форма дальневосточного КЭ характеризуется особой тяжестью инфекционного процесса с высокими показателями неблагоприятных исходов [17–19]. Подобная картина наблюдается на территории прилегающего Китая. Официально КЭ был зарегистрирован в провинции Хэйлунцзян еще в 1952 г., тогда заболеваемость в этой провинции составляла 3,2 на 100 тыс. населения, а летальность достигала более 25%. Регистрировали регулярные подъемы заболеваемости с пиками каждые 5–7 лет [20]. Хотя до 1994 г. большинство случаев были зарегистрированы на территории провинции Муданьцзян (реки Сунгари и Ичунь), в дальнейшем очаги КЭ распространились до городов Цзиси и Харбин [20, 21].

В 1990–1999 гг. на всей очаговой территории евразийского континента наступило ухудшение эпидемической ситуации по КЭ. Отмечено многократное увеличение показателей заболеваемости не только на территориях Западной и Восточной Сибири, но и в европейских областях и странах [3]. Дальневосточный регион не стал исключением, заболеваемость КЭ в нем достигла самых высоких показателей (рисунок). В этот период уровень забо-



Динамика заболеваемости клещевым энцефалитом на разных административных территориях Дальневосточного региона Российской Федерации в 1990–2018 гг.

The dynamics of the tick-borne encephalitis incidence in different administrative territories of the Far Eastern region of the Russian Federation from 1990 to 2018.

леваемости КЭ в Приморском крае был выше, чем в других регионах Дальнего Востока, — 3,80–9,88 на 100 тыс. населения. Средний показатель летальности составил 15,3%. Ухудшение эпидемической ситуации по КЭ и другим инфекционным заболеваниям на всех эндемичных территориях РФ многие исследователи связывали не только с общебиологическими закономерностями регуляции эпидемического процесса, но и с социальными факторами. Население, не занятое постоянной трудовой деятельностью, при низком уровне прожиточного обеспечения до настоящего времени представляет собой группу повышенного риска заражения возбудителями клещевых инфекций [22–24].

В 2000–2009 гг., напротив, сложилась стойкая тенденция выраженного снижения уровня заболеваемости КЭ, причем наименьшее значение его было отмечено в 2008 г. — 1,25 на 100 тыс. населения. Но средний показатель заболеваемости ($3,8 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения) оставался выше общероссийского ($3,1$ на 100 тыс. населения). Показатель летальности также снизился — до 10,5%.

В 2010–2018 гг. снижение заболеваемости КЭ продолжилось. Так, в 2014 и 2018 гг. отмечены крайне низкие показатели заболеваемости (0,85 и 0,43 на 100 тыс. населения), показатели летальности были также низкими — от 3,4% в 2012 и 2013 гг. до 0% в 2015 г. [22]. Подобная динамика заболеваемости КЭ наблюдалась в соседних северных провинциях Китая — повышенные показатели заболеваемости отмечались в 2009–2011 гг. и снижались в последующие эпидемические сезоны. Причем летальность при КЭ была также низкой и составляла 0,9% [25].

В среднем за весь 80-летний период изучения КЭ показатель летальности в Приморском крае составил 17% [26], в Хабаровском крае — до 10,9% [27].

Кроме того, характерным для этих лет явилось снижение показателей зараженности иксодовых клещей на всей территории природных очагов Сихотэ-Алиньского региона. Следует отметить, что если в 1990–2010 гг. основным методом верификации ВКЭ был иммуноферментный анализ (ИФА), то в последнее десятилетие в лабораторную диагностику прочно внедрились методы молекулярной диагностики (ОТ-ПЦР). Оба эти метода являются основными в плане изучения вирусофорности иксодовых клещей, а также диагностики КЭ.

За 2007–2016 гг. наблюдения, используя ИФА, А.Г. Драгомерецкая с соавт. [28] показали динамику выявления антигена ВКЭ в клещах после присасывания их к человеку в Хабаровском крае. Процент этих показателей не всегда был синхронным относительно уровня заболеваемости КЭ. Так, в 2007 г. отмечен пиковый показатель ($9,4 \pm 1,13\%$), после которого происходило значительное снижение вирусофорности клещей (в 2008 г. — 3,1%, в

2009 г. — 2,4%, в 2010 г. — 1,01%, в 2011 г. — 0,8%, в 2012 г. — 1,2%, в 2013 г. — 3,6%). Следующий подъем вирусофорности клещей отмечен в 2014 г. ($10,3 \pm 0,72\%$), а снижение — в 2016 г. до $5,9 \pm 0,45\%$. Однако общая зараженность клещей, собранных в этот же период в лесных биотопах и исследованных с помощью ОТ-ПЦР, составила всего лишь 1,3%. В то же время распределение генетического маркера ВКЭ у взрослых клещей разных видов, собранных в 1999–2014 гг., показало, что средний уровень вирусофорности клещей *I. persulcatus* составил $7,9 \pm 0,7\%$, *H. concinna* — $5,6 \pm 1,0\%$, *H. japonica* — $2,0 \pm 2,0\%$ и *D. silvarum* — $1,3 \pm 1,3\%$ [29].

В 2008–2018 гг. в Приморском крае с помощью ИФА были проведены исследования по определению антигена в клещах, присосавшихся к людям, а в случаях потери клеща антиген ВКЭ выявляли в лейкоцитарной фракции крови пациентов [22, 30]. Всего исследовано 6754 пробы крови и 14 084 экземпляра иксодовых клещей. Причем ежегодно антиген ВКЭ почти в 3 раза чаще выявляли в крови людей с укусом клеща ($4,6 \pm 0,83\%$) по сравнению с показателями антигена в клещах, снятых с людей ($1,1 \pm 0,09\%$). Частично пробы, положительные в ИФА (944 клещей и 146 проб крови), исследовали методом ОТ-ПЦР-РВ. РНК ВКЭ выявили в клещах в 9 случаях (0,95%), однако изолировать вирус из этих проб не удалось. Только в 2018 г. антиген ВКЭ был выявлен в 0,6% клещей *I. persulcatus* и не обнаружен в других приморских клещах *Dermacentor* и *Haemaphysalis*. При исследовании методом ОТ-ПЦР-РВ в клещах *I. persulcatus* генетический маркер вируса КЭ определяли в 0,65–0,9% случаев [30, 31]. Так же редко, в 1,1% случаев, РНК ВКЭ обнаруживали в клещах, собранных с растительности [32].

И все же из антигенположительных лейкоцитарных фракций крови людей нам удалось выделить 3 штамма ВКЭ, которые были изолированы в период наибольшей активности вируса в 2009 и 2010 гг., когда заболеваемость составляла 2,3 и 2,88 на 100 тыс. населения, а летальность была равна 15,9 и 7,3% соответственно [22].

Многие исследователи при проведении диагностики КЭ зачастую сталкиваются с несовпадением положительных результатов в ИФА и ПЦР [22, 31, 33]. Кроме того, выявленные положительные пробы в клещах и лейкоцитарной фракции крови людей в ИФА или в ПЦР довольно часто не подтверждаются изоляцией ВКЭ. Так, по данным О.В. Мельниковой и соавт. [33], большая часть суспензий, содержащих антиген ВКЭ, не вызывала клинических проявлений болезни при заражении ими белых мышей. Авторам удалось выделить вирус из клещевых суспензий в 25% наблюдений, из мозговых суспензий мелких млекопитающих — в 10,5%. Причиной того является формирование незрелых, т.е. неинфекци-

онных вирусных частиц, которые могут выявляться или в ИФА, или в ПЦР.

Расхождение выявления положительных показателей, полученных в ПЦР, по сравнению с ИФА, было отмечено нами [34] для слабопатогенного штамма *Primorye-437* в диапазоне титра ВКЭ, равного $1 \log \text{TCID}_{50}/\text{мл}$, для высокопатогенного штамма *Dal'negorsk* — $5 \log \text{TCID}_{50}/\text{мл}$. Эффективность выявления генетического маркера в ПЦР по сравнению с ИФА для невирулентного штамма, имеющего дефекты в генетической структуре [44], была выше в 10 раз, а для высокопатогенного штамма — в 5000 и более раз [34]. Замены аминокислот в неструктурных вирусных белках, таких как протеаза (комплекс белков NS2B/NS3) и РНК-полимераза, могут влиять на активность ферментов и скорость размножения ВКЭ [44]. Поэтому верификация в ПЦР штаммов ВКЭ с разной биологической характеристикой может происходить по-разному.

Для изучения генетической характеристики возбудителей стали широко использовать не штаммы ВКЭ, а изоляты РНК, выделенные из различных объектов [35]. Получение молекулярно-генетической характеристики изолятов путем секвенирования РНК, выделенной непосредственно из биологических образцов, представляет ценность в плане исключения изменчивости вирусного генома при пассировании штамма на культуре клеток или на лабораторных животных [35]. Однако при наличии в вирусном геноме мутаций в участках связывания праймеров или зондов, входящих в состав ПЦР-теста, такой штамм может определяться данным тестом с меньшей вероятностью: не все геноварианты возбудителей выявляются, и всегда существует вероятность получения ложноотрицательных результатов [36]. При таком подходе к детекции вируса проведение расширенных молекулярно-генетических исследований ограничено, а без выделенного штамма невозможно изучать биологические основы патогенности возбудителя, что необходимо для понимания эпидемиологии, клиники и разработки методов лечения и профилактики болезни. Несомненно, что только одновременное сочетание положительных показателей в двух реакциях (ИФА и ПЦР) может способствовать выявлению полноценного ВКЭ в достаточной концентрации для активной репликации [34].

Анализируя особенности проявления КЭ в Приморском и Хабаровском краях, следует отметить, что здесь, наряду с крайне тяжелыми формами заболевания, ведущими к летальным исходам, в последние годы все чаще стали встречаться случаи КЭ со стертыми и бессимптомными формами инфекции [18, 22, 27]. Результаты положительных проб присосавшихся клещей или крови людей с укусами клещей чаще всего указывают лишь на присутствие генетического маркера РНК в ПЦР или

антигена вируса в ИФА. Это может свидетельствовать о получении реципиентом субпороговой дозы возбудителя, недостаточной для развития активного инфекционного процесса [37].

Зараженность проб полноценным вирусом, способным к репликации, можно выявить только при помощи классических вирусологических способов изоляции возбудителя. Такой полноценный вирус способен вызывать разнообразные клинические проявления инфекции — от легких лихорадочных до тяжелых очаговых форм КЭ с летальными исходами [22].

Выделение полноценного инфекционного вируса, опасного для человека, не только решает эпидемиологические задачи, но и открывает перспективы изучения его биологических свойств и молекулярно-генетической характеристики. Такая возможность, как правило, предоставляется в годы активной циркуляции вируса в природном очаге, когда появляются штаммы с повышенной вирулентностью. Так, в 2004 г. при подъеме заболеваемости КЭ (3,6 на 100 тыс. населения) на севере Приморского края из мозга умершего пациента был выделен новый вариант высоковирулентного штамма ВКЭ [38]. Или, например, в провинции Муданьцзян в Китае в 2010 г. при повышенной заболеваемости были изолированы 2 штамма ВКЭ (MDJ-02 и MDJ-03) из крови тяжелобольных пациентов [39]. Изучение молекулярно-генетической характеристики показало близкое родство этих штаммов к двум представителям вируса дальневосточного субтипа: к штамму VL99-m11, изолированному в Приморском крае (Ботанический сад Владивостока), и к штамму KN99-m9 в Хабаровском крае [40].

В 1993 г., при резком подъеме заболеваемости КЭ на евразийском континенте, зарегистрирован новый эндемичный регион по КЭ на о. Хоккайдо (Япония), где был диагностирован первый случай КЭ с благоприятным исходом [9]. Здесь были приняты широкие эколого-эпизоотологические исследования, изолированы штаммы ВКЭ, которые по молекулярно-генетической характеристике идентифицированы как штаммы дальневосточного субтипа [41]. В 2016–2017 гг. здесь же зарегистрированы еще 3 новых случая КЭ, 2 из которых закончились летальным исходом [25], что свидетельствовало о повышении активности действующего природного очага КЭ на северных территориях Японии, о. Хоккайдо. Именно эти случаи обращают на себя внимание в отношении активизации природных очагов КЭ на самой крайней восточной очаговой территории Дальневосточного региона.

Не менее удивительными находками явились случаи изоляции штаммов ВКЭ из легочной ткани диких грызунов, отловленных в Южной Корее [8]. К настоящему времени известны уже 7 таких изолятов, которые по молекулярно-генетической

характеристике оказались штаммами европейского субтипа. Этот факт пока не получил четкого объяснения, как и обнаружение таких штаммов ВКЭ на юго-восточной территории Дальнего Востока, столь далекого от Европейского региона. Однако такие находки открывают новые горизонты и расширяют наше понимание о возможном формировании новых очагов с ранее неизвестными штаммами, а также о постоянно происходящих процессах, определяющих устойчивость или изменчивость популяции ВКЭ в природных очагах. Примером тому послужила изоляция двух новых штаммов ВКЭ из диких грызунов *Marmota himalayana* на территориях ранее неизвестных природных очагов (Тянь-Шань, Китай) [7]. На основе молекулярно-генетического анализа полипротеина этих штаммов (Нim-ТВЕV) выявлена идентичность нуклеотидов в 83,5–85,2%, а также аминокислот в 92,6–94,2% с другими тремя субтипами ВКЭ. Уровень идентичности нуклеотидов и аминокислот штаммов ВКЭ европейского и сибирского субтипов по сравнению с дальневосточным субтипом составляет 83,2–85,5 и 93,0–95,2% соответственно. Полученные убедительные отличия этих штаммов от штаммов ВКЭ трех субтипов позволили авторам заявить о новом — гималайском — субтипе вируса КЭ (Нim-ТВЕV), который, по мнению авторов [7], был «скрыт» в течение сотен лет. Однако можно предположить, что идут процессы видообразования новых субтипов ВКЭ.

Наиболее полное представление о дальневосточной популяции ВКЭ получено нами в последнее десятилетие XX в. на основе полногеномной характеристики 50 штаммов ВКЭ, изолированных от пациентов с разными клиническими проявлениями инфекции — от очаговых до инаппарантных форм, а также из иксодовых клещей, с различной исторической давностью их изоляции. Дано описание биологических свойств [42, 43] и молекулярно-генетической характеристики дальневосточной популяции ВКЭ [44, 45], начиная с описания полногеномной последовательности прототипного штамма Софбин, впервые выполненного А.Г. Плетневым с соавт. [46]. Комплексные данные о значительном числе дальневосточных штаммов ВКЭ, охарактеризованных и зарегистрированных в GenBank, явились основой и толчком для изучения и сравнительного анализа различий многочисленных штаммов ВКЭ, выделенных на территории евразийского континента [47–50].

Заключение

Несмотря на более чем 80-летний период изучения КЭ, исследователи, используя новые современные подходы и методы изучения, постоянно расширяют перед собой задачи, решение которых постепенно открывает особенности жизнедеятель-

ности вирусной популяции на определенных территориях природных очагов этой инфекции и помогает понять, насколько бесконечна и сложна для изучения эта проблема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит. *Архив биологических наук*. 1939; 56(2): 9-37.
2. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2007; 52(5): 8-10.
3. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. *Клещевые трансмиссивные инфекции*. Новосибирск: Наука; 2015.
4. Кучерук В.В., Иванова Л.М., Неронов В.М. *Клещевой энцефалит. География природноочаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики*. М.; 1969: 171-216.
5. Коренберг Э.И. *Биохорологическая структура вида (на примере таежного клеща)*. М.: Наука; 1979.
6. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Районирование ареала клещевого энцефалита. В кн.: *Итоги науки и техники: Медицинская география*. М.: ВИНТИ; 1981. Том 11.
7. Sun R.X., Lai S.J., Yang Y., Li X.L., Liu K., Yao H.W., et al. Mapping the distribution of tick-borne encephalitis in mainland China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4): 631-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.04.009>
8. Yun S.M., Kim S.Y., Ju Y.R., Han M.G., Jeong Y.E., Ryou J. First complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis virus isolates obtained from wild rodents in South Korea. *Virus Genes*. 2011; 42(3): 307-16. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11262-011-0575-y>
9. Takashima I., Morita K., Chiba M., Hayasaka D., Sato T., Takezawa C., et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J. Clin. Microbiol*. 1997; 35(8): 1943-7.
10. Леонихин С.П., Леонова Г.Н. *Экология и географическое распространение арбовирусов*. М.: Медицина; 1985.
11. Беликова Н.П. Иксодовые клещи. В кн.: *Природноочаговые болезни в Приморском крае*. Владивосток; 1975: 162-80.
12. Волков В.И. *Медико-экологический атлас Хабаровского края и Еврейской автономной области*. Хабаровск; 2005.
13. Meng F., Tang M., Tan Z., Zhao Z., Xu L., Wu J., et al. Virome analysis of tick-borne viruses in Heilongjiang Province, China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019; 10(2): 412-20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.12.002>
14. Takeda T., Ito T., Chiba M., Takahashi K., Niioka T., Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from *Ixodes ovatus* (Acari: Ixodidae) in Japan. *J. Med. Entomol*. 1998; 35(3): 227-31. DOI: <http://doi.org/10.1093/jmedent/35.3.227>
15. Takeda T., Ito T., Osada M., Takahashi K., Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from wild rodents and a seroepizootiologic survey in Hokkaido, Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1999; 60(2): 287-91. DOI: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.287>
16. Якименко В.В., Дрокин Д.А., Калмин О.Б., Богданов И.И., Иванов Д.И. К вопросу о влиянии host-эффекта на штаммовую изменчивость вируса клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 1996; 41(3): 112-7.
17. Шаповал А.Н. *Клещевой энцефаломиелит*. М.: Медицина; 1980.
18. Леонова Г.Н. О нозологической однородности и эволюции клещевого энцефалита. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; (3): 19-22.
19. Сомова Л.М., Леонова Г.Н. Патология центральной нервной системы при дальневосточном клещевом энцефалите. В кн.: Ишмухаметов А.А., ред. *Патология нейроинфекций*,

- вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита. М.: Синтерия; 2018: 19-49.
DOI: <http://doi.org/10.26100/5DQY-TN22>
20. Zhang D.H., Zhang Z.X., Wang Y.M. Study on the trend of the epidemic of tick-borne encephalitis in Heilongjiang province. *Ji Bing Jian Ce*. 2000; 15: 57-8. (in Chinese)
 21. Lu Z., Bröker M., Liang G. Tick-Borne Encephalitis in Mainland China. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008; 8(5): 713-20.
DOI: <http://doi.org/10.1089/vbz.2008.0028>
 22. Леонова Г.Н. Динамика эпидемической ситуации по клещевому энцефалиту на Дальнем Востоке. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(3): 17-22.
 23. Мельникова О.В., Андаев Е.И. Связь манифестных случаев клещевого вирусного энцефалита с некоторыми демографическими, социальными и экологическими факторами. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (4): 37-45.
 24. Мерзлова Н.Б., Серова И.А., Ягодина А.Ю. Классификации инфекционных и паразитарных болезней по социологическим критериям. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2011; (2): 35-9.
 25. Yoshii K., Song J.Y., Park S.B., Yang J., Schmitt H.J. Tick-borne encephalitis in Japan, Republic of Korea and China. *Emerg. Microbes Infect.* 2017; 6(9): e82.
DOI: <http://doi.org/10.1038/em.2017.69>
 26. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И.Г. Современный взгляд на дальневосточную популяцию вируса клещевого энцефалита. *Медицинская вирусология*. 2017; 31(1): 32.
 27. Захарычева Т.А. *Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра*. Хабаровск; 2014.
 28. Драгомерецкая А.Г., Мжельская Т.В., Ковальский А.Г., Высокочина Н.П., Троценко О.Е., Караванская Т.Н. и др. Результаты мониторинга за активностью природных очагов трансмиссивных инфекций на территории Хабаровского края в эпидемический сезон 2016 года. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2017; (32): 45-51.
 29. Pukhovskaya N.M., Morozova O.V., Vysochina N.P., Belozeroва N.B., Bakhmetyeva S.V., Zdanovskaya N.I., et al. Tick-borne encephalitis virus in arthropod vectors in the Far East of Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018; 9(4): 824-33.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.01.020>
 30. Шутикова А.Л., Леонова Г.Н., Лубова В.А. Молекулярно-генетический мониторинг как основа современного эпидемиологического надзора за клещевыми инфекциями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(7): 424-9.
DOI: <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-424-429>
 31. Леонова Г.Н., Лубова В.А., Иванис В.А. Мониторинг возбудителей клещевых инфекций на территории Приморского края в период 2014–2018 гг. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018; (4): 10-4.
 32. Лубова В.А., Леонова Г.Н., Бондаренко Е.И. Комплексная характеристика природных очагов клещевых инфекций на юго-восточных территориях Сихотэ-Алиня. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017; (1): 30-5.
DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.345611>
 33. Мельникова О.В., Адельшин Р.В., Корзун В.М., Трушина Ю.Н., Андаев Е.И. Характеристика изолятов вируса клещевого энцефалита из природных очагов в Иркутской области и уточнение генотипического пейзажа. *Вопросы вирусологии*. 2016; 61(5): 229-34.
DOI: <http://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-5-229-234>
 34. Леонова Г.Н. Сравнительный анализ эффективности методов верификации вируса клещевого энцефалита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(11): 686-9.
DOI: <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-686-689>
 35. Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздова О.М., Григорьева А.А., Фролова Н.А., Шейдерова И.Д. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области. *Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология*. 2015; 29(1): 3-15.
 36. Иванов М.К., Прасолова М.А., Тимофеев Д.И., Глушков С.А., Кандрушин Е.В. Одновременное выявление двух мишеней – подход к решению проблем ПЦР-диагностики заболеваний, вызываемых вирусами с высокой генетической изменчивостью. В кн.: *Материалы научно-практической конференции «Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе»*. Новосибирск; 2016: 156-7.
 37. Коренберг Э.И. Молекулярно-биологические методы и изучение феномена природной очаговости болезней. *Успехи современной биологии*. 2012; 132(5): 448-62.
 38. Ternovoi V.A., Protopopova E.V., Chausov E.V., Novikov D.V., Leonova G.N., Netesov S.V., et al. Novel variant of tickborne encephalitis virus, Russia. *Emerg. Infect. Dis*. 2007; 13(10): 1574-8.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1310.070158>
 39. Si B.Y., Jiang T., Zhang Y., Deng Y.Q., Huo Q.B., Zheng Y.C., et al. Complete genome sequence analysis of tick-borne encephalitis viruses isolated in northeastern China. *Arch. Virol*. 2011; 156(8): 1485-8.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s00705-011-1031-y>
 40. Zhang Y., Si B.Y., Liu B.H., Chang G.H., Yang Y.H., Huo Q.B., et al. Complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis viruses isolated from China. *Virus Res*. 2012; 167(2): 310-31.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.05.015>
 41. Hayasaka D., Suzuki Y., Kariwa H., Ivanov L., Volkov V., Demenev V., et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far-eastern Russia. *J. Gen. Virol.* 1999; 80(Pt. 12): 3127-35.
DOI: <http://doi.org/10.1099/0022-1317-80-12-3127>
 42. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G., Takashima I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology*. 2013; 443(1): 89-98.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.029>
 43. Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Kondratov I.G., Takashima I., Belikov S.I. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. *Virus Res*. 2014; 189: 34-42.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.04.004>
 44. Belikov S.I., Kondratov I.G., Potapova U.V., Leonova G.N. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94946.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0094946>
 45. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus. *Arch. Virol*. 2017; 162(8): 2211-8.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s00705-017-3309-1>
 46. Pletnev A.G., Yamshchikov 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; 174(1): 250-63.
DOI: [http://doi.org/10.1016/0042-6822\(90\)90073-z](http://doi.org/10.1016/0042-6822(90)90073-z)
 47. Bertrand Y., Töpel M., Elväng A., Melik W., Johansson M. First dating of a recombination event in mammalian tick-borne flaviviruses. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31981.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0031981>
 48. Norberg P., Roth A., Bergström T. Genetic recombination of tick-borne flaviviruses among wild-type strains. *Virology*. 2013; 440(2): 105-16.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2013.02.017>

49. Bertrand Y., Johansson M., Norberg P. Revisiting recombination signal in the tick-borne encephalitis virus: a simulation approach. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164435. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0164435>

50. Vorovitch M.F., Kozlovskaya L.I., Romanova L.Iu., Chernokhaeva L.L., Ishmukhametov A.A., Karganova G.G. Genetic description of a tick-borne encephalitis virus strain Sofjin with the longest history as a vaccine strain. *Springerplus*. 2015; 4: 761. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40064-015-1561-y>

REFERENCES

1. Zilber L.A. Spring (spring-summer) epidemical tick-borne encephalitis. *Arkiv biologicheskikh nauk*. 1939; 56(2): 9-37. (in Russian)

2. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Pakschina N.D. Organization of supervision of tick-borne virus encephalitis and ways of its prevention in the Russian Federation. *Voprosy virusologii*. 2007; 52(5): 8-10. (in Russian)

3. Zlobin V.I., Rudakov N.V., Malov I.V. *Tick-Borne Infections [Kleshchevye transmissivnye infektsii]*. Novosibirsk: Nauka; 2015. (in Russian)

4. Kucheruk V.V., Ivanova L.M., Neronov V.M. *Tick-Borne Encephalitis. The Geography of Natural Focal Human Diseases in Connection with the Tasks of Their Prevention [Kleshchevoy entsefalit. Geografiya prirodnoochagovykh bolezney cheloveka v svyazi s zadachami ikh profilaktiki]*. Moscow; 1969: 171-216. (in Russian)

5. Korenberg E.I. *Biochorological Structure of the Species (on the Example of a Taiga Tick) [Biokhorologicheskaya struktura vida (na primere taezhnogo kleshcha)]*. Moscow: Nauka; 1979. (in Russian)

6. Korenberg E.I., Kovalevskiy Yu.V. Zoning of the area of tick-borne encephalitis. In: *Results of Science and Technology: Medical Geography. Volume 11 [Itogi nauki i tekhniki: Meditsinskaya geografiya. Tom 11]*. Moscow: VINITI; 1981. (in Russian)

7. Sun R.X., Lai S.J., Yang Y., Li X.L., Liu K., Yao H.W., et al. Mapping the distribution of tick-borne encephalitis in mainland China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4): 631-9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.04.009>

8. Yun S.M., Kim S.Y., Ju Y.R., Han M.G., Jeong Y.E., Ryou J. First complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis virus isolates obtained from wild rodents in South Korea. *Virus Genes*. 2011; 42(3): 307-16. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11262-011-0575-y>

9. Takashima I., Morita K., Chiba M., Hayasaka D., Sato T., Takezawa C., et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J. Clin. Microbiol*. 1997; 35(8): 1943-7.

10. Chumikhin S.P., Leonova G.N. *Ecology and Geographical Distribution of Arboviruses [Ekologiya i geograficheskoe rasprostranenie arbovirusov]*. Moscow: Meditsina; 1985. (in Russian)

11. Belikova N.P. Ixodid ticks. In: *Natural Focal Diseases in the Primorsky Territory [Prirodnoochagovye bolezni v Primorskoy krae]*. Vladivostok; 1975: 162-80. (in Russian)

12. Volkov V.I. *Medical and Environmental Atlas of the Khabarovsk Territory and the Jewish Autonomous Region [Mediko-ekologicheskij atlas Khabarovskogo kraja i Evreyskoy avtonomnoy oblasti]*. Khabarovsk; 2005. (in Russian)

13. Meng F., Ding M., Tan Z., Zhao Z., Xu L., Wu J., et al. Virome analysis of tick-borne viruses in Heilongjiang Province, China. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019; 10(2): 412-20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.12.002>

14. Takeda T., Ito T., Chiba M., Takahashi K., Niioka T., Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from Ixodes ovatus (Acari: Ixodidae) in Japan. *J. Med. Entomol*. 1998; 35(3): 227-31. DOI: <http://doi.org/10.1093/jmedent/35.3.227>

15. Takeda T., Ito T., Osada M., Takahashi K., Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from wild rodents and a seroprevalence survey in Hokkaido, Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1999; 60(2): 287-91. DOI: <http://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.60.287>

16. Yakimenko V.V., Drokin D.A., Kalmin O.B., Bogdanov I.I., Ivanov D.I. To the question of the effect of the host on variability of tick-borne encephalitis virus strain. *Voprosy virusologii*. 1996; 41(3): 112-7. (in Russian)

17. Shapoval A.N. *Tick-borne Encephalomyelitis [Kleshchevoy entsefalomielit]*. Moscow: Meditsina; 1980. (in Russian)

18. Leonova G.N. On the nosological homogeneity and evolution of tick-borne encephalitis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; (3): 19-22. (in Russian)

19. Somova L.M., Leonova G.N. Pathology of the central nervous system with Far Eastern tick-borne encephalitis. In: *Ishmukhametov A.A., ed. Pathology of Neuroinfections Caused by Tick-Borne Encephalitis Complex Viruses [Patologiya neyroinfektsiy, vyzvaemykh virusami kompleksa kleshchevogo entsefalita]*. Moscow: Sinteriya; 2018: 19-49. DOI: <http://doi.org/10.26100/5DQY-TN22> (in Russian)

20. Zhang D.H., Zhang Z.X., Wang Y.M. Study on the trend of the epidemic of tick-borne encephalitis in Heilongjiang province. *Ji Bing Jian Ce*. 2000; 15: 57-8. (in Chinese)

21. Lu Z., Bröker M., Liang G. Tick-Borne Encephalitis in Mainland China. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008; 8(5): 713-20. DOI: <http://doi.org/10.1089/vbz.2008.0028>

22. Leonova G.N. The dynamics of the epidemic situation of tick-borne encephalitis in the Far East. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2015; 14(3): 17-22. (in Russian)

23. Mel'nikova O.V., Andaev E.I. The manifest tick-borne encephalitis cases and their relationship with some demographic, social and ecological factors. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2014; (4): 37-45. (in Russian)

24. Merzlova N.B., Serova I.A., Yagodina A.Yu. Classification of infectious and parasitic diseases according to sociological criteria. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 2011; (2): 35-9. (in Russian)

25. Yoshii K., Song J.Y., Park S.B., Yang J., Schmitt H.J. Tick-borne encephalitis in Japan, Republic of Korea and China. *Emerg. Microbes Infect*. 2017; 6(9): e82. DOI: <http://doi.org/10.1038/emi.2017.69>

26. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. A modern view of the Far Eastern population of the tick-borne encephalitis virus. *Meditsinskaya virusologiya*. 2017; 31(1): 32. (in Russian)

27. Zakharycheva T.A. *Tick-Borne Encephalitis in the Khabarovsk Territory: Yesterday, Today, Tomorrow [Kleshchevoy entsefalit v Khabarovskom krae: vchera, segodnya, zavtra]*. Khabarovsk; 2014. (in Russian)

28. Dragomeretskaya A.G., Mzhel'skaya T.V., Koval'skiy A.G., Vysochina N.P., Trotsenko O.E., Karavyanskaya T.N., et al. Results of monitoring the natural foci of vector-borne infections activity on the territory of Khabarovsk region in epidemic season of 2016. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii*. 2017; (32): 45-51. (in Russian)

29. Pukhovskaya N.M., Morozova O.V., Vysochina N.P., Belozerovaly N.B., Bakhmetyeva S.V., Zdanovskaya N.I., et al. Tick-borne encephalitis virus in arthropod vectors in the Far East of Russia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018; 9(4): 824-33. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.01.020>

30. Shutikova A.L., Leonova G.N., Lubova V.A. Molecular genetic monitoring as the basis of modern epidemiological surveillance of tick-borne infections. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64(7): 424-9. DOI: <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-7-424-429> (in Russian)

31. Leonova G.N., Lubova V.A., Ivanis V.A. Monitoring of tick-borne pathogens in the territory of the Primorsky Territory in the period 2014–2018. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; (4): 10-4. (in Russian)

32. Lubova V.A., Leonova G.N., Bondarenko E.I. A complex characteristic of natural foci of tick-borne infections in the southeastern territories of Sikhote-Alin. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2017; (1): 30-5.
DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.345611> (in Russian)
33. Mel'nikova O.V., Adel'shin R.V., Korzun V.M., Trushina Yu.N., Andaev E.I. Characterization of tick-borne encephalitis virus isolates from natural foci in the Irkutsk region and clarification of the genotypic landscape. *Voprosy virusologii*. 2016; 61(5): 229-34.
DOI: <http://doi.org/10.18821/0507-4088-2016-61-5-229-234> (in Russian)
34. Leonova G.N. Comparative analysis of methods efficiency of verification of the tick-borne encephalite virus. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64(11): 686-9.
DOI: <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-11-686-689> (in Russian)
35. Efimova A.R., Karan' L.S., Drozdova O.M., Grigor'eva A.Ya., Frolova N.A., Sheyderova I.D., et al. Tick-borne encephalitis in Kemerovo region: epidemiology and genetic diversity of TBEV. *Trudy Instituta poliomielitov i virusnykh entsefalitov imeni M.P. Chumakova RAMN. Meditsinskaya virusologiya*. 2015; 29(1): 3-15. (in Russian)
36. Ivanov M.K., Prasolova M.A., Timofeev D.I., Glushkov S.A., Kandrushin E.V. The simultaneous identification of two targets is an approach to solving the problems of PCR diagnostics of diseases caused by viruses with high genetic variability. In: *Materials of the Scientific-Practical Conference «Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases at the Present Stage» [Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Diagnostika i profilaktika infektsionnykh bolezney na sovremennom etape»]*. Novosibirsk; 2016: 156-7. (in Russian)
37. Korenberg E.I. Molecular biological methods and study of natural focality diseases. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2012; 132(5): 448-62. (in Russian)
38. Ternovoi V.A., Protopopova E.V., Chausov E.V., Novikov D.V., Leonova G.N., Netesov S.V., et al. Novel variant of tickborne encephalitis virus, Russia. *Emerg. Infect. Dis*. 2007; 13(10): 1574-8.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1310.070158>
39. Si B.Y., Jiang T., Zhang Y., Deng Y.Q., Huo Q.B., Zheng Y.C., et al. Complete genome sequence analysis of tick-borne encephalitis viruses isolated in northeastern China. *Arch. Virol*. 2011; 156(8): 1485-8.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s00705-011-1031-y>
40. Zhang Y., Si B.Y., Liu B.H., Chang G.H., Yang Y.H., Huo Q.B., et al. Complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis viruses isolated from China. *Virus Res*. 2012; 167(2): 310-31.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.05.015>
41. Hayasaka D., Suzuki Y., Kariwa H., Ivanov L., Volkov V., Demenev V., et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far-eastern Russia. *J. Gen. Virology*. 1999; 80(Pt. 12): 3127-35.
DOI: <http://doi.org/10.1099/0022-1317-80-12-3127>
42. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G., Takashima I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology*. 2013; 443(1): 89-98.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.029>
43. Leonova G.N., Maystrovskaya O.S., Kondratov I.G., Takashima I., Belikov S.I. The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. *Virus Res*. 2014; 189: 34-42.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.04.004>
44. Belikov S.I., Kondratov I.G., Potapova U.V., Leonova G.N. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One*. 2014; 9(4): e94946.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0094946>
45. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus. *Arch. Virol*. 2017; 162(8): 2211-8.
DOI: <http://doi.org/10.1007/s00705-017-3309-1>
46. Pletnev A.G., Yamshchikov 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; 174(1): 250-63.
DOI: [http://doi.org/10.1016/0042-6822\(90\)90073-z](http://doi.org/10.1016/0042-6822(90)90073-z)
47. Bertrand Y., Töpel M., Elväng A., Melik W., Johansson M. First dating of a recombination event in mammalian tick-borne flaviviruses. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31981.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0031981>
48. Norberg P., Roth A., Bergström T. Genetic recombination of tick-borne flaviviruses among wild-type strains. *Virology*. 2013; 440(2): 105-16.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virol.2013.02.017>
49. Bertrand Y., Johansson M., Norberg P. Revisiting recombination signal in the tick-borne encephalitis virus: a simulation approach. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164435.
DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0164435>
50. Vorovitch M.F., Kozlovskaya L.I., Romanova L.Iu., Chernokhaeva L.L., Ishmukhametov A.A., Karganova G.G. Genetic description of a tick-borne encephalitis virus strain Sofjin with the longest history as a vaccine strain. *Springerplus*. 2015; 4: 761.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s40064-015-1561-y>

Информация об авторе:

Леонова Галина Николаевна[✉] — д.м.н., проф., г.н.с. лаб. природно-очаговых трансмиссивных инфекций ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», 690087, Владивосток, Россия.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6387-1127>.
E-mail: galinaleon41@gmail.com

Information about the author:

Galina N. Leonova[✉] — D. Sci. (Med.), Prof., principal researcher, Laboratory of natural focal transmissible infections, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 690087, Vladivostok, Russia.
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6387-1127>.
E-mail: galinaleon41@gmail.com